

## Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом

А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, Г.А. Новик, Е.А. Дементьева, О.П. Гурина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

## Diagnostic value of blood concentrations of the cytokines of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ and serum amyloid A (SAA) precursor protein in patients with juvenile rheumatoid arthritis

A.A. Stepanova, N.D. Savenkova, G.A. Novik, E.A. Dementieva, O.P. Gurina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia

**Цель исследования:** выявить особенности поражения почек у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, сопоставить полученные данные с концентрацией сывороточного белка-предшественника амилоида SAA и провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . У 20 (45,5%) из 44 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет выявлена системная форма ювенильного ревматоидного артрита, у 24 (54,5%) – суставная. У 26 (59,1%) больных изменений в анализах мочи не установлено, у 18 (40,9%) – диагностирована протеинурия. У всех 44 больных выявлено повышение концентрации белка-предшественника амилоида SAA в крови. Не установлено статистически значимого различия этого показателя у пациентов с системной (333,7 $\pm$ 55,2 мг/л) и суставной (227,3 $\pm$ 39,5 мг/л) формами болезни. Повышенная концентрация IL-1 $\beta$  в крови выявлена у 20 (45,5%), IL-6 – у 17 (38,6%) из 44 пациентов. Установлено, что концентрация IL-1 $\beta$  (91,2 $\pm$ 18,1 пг/мл) и IL-6 (80,4 $\pm$ 18,6 пг/мл) в крови у больных с системной формой заболевания достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у детей с суставной формой (41,4 $\pm$ 10,6 и 29,8 $\pm$ 5,6 пг/мл соответственно). При системной форме установлен достоверно более высокий уровень IL-1 $\beta$  (124,7 $\pm$ 23,6 пг/мл) и IL-6 (102,4 $\pm$ 27,8 пг/мл) в крови у пациентов, имеющих протеинурию, в отличие от больных без таковой (38,4 $\pm$ 16,0 и 43,2 $\pm$ 15,2 пг/мл соответственно). У детей с ювенильным ревматоидным артритом установлена положительная корреляционная связь средней степени между повышенной концентрацией в крови белка SAA и IL-1 $\beta$ ; умеренная положительная корреляция между концентрацией в крови белка SAA и IL-6. Полученные данные свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, сывороточный белок-предшественник амилоида SAA, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, поражение почек, АА-амилоидоз, протеинурия.

**Objective:** to reveal the specific features of kidney injury in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and to compare findings with the concentrations of serum amyloid A (SAA) precursor protein and the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ . **Results.** Twenty (4,5%) of 44 patients aged 3 to 17 years were found to have systemic-onset JRA; 24 (54,5%) had articular-onset JRA. Twenty-six (59.1%) patients had normal urinalyses; 18 (40,9%) were diagnosed with proteinuria. All the 44 patients were ascertained to have elevated blood SAA protein concentrations. There were no statistically significant differences between the patients with systemic-onset JRA and those with articular-onset JRA in this indicator (333,7 $\pm$ 55,2 and 227,3 $\pm$ 39,5 mg/l, respectively). The increased blood concentrations of IL-1 $\beta$  and IL-6 were detected in 20 (45,5%) and 17 (38,6%) of the 44 patients. In the patients with systemic-onset JRA, the levels of IL-1 $\beta$  (91,2 $\pm$ 18,1 pg/ml) and IL-6 (80,4 $\pm$ 18,6 pg/ml) were established to be significantly higher than those (41,4 $\pm$ 10,6 and 29,8 $\pm$ 5,6 pg/ml, respectively) in the children with articular-onset JRA ( $p < 0,05$ ). Significantly higher serum levels of IL-1 $\beta$  (124,7 $\pm$ 23,6 pg/ml) and IL-6 (102,4 $\pm$ 27,8 pg/ml) were detected in the systemic-onset JRA patients having proteinuria than those (38,4 $\pm$ 16,0 and 43,2 $\pm$ 15,2 pg/ml, respectively) in the patients without the latter. The children with JRA showed moderate positive correlations between the elevated blood concentrations of SAA protein and IL-1 $\beta$  and between the blood levels of SAA and IL-6. The findings suggest that the proinflammatory cytokines play a role in maintaining the chronic inflammatory process and stimulating amyloidogenesis in children with JRA.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, serum amyloid A (SAA) precursor protein, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, kidney injury, AA amyloidosis, proteinuria.

