

REVIEW



## Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis

Kolesnichenko A.A., Vasilyeva I.V.

<sup>1</sup> Department of Biological Chemistry. Institute of Biodesign and Modelling of Complex Systems. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Russia

\*E-Mail: [anastaskolesnichenko@yandex.ru](mailto:anastaskolesnichenko@yandex.ru)

Received April 30, 2023

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis, systemic JIA, sJIA, is a disease that develops before the age of 16 years and is active for at least 6 weeks. In Europe, the prevalence of the disease varies and is approximately 0.3-0.8 cases per 100,000 children under 16 years of age. JIA is an extremely rare (orphan) disease, that is, a disease with a prevalence of no more than 10 cases per 100,000 population. In most cases, pericarditis develops, with lymphadenopathy, enlargement of the liver and/or spleen, skin rash, serositis, and lymphadenitis as signs of the disease. The disease occurs most often in children aged 14 to 16 years. At the present stage, sJIA is considered as a special variant of JIA, the pathogenesis of which has two stages. At the first (febrile, acute) stage, sJIA is mostly considered not as autoimmune but as an autoinflammatory disease, i.e. the leading role in its development is assigned to activation of the innate immune system. At the second (arthritic, chronic) stage of sJIA, characterized by the development of persistent polyarthritis, in addition to the activation of innate immunity, there is also activation of acquired immunity, which is accompanied by activation of Th17 lymphocytes, synthesizing, including IL-17. Currently, most diagnoses of sJIA are made based on the analysis of data obtained from a correct medical history and physical examination, but not on laboratory examination. Thus, an important feature of sJIA that contributes to its differentiation from other categories of JIA is the development of various extraarticular manifestations, including intermittent fever, transient (volatile) erythematous rash, generalized lymphadenopathy, hepatomegaly and/or splenomegaly, serositis (e.g. pericarditis, and/or pleurisy, and/or peritonitis). Their presence allows differential diagnosis among other categories of JIA, but at the same time makes it much more difficult to diagnose JIA among various systemic diseases, since these symptoms are inherent not only to JIA, but also to various systemic diseases, such as sepsis, infections (for example, yersinosis or toxoplasmosis), solid tumors and oncohematology. The evaluation of laboratory diagnostic results is often difficult because the results obtained (such as general blood counts or biochemical blood tests) are often nonspecific for sJIA, which means that further differential diagnoses must be pursued. For this reason, the interval from the onset of the first signs of the disease to diagnosis is 4 to 6 weeks. Because of this, the diagnosis of juvenile arthritis with systemic onset is currently considered an "exclusion" diagnosis. Therefore, the development of a special algorithm for differential diagnosis of juvenile sJIA with systemic and rheumatic diseases is necessary.

*Key words: Juvenile arthritis with systemic onset, children, immune autoaggression, diagnosis, genetically engineered biologics*

Юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит, системный ЮРА, сЮИА), согласно определению, данному Международной лигой ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), - это развивающееся в возрасте до 16 лет заболевание, которое является активным в течение не менее 6 недель; с лихорадкой, длящейся не менее 15 дней и имеющей специфический скачкообразный тип; артритом и наличием, по крайней мере, двух из следующего перечня признаков: кожная сыпь, серозит (в большинстве случаев развивается перикардит), лимфаденопатия, увеличение размеров печени и/или селезёнки. (Quartier, 2022)

## СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

сЮИА относится к чрезвычайно редким (орфанным) заболеваниям, то есть к тем заболеваниям, распространённость которых составляет не более 10 случаев на 100 тысяч населения. В Европе распространённость данного заболевания варьируется и составляет примерно 0,3-0,8 случаев на 100 тысяч детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮИА в структуре ЮИА составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, а в Японии достигает 50%. (Союз педиатров России, 2017)

Для того, чтобы осуществлять мониторинг больных сЮИА в некоторых из стран были созданы специальные регистры пациентов. Одним из первых подобных регистров (Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin) появился в Германии. Он насчитывает около 14 тысяч пациентов с ЮИА, в число которых входят и больные с сЮИА. В голландском регистре (Dutch national arthritis and biologics in children register) ЮИА значатся в том числе и 86 пациентов с сЮИА. В Японии, где сЮИА составляет значительную долю в структуре ЮИА, также существует свой регистр, в который входят 417 пациентов. (Прожерина, & Ильяхина, 2018)