**Ю**венильный ревматоидный артрит у детей – системное хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественно аутоиммунным патогенезом. Патологический процесс приводит к деструкции пораженных суставов и со-

четається у ряду больных с выраженными внесуставными проявлениями [1–4].

Частота течения заболевания с сочетанием поражения суставного аппарата и экстраартикулярных проявлений достигает 90% [5, 6]. Одним из внесуставных

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 5:85–91

Адрес для корреспонденции: Степанова Арина Александровна – к.м.н., асс. каф. факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. той же каф. факультетской педиатрии

Новик Геннадий Айзикович – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии им. проф. И.М. Воронцова того же учреждения

Дементьева Елена Александровна – мл.н.с. лаборатории клинической иммунологии того же учреждения

Гурина Ольга Петровна – к.м.н., научный руководитель той же лаборатории 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

проявлений является поражение почек [5, 7]. Частота патологии почек при ревматоидном артрите составляет от 13 до 73% [7–9]. Поражение почек при ревматоидном артрите и ювенильном ревматоидном артрите может протекать по типу гломерулонефрита как проявление васкулита [10, 11], по типу амилоидной нефропатии с прогрессированием в хроническую болезнь почек [12–16], в виде мембранозной нефропатии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [7, 8, 17–19].

Большинство авторов, изучающих проблему патологии почек при ревматоидном артрите у детей и взрослых, выделяют вторичный АА-амилоидоз как тяжелый вариант поражения почек, приводящий к развитию почечной недостаточности [14, 15, 20–29]. Среди органов-мишеней при вторичном АА-амилоидозе наиболее часто наблюдается поражение почек [21, 25, 26]. В развитии ревматоидного амилоидоза почек выделяются латентная, протеинурическая, нефротическая, азотемическая или уремическая стадии [22, 25, 27–29].

На рисунке представлены основные патогенетические механизмы амилоидогенеза при АА-амилоидозе [30]. В патогенезе АА-амилоидоза ведущая роль принадлежит амилоидогенным свойствам сывороточного белка-предшественника амилоида (SAA). Белок



Рисунок. Основные патогенетические звенья АА-амилоидогенеза [30].

фибрилл амилоида при АА-амилоидозе образуется макрофагами из сывороточного белка-предшественника-SAA в результате его неполного расщепления. SAA – синтезируемый в гепатоцитах печени белок острой фазы, относящийся к альфа-глобулинам, в норме присутствующий в крови [24, 27, 31, 32]. Важную роль как в патогенезе системного воспаления при ювенильном ревматоидном артрите, так и в стимуляции процесса амилоидогенеза при вторичном АА-амилоидозе играют интерлейкины (IL)-1 $\beta$ , -6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), являющиеся провоспалительными хемокинами. В процессе острофазного ответа под действием IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  усиливается биосинтез SAA в печени и его концентрация в сыворотке крови может повыситься в 100–1000 раз [33–35].

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; SAA – сывороточный белок-предшественник амилоида; IL – интерлейкин; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

В условиях хронического воспалительного процесса (ревматоидный артрит и другие системные воспалительные заболевания) происходит длительный усиленный синтез SAA и его концентрация в крови продолжительное время поддерживается на высоком уровне. При этом инициируется процесс образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза [32, 36].

**Цель исследования:** выявить особенности поражения почек у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, сопоставить полученные данные с концентрацией сывороточного белка-предшественника амилоида SAA и провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ .

#### Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 44 пациента с ювенильным ревматоидным артритом (16 мальчиков, 28 девочек). Диагностика заболевания проводилась в соответствии с Восточно-Европейскими диагностическими критериями [1, 37].

Определяли концентрацию сывороточного белка-предшественника амилоида SAA в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA – Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) с использованием набора Invitrogen Hu SAA («Invitrogen Corporation», Канада) в условиях специализированной лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМУ. Допустимые значения нормы концентрации SAA в сыворотке крови – 10–15 мг/л [38, 39]. Концентрацию IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием Тест-систем для определения TNF- $\alpha$  человека, IL-1 $\beta$  человека, IL-6 человека (ООО «Цитокин», Россия). При оценке результатов нормальными значениями концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови считали 0–50, 0–50 и 0–70 пг/мл соответственно [40]. Выявляли динамику показателей общих анализов мочи, суточную протеинурию, уровень общего белка, аль-

бумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows v.6.1). Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического ( $M$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ) и среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) для признаков, имеющих нормальное распределение. Достоверность различий сравниваемых показателей определена по непараметрическому  $U$ -критерию Манна–Уитни, параметрическому критерию  $t$ -Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принят за 0,05. Для оценки взаимозависимости величин использованы методы корреляционного анализа.

### Результаты

Возраст 44 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом на момент обследования составил от 3 до 17 лет (средний возраст  $8,7 \pm 0,6$  года). У 20 (45,5%) из 44 пациентов диагностирована системная форма заболевания, у 24 (54,5%) – суставная форма. На момент обследования у 22 детей констатирован неактивный ювенильный ревматоидный артрит (активность 0 степени), у 22 больных – активный (I–III степень активности).

Терапия ювенильного ревматоидного артрита у 44 пациентов проводилась в соответствии с международными стандартами, включала в себя нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные препараты (включая пульс-терапию метилпреднизолоном), цитостатические препараты (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид), генноинженерные биологические препараты (абатацепт, этанерцепт, инфликсимаб, тоцилизумаб).

У 26 (59,1%) из 44 больных изменения в анализах мочи не были выявлены, у 18 (40,9%) диагностирована протеинурия, из них у 17 (94,4%) – протеинурия менее 0,5 г/сут, у одной (5,6%) больной с подтвержденным морфологически (биопсия слизистой прямой кишки) вторичным ревматоидным АА-амилоидозом почек при длительности 14 лет системной формы ювенильного ревматоидного артрита выяв-

лена протеинурия, достигавшая 33 г/сут, тяжелый нефротический синдром (гипоальбуминемия 19 г/л), исход в хроническую болезнь почек 4-й стадии (скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz 29,8 мл/мин, креатинин в крови 0,247 ммоль/л).

Протеинурия выявлена у 8 (33,3%) из 24 пациентов с суставной формой заболевания, у 10 (50%) из 20 пациентов с системным ювенильным ревматоидным артритом, а также у 9 (40,9%) из 22 больных с неактивным, у 8 (36,4%) из 22 пациентов с активным артритом.

У всех 44 пациентов было выявлено повышение концентрации белка предшественника амилоида SAA в крови ( $324,2 \pm 28,9$  мг/л). Повышенная концентрация IL-1 $\beta$  в крови выявлена у 20 (45,5%) из 44 больных, повышенный уровень IL-6 – у 17 (38,6%) пациентов, концентрация TNF- $\alpha$  в крови находилась в пределах нормы у всех больных. Концентрация IL-1 $\beta$  в крови у 44 больных с ювенильным ревматоидным артритом составила  $65,1 \pm 10,8$  пг/мл, уровень IL-6 –  $52,8 \pm 9,7$  пг/мл, концентрация TNF- $\alpha$  –  $4,3 \pm 1,0$  пг/мл. У 1 больной с вторичным ревматоидным АА-амилоидозом почек и нефротическим синдромом концентрация SAA в крови составила 828 мг/л, концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови – 199,5, 131,2 и 4,6 пг/мл соответственно.

Проведена сравнительная оценка концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка SAA в крови у больных с неактивным и активным ювенильным ревматоидным артритом. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Установлено, что концентрация IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови у больных с активным ювенильным ревматоидным артритом достоверно выше, чем находящийся в пределах нормы уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 у детей с неактивным артритом ( $p < 0,01$ ). Статистически значимого различия концентрации TNF- $\alpha$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов при сравнительном исследовании не установлено ( $p > 0,05$ ).