В регистре министерства здравоохранения Российской Федерации на момент 2017 года было зарегистрировано 963 ребёнка с сЮИА, что

составляет примерно 5,5% в структуре ЮИА в нашей стране. (Колбин и др., 2020) По другим данным, случаи сЮИА составляют около 4–9% от общего числа больных ЮИА (примерно 3,5 случая на 100 тысяч населения) (Санталова, & Плахотникова, 2022).

сЮИА – заболевание, которое развивается у детей в возрасте от 0 до 16 лет. Пик заболеваемости сЮИА приходится на возраст от 1 до 5 лет. Частота заболеваемости не зависит от пола ребёнка. Сезонность заболевания не прослеживается. (Союз педиатров России, 2017)

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно современной системе классификации, которая была предложена Международной лигой ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), категории заболевания ЮИА определяются на основании анализа совокупности клинических и лабораторных данных. (Petty *et al.*, 2004)

Классификация ЮИА включает следующие категории:

1 олигоартикулярный ЮИА – заболевание, которое характеризуется вовлечением четырёх и менее суставов в течение первых шести месяцев болезни и которое подразделяется на 2 типа:

- персистирующий тип, при котором вовлечено четыре и менее суставов,
- прогрессирующий тип, при котором после первых шести месяцев болезни вовлечено пять и более суставов (Petty *et al.*, 2004);

2 полиартикулярный ЮИА - форма заболевания, при которой поражается пять и более суставов на этапе дебюта болезни и которая подразделяется на 2 типа: Rf-негативный и Rf-позитивный. (Petty *et al.*, 2004) Ревматоидный фактор (РФ/Rf) - это аутоантитела, которые распознают Fc-фрагмент других иммуноглобулинов. Эти аутоантитела могут относиться к различным классам иммуноглобулинов, но наиболее часто встречающимися являются аутоантитела классов IgM и IgA, которые связываются с Fc-фрагментом

IgG. (Maibom-Thomsen *et al.*, 2019);

3 энтезит-ассоциированный артрит, который является сочетанным заболеванием, включающим в себя одновременно симптомы артрита и энтезита, болезненного воспаления в области, где происходит прикрепление сухожилий и связок (Petty *et al.*, 2004);

4 псориатический ЮИА - заболевание, которое ассоциируется с возникновением псориаза. Характеризуется появлением точечных углублений на ногтях или "семейным псориазом", который подтверждён у родственников первой степени родства (родителей и детей); артрит при данном типе заболевания часто является олигоартикулярным. Помимо этого, у пациентов наблюдается возникновение дактилита. (Petty *et al.*, 2004) «Дактилит», воспаление пальцев кистей и стоп, которое характеризуется появлением боли, равномерной припухлости всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком, а также болевым ограничением сгибания. Всё это, по итогу, приводит к формированию характерной «сосискообразной» деформации пальца (Коротаяева & Логинова, 2018);

5 недифференцированный ЮИА. Данный тип заболевания диагностируется в том случае, если обнаружено несоответствие заболевания критериям ни одной из категорий или соответствие критериям более чем одной категории (Petty *et al.*, 2004);

6 системный ЮИА – категория ЮИА, для которой в большей степени характерны внесуставные проявления: лихорадка и системные проявления. (Petty *et al.*, 2004)

Согласно представленной классификации ILAR, одной из форм ЮИА является юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит, системный ЮИА, сЮИА).