Проведено сравнительное исследование концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка SAA в крови у больных при различных клинических формах. Выявлено, что концентрация IL-1 $\beta$  ( $91,2 \pm 18,1$  пг/мл) и IL-6 ( $80,4 \pm 18,6$  пг/мл) в крови у пациентов с системной формой болезни является достоверно более высокой, чем находящийся в пределах нормы уровень

Таблица 1. Концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у пациентов с неактивным и активным ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА)

Показатель	Пациенты с неактивным ЮРА (n=22)	Пациенты с активным ЮРА (n=22)	Нормальные значения концентрации в сыворотке крови	$p$
IL-1 $\beta$ , пг/мл	$33,2 \pm 10,9$	$94,2 \pm 16,0$	0–50	<0,01
IL-6, пг/мл	$28,4 \pm 6,5$	$77,2 \pm 16,8$	0–50	<0,01
TNF- $\alpha$ , пг/мл	$3,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 1,9$	0–70	>0,05
SAA, мг/л	$219,9 \pm 43,7$	$321,6 \pm 49,7$	0–15	>0,05

Таблица 2. Частота (в %) повышенной концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , SAA в крови, протеинурии у пациентов с системной и суставной формой ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА)

Показатель	Пациенты с системной формой ЮРА (n=20)	Пациенты с суставной формой ЮРА (n=24)	p
IL-1 $\beta$ (более 50 пг/мл)	55,0 (n=11)	37,5 (n=9)	>0,05
IL-6 (более 50 пг/мл)	60,0 (n=12)	20,8 (n=5)	<0,01
TNF- $\alpha$ (более 70 пг/мл)	0	0	
SAA (более 15 мг/л)	100 (n=20)	95,8 (n=23)	>0,05
Протеинурия	50,0 (n=10)	33,3 (n=8)	>0,05

IL-1 $\beta$  (41,4 $\pm$ 10,6 пг/мл) и IL-6 (29,8 $\pm$ 5,6 пг/мл) в крови у детей с преимущественно суставной формой.

Статистически значимого различия концентрации TNF- $\alpha$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов в зависимости от клинической формы болезни при сравнительном исследовании не установлено ( $p>0,05$ ). Однако отмечена тенденция к более высоким показателям концентрации белка SAA в крови у пациентов с системной формой (333,7 $\pm$ 55,2 мг/л), чем при суставной форме (227,3 $\pm$ 39,5 мг/л).

Проведена сравнительная оценка частоты выявления протеинурии, повышенной концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с системной и суставной формами ювенильного ревматоидного артрита (табл. 2).

Установлено статистически достоверное различие частоты выявления повышенной концентрации IL-6 в крови в зависимости от клинической формы заболевания. У больных с системной формой повышенный уровень IL-6 в крови встречался достоверно чаще (у 60,0%), чем у пациентов с суставной формой (у 20,8%). Различие частоты выявления протеинурии, повышенной концентрации IL-1 $\beta$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови в зависимости от клинической формы болезни статистически недостоверно.

У 20 пациентов с системной формой ювенильного ревматоидного артрита установлены корреляционные связи, указывающие на прямую зависимость между концентрацией в крови белка-предшественника амилоида SAA и цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6: умеренная положительная корреляция концентрации в крови белка SAA и IL-1 $\beta$  (коэффициент Пирсона 0,48); по-

ложительная корреляционная связь средней степени между концентрацией белка SAA и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,5).

В табл. 3 представлены результаты сравнительного исследования концентраций IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка SAA в крови у пациентов с системной и суставной формами заболевания, имеющих и не имеющих протеинурию. Среди больных с системной формой установлен достоверно более высокий уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови у пациентов, имеющих протеинурию, в отличие от больных без протеинурии. Статистически значимого различия концентрации TNF- $\alpha$  и белка SAA в крови у пациентов с системной формой болезни, протекающей с протеинурией и без таковой, не выявлено ( $p>0,05$ ).

В группе пациентов с суставной формой установлена достоверно более высокая концентрация белка SAA в крови у пациентов, имеющих протеинурию. Достоверного различия концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у больных, имеющих и не имеющих протеинурию, не установлено.

Проведена сравнительная оценка концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у пациентов с неактивным и активным ювенильным ревматоидным артритом, имеющих и не имеющих протеинурию. Достоверного различия уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у пациентов с неактивным артритом в зависимости от наличия протеинурии не установлено ( $p>0,05$ ). У пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию, уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови (126,4 $\pm$ 25,9 и 109,7 $\pm$ 29,3 пг/мл соответственно) был достоверно более высоким, чем у больных без протеинурии (62,0 $\pm$ 14,1 и 44,8 $\pm$ 10,9 пг/мл соответственно).

Таблица 3. Концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка SAA в крови у пациентов с системной и суставной формами ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), имеющих и не имеющих протеинурию

Показатель	Системная форма ЮРА		p	Суставная форма ЮРА		p
	пациенты без протеинурии (n=10)	пациенты с протеинурией (n=10)		пациенты без протеинурии (n=16)	пациенты с протеинурией (n=8)	
IL-1 $\beta$ , пг/мл	38,4 $\pm$ 16,0	124,7 $\pm$ 23,6	<0,05	40,4 $\pm$ 10,3	51,9 $\pm$ 42,4	>0,05
IL-6, пг/мл	43,2 $\pm$ 15,2	102,4 $\pm$ 27,8	<0,05	30,3 $\pm$ 6,0	32,0 $\pm$ 17,4	>0,05
TNF- $\alpha$ , пг/мл	2,92 $\pm$ 0,28	6,66 $\pm$ 3,46	>0,05	3,78 $\pm$ 0,85	3,34 $\pm$ 0,52	>0,05
SAA, мг/л	278,1 $\pm$ 87,0	389,3 $\pm$ 67,9	>0,05	135,2 $\pm$ 37,7	384,4 $\pm$ 5,0	<0,05

Статистически значимого различия концентрации TNF- $\alpha$  в крови у указанных пациентов не выявлено ( $7,0 \pm 3,8$  и  $3,59 \pm 1,16$  пг/мл соответственно).

У 44 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом установлены корреляционные связи:

- положительная корреляция средней степени между повышенной концентрацией в крови белка-предшественника амилоида SAA и IL-1 $\beta$  (коэффициент Пирсона 0,5);
- умеренная положительная корреляция между концентрацией в крови белка SAA и IL-6 (коэффициент Пирсона 0,42);
- умеренная положительная корреляционная связь клинической формы болезни и концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,33 и 0,37 соответственно);
- умеренная положительная корреляционная связь между активностью заболевания и концентрацией IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,44 и 0,39 соответственно);
- умеренная положительная корреляция наличия протеинурии и концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови (коэффициент Пирсона 0,36 и 0,47 соответственно).

## Обсуждение

Проведена оценка концентраций белка-предшественника амилоида SAA, провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови у 44 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с ювенильным ревматоидным артритом. Полученные данные сопоставлений с проявлениями поражения почек у обследованных пациентов. У 40,9% обследованных больных выявлена изолированная протеинурия. Среди пациентов, имевших протеинурию, в 94,4% случаях суточная протеинурия не достигала степени нефротического синдрома, у 1 больной с длительностью системной формы заболевания 14 лет протеинурия достигала степени нефротического синдрома.

Установлено повышение концентрации белка предшественника амилоида SAA в крови у всех пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Полученный результат можно объяснить тем, что SAA является белком острой фазы, относящимся к  $\alpha$ -глобулинам. В ряде исследований подтверждена роль белка SAA как одного из чувствительных маркеров активности системного воспалительного процесса, особо подчеркнута выраженная вариабельность показателей концентрации SAA в крови пациентов с ревматоидным артритом [36, 38, 41, 42].