Американская коллегия ревматологов (Wallace *et al.*, 2011) выделяет следующие варианты заболевания:

1 сЮИА с системными проявлениями и разной степени активности артритом;

2 сЮИА без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита;

3 сЮИА с признаками гемофагоцитарного синдрома. (Ванькова, 2021)

### **Этиология и патогенез**

Системный ювенильный идиопатический артрит является мультифакторным заболеванием, характеризующимся неизвестной этиологией и сложным, до конца неизученным патогенезом. На современном этапе сЮИА рассматривается как особый вариант ЮИА, который протекает в две стадии (Ассоциация ..., 2021). (Рис.1)

### **Первая стадия сЮИА**

На первой (фебрильной, острой) стадии сЮИА рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание, в развитии которого главная роль отводится активации врожденного звена иммунитета, сопровождающейся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-18, и фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, G-CSF) и др.) активированными макрофагами. (Ассоциация ..., 2021)

Интерлейкин-1 (IL-1) является центральным медиатором врожденного иммунитета, он же считается основным цитокином местного и системного воспаления. Изучение семейства интерлейкина-1 (IL-1), в состав которого на данный момент входят 11 цитокинов, началось с открытия первых двух его членов, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Эти два цитокина кодируются различными генами, но связываются с одним и тем же рецептором, а именно IL-1R1, а также обладают сходными биологическими свойствами. (Malcova *et al.*, 2021) Продукцию цитокинов семейства интерлейкина-1 осуществляют следующие типы клеток: макрофаги, синовиоциты, хондроциты и остеокласты. (Зиядуллаев *и др.*, 2020)

Функции IL-1 осуществляются путём стимуляции выхода нейтрофилов из костного мозга, роста и дифференцировки лимфоцитов, а также активации макрофагов. (Симбирцев, 2019) Данные эффекты IL-1 достигает следующим образом: этот интерлейкин индуцирует синтез основных медиаторов

воспаления, таких как фосфолипаза А2, циклооксигеназа 2-го типа (ЦОГ-2) и индуцируемая синтаза оксида азота. (Malcova, *et al.*, 2021)

Основной функцией фосфолипазы А2 является прямое высвобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. Осуществляется это путём расщепления сложноэфирной связи между арахидоновой кислотой и глицерофосфолипидом в положении sn-2, в результате чего образуются свободная арахидоновая кислота и лизофосфолипиды. (Наумова, 2017)

После этого высвобожденная арахидоновая кислота подвергается биологическому окислению с участием трёх групп ферментов, одной из которых является циклооксигеназная группа. ЦОГ-2, экспрессия которой усиливается под действием провоспалительных цитокинов, осуществляет реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), который является предшественником остальных простагландинов, а также простациклина и тромбоксана А2, которые являются медиаторами системного воспаления. (Наумова, 2017)

Индукцируемая синтаза оксида азота (iNOS) - патологическая форма NO-синтазы, вследствие активации которой осуществляется повышение уровня оксида азота (NO). Возникшее по этой причине повышение уровня NO может привести к развитию токсического эффекта. Данный эффект связан как с прямым воздействием на железосодержащие ферменты клетки, а именно на митохондриальные ферменты, нарушение функций которых ведёт к снижению продукции АТФ, так и с образованием сильного окислителя, реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита (ПН). (Пожилова & Новиков, 2015)

Пероксинитрит-анион способен не только индуцировать повреждение ДНК и мутации, но и подавлять активность ферментов, которые участвуют в репликации ДНК, тем самым непосредственно повреждая ДНК. Также его действие приводит к развитию апоптоза через индукцию синтеза белка p53, который в свою очередь стимулирует экспрессию апоптогенных

белков, таких как Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein). (Пожилова & Новиков, 2015) (Рис. 2)

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой малый полипептид, который состоит из четырёх α-спиралей, которые стабилизированы внутримолекулярными дисульфидными связями. (Мазуров & Беляева, 2019) Синтез данного цитокина осуществляют множество типов клеток, включая такие как: лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, В-клетки, фибробласты, тучные клетки, эндотелиальные клетки, синовиальные фибробласты и макрофаги. (Зиядуллаев *и др.*, 2020)

Биологическая активность IL-6 связана с его способностью воздействовать и активировать гены-мишени, которые отвечают за регуляцию дифференцировки, апоптоза и пролиферации клеток. Осуществляемые IL-6 функции, характеризуют данный цитокин не только как аутокринный и паракринный, но и «гормоноподобный» регулятор, участвующий в развитии разнообразных как «нормальных», так и «патологических» биологических процессов. (Алексеева *и др.*, 2010)

Все оказываемые данным цитокином эффекты можно подразделить на «иммуновоспалительные» и «системные». К