Показано, что важную роль как в патогенезе системного воспаления при ювенильном ревматоидном артритом, так и в стимуляции процесса амилоидогенеза при вторичном AA-амилоидозе играют провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [33–35]. Мы представили результаты сравнительной оценки концентраций указанных цитокинов в крови в зави-

симости от клинической формы, активности заболевания, наличия протеинурии у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Выявлено, что концентрация IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови у больных с активным ювенильным ревматоидным артритом достоверно выше, чем у детей с неактивным артритом, что согласуется с данными исследований, подтверждающих роль этих провоспалительных цитокинов в стимуляции процесса системного воспаления [34, 35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации указанных цитокинов в крови может быть маркером активности системного воспалительного процесса при ювенильном ревматоидном артритом.

Согласно полученным нами результатам концентрация IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови у больных с системной формой болезни превышает норму и является достоверно более высокой, чем при суставной форме. Наши данные согласуются с результатами других исследований [34, 35]. Как известно, IL-6 является главным активатором синтеза большинства острофазовых белков печени в отличие от провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- $\alpha$ , которые стимулируют лишь синтез отдельных белков и могут действовать опосредованно через IL-6 [33, 43, 44]. Результаты нашего исследования согласуются с данными Т. Miyamae и соавт. (2005) и Т. Tanaka, Т. Kishimoto (2012) [43, 44].

В крови у пациентов, имеющих протеинурию, установлен достоверно высокий уровень IL-1 $\beta$  и IL-6. В группе пациентов с суставной формой болезни обнаружена достоверно более высокая концентрация белка SAA у больных с протеинурией. Нами выявлен достоверно более высокий уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 в крови у пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом, страдающих протеинурией, в отличие от больных без протеинурии.

Отмечены положительные корреляционные связи между активностью, клинической формой болезни и концентрацией IL-1 $\beta$ , IL-6. В ряде других исследований была выявлена корреляция между концентрацией основных провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и тяжестью суставного поражения [45, 46].

Установленные положительные корреляционные связи концентрации белка-предшественника амилоида SAA и уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 в крови у пациентов подтверждают роль IL-1 $\beta$ , IL-6 в регуляции синтеза протеинов острой фазы, к которым относится белок SAA. На основании того, что IL-1 $\beta$ , IL-6 стимулируют синтез сыровоточного предшественника амилоида SAA, указанные цитокины можно рассматривать как компоненты патогенетической цепи процесса амилоидогенеза при ювенильном ревматоидном артритом. В нашем исследовании существенная роль IL-1 $\beta$ , IL-6 в процессе амилоидогенеза при ювенильном ревматоидном артритом подтверждается наличием положительной корреляционной связи наличия протеинурии и повышения концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 в крови у пациентов.

По данным исследований, TNF- $\alpha$  также является стимулятором синтеза белка-предшественника амилоида SAA, других протеинов острой фазы и играет важную роль в патогенезе рассматриваемого заболевания и амилоидогенезе [30, 44]. Однако мы не выявили достоверных различий концентрации TNF- $\alpha$  в крови у пациентов в зависимости от клинической формы, активности болезни, наличия протеинурии.

### Заключение

Повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и белка-предшественника амилоида SAA, положительные корреля-

ционные связи уровня белка SAA и IL-1 $\beta$ , SAA и IL-6 свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Для оптимизации диагностики вторичного AA-амилоидоза почек у детей с данным заболеванием, имеющих протеинурию, рекомендовано определение белка SAA в крови. Для выявления активности хронического воспаления и тактики терапии показано определение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 в крови у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М: ВЕДИ 2007; 308. (Alekseeva E.I., Litvitskiy P.F. Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms. Moscow: VEDI 2007; 308.)
2. Часнык В.Г., Новик Г.А., Дубко М.Ф. и др. Ювенильный идиопатический артрит: эра биологической терапии. Материалы Северо-Западной научно-практической конференции ревматологов. Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2010 г. Ст-Петербург: СПбГПМА 2010; 139. (Chasnyk V.G., Novik G.A., Dubko M.F. et al. Juvenile idiopathic arthritis: the era of biologic therapy. Proceedings of the Northwest Scientific and Practical Conference of Rheumatology. St-Petersburg, 23–24 September 2010. St-Petersburg: SP-SPMA 2010; 139.)
3. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean J Pediatr 2010; 53: 11: 921–930.
4. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Детская ревматология. Клинические рекомендации. Ювенильный артрит. Остеопороз при ревматических заболеваниях. М: Союз педиатров России 2011; 40. (Baranov A.A., Alekseeva E.I. Children's Rheumatology. Clinical guidelines. Juvenile arthritis. Osteoporosis in rheumatic diseases. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii 2011; 40.)
5. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A. et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis 1987; 46: 658–663.
6. Al-Ghamdi A., Attar S. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. Ann Saudi Med 2009; 29: 3: 189–193.
7. Pathan E., Joshi V.R. Rheumatoid Arthritis and The Kidney. JAPI 2004; 52: 488–494.
8. Nakano M., Ueno M., Nishi S. et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clinical nephrology 1998; 50: 3: 154–160.
9. Karstila K., Korpela M., Sihvonon S., Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. Clin Rheumatol 2007; 26: 12: 2089–2095.
10. Harper L., Cockwell P., Howie A.J. et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. Q J Med 1997; 90: 125–132.
11. Hashkes P.J., Wright B.M., Lauer M.S. et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. Arthritis & rheumatism 2010; 62: 2: 599–608.
12. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек. Нефрология 2000; 4: 15–21. (Shishkin A.N., Yanchenko D.E., Kozlov V.V. Prognostic criteria and survival in patients with secondary renal amyloidosis. Nephrology 2000; 4: 15–21.)
13. Lachmann H., Gilbertson J., Gallimore R. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007; 356: 2361–2371.
14. Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна. Ст-Петербург: Левша. Санкт-Петербург 2008; 600. (Clinical Nephrology in childhood. Editors N.D. Savenkova, A.V. Papayan. St-Petersburg: Levsha. Sankt-Peterburg 2008; 600.)
15. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. Нефрология 2012; 16: 1: 89–115. (Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. National guidelines. Nephrology 2012; 16: 1: 89–115.)
16. Kuroda T., Tanabe N., Kobayashi D. et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2012; 32: 10: 3155–3162.
17. Руководство по нефрологии. Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренс. Пер. с англ. Под ред. Ю.В. Наточина. М: Медицина 2000; 486. (Manual of Nephrology. Editors Dzh.A. Vitvort, Dzh.R. Lorens. Translated from English. Editor Yu.V. Natochin. Moscow: Medicina 2000; 486.)
18. Pedersen L.M., Nordin H., Svensson B., Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995; 54: 189–192.
19. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. СПб: Эскулап, 1999; 256. (Savenkova N.D., Papayan A.V. Nephrotic syndrome in pediatric practice. St-Petersburg: Eskulap 1999; 256.)
20. Suzuki S., Konta T., Koizumi R. et al. Fibrillary glomerulonephritis with hypocomplementemia. Internal medicine 2003; 42: 8: 719–722.
21. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист 2006; 4: 35–41. (Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Sarkisova I.A. Amyloidosis: problems of diagnosis and treatment. Clinician 2006; 4: 35–41.)
22. Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др. Хронические болезни почек: точка зрения педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2008; 53: 6: 4–10. (Ignatova M.S., Lebedenkova M.V., Dlin V.V. et al. Chronic kidney disease: the point of view of the pediatrician. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2008; 53: 6: 4–10.)

23. Малкоч А.В., Хасабов Н.Н. Амилоидоз. Нефрология детского возраста. Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмер, И.М. Османова. М: Медпрактика-М 2005; 519-538. (Mal Koch A.V., Hasabov N.N. Amiloidoz. Nephrology in childhood. Editors V.A. Tabolin, S.V. Belmer, I.M. Osmanov. Moscow: Medpraktika-M 2005; 519-538.)
24. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А. и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинговании течения системного амилоидоза. Клиническая нефрология 2009; 55-62. (Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Malinina E.A. et al. Determination of circulating amyloid precursor protein in the diagnosis and monitoring of systemic amyloidosis. Clinical Nephrology 2009; 55-62.)
25. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы). Нефрология и диализ 2006; 8: 1: 15-26. (Sarkisova I.A. Rheumatoid arthritis is a leading cause of secondary AA amyloidosis (review of literature). Nephrology and Dialysis 2006; 8: 1: 15-26.)
26. Bergesio F., Ciciani A.M., Santostefano M. et al. Renal involvement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1608-1618.
27. Шишкин А.Н. Амилоидные болезни. Медицина XXI век 2008; 9: 10: 44-51. (Shishkin A.N. Amyloid disease. XXI Century Medicine 2008; 9: 10: 44-51.)
28. Potysova Z., Merta M., Tesar V. et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. Int Urol Nephrol 2009; 41: 941-945.
29. Yamada T., Sato J., Okuda Y. Affinity of SAA with HDL may partially interpret SAA1 polymorphism related AA amyloidogenesis. Amyloid 2010; 17: Suppl 1: 94.
30. Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. Arthritis & Rheumatism 2009; 61: 10: 1435-1440.
31. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic amyloidoses. The New England Journal of Medicine 1997; 25: 898-909.
32. Verine J., Mourad N., Desseaux K. et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. Hum Pathol 2007; 38: 12: 1798-1809.
33. Пампура А.Н. Фармакотерапия аллергических заболеваний и первичных иммунодефицитов у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии: В 8 т. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М: Медпрактика-М 2006; 7: 624. (Pampura A.N. Pharmacotherapy of allergic diseases and primary immunodeficiency in children. Guide to pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery: In 8 vol. Editors A.D. Caregorodcev, V.A. Tabolin. Moscow: Medpraktika-M 2006; 7: 624.)
34. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Ст-Петербург: Фолиант 2008; 552. (Ketlinskiy S.A., Simbircev A.S. Cytokines. St-Petersburg: Foliant 2008; 552.)
35. Shabina H., Athimalaipet R.V. Review of biologics in children with rheumatic diseases. Int J Clin Rheumatol 2012; 7: 1: 81-93.
36. Nakamura T. Amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: pathophysiology and treatment. Clin Exp Rheumatol 2011; 850-856.
37. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 752. (Rheumatology: Clinical recommendations. Edit. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 752.)
38. Wilkins J., Gallimore J.R., Tennent G.A. et al. Rapid Automated Enzyme Immunoassay of Serum Amyloid A. Clin Chem 1994; 40: 7: 1284-1290.
39. Lannergard A., Friman G., Ewald U. et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. Acta Paediatr 2005; 94: 9: 1198-1202.
40. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В. и др. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия М: Эксмо 2008; 496. (Kalinina N.M., Ketlinskiy S.A., Okovitiy S.V. et al. Disorders of the immune system. Diagnosis and pharmacotherapy Moscow: Eksmo 2008; 496.)
41. Li T.W., Zheng B.R., Huang Z.X. et al. Screening disease-associated proteins from sera of patients with rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. Chinese Medical J 2010; 123: 5: 537-543.
42. Connolly M., Veale D.J., Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 7: 1296-1303.
43. Miyamae T., Lemster B., Mori M. et al. Serum protein profile in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis differentiates response versus nonresponse to therapy. Arthritis Res Ther 2005; 7: 4: R746-R755.
44. Tanaka T., Kishimoto T. Immunotherapeutic Implication of IL-6 Blockade. Immunotherapy 2012; 4: 1: 87-105.
45. Niki Y., Yamada H., Seki S. Macrophage- and neutrophil-dominant arthritis in human IL-1 alpha transgenic mice. J Clin Invest 2001; 107: 9: 1127-1135.
46. Ou L.S., See L.C., Wu C.J. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 2002; 21: 52-56.

Поступила 24.01.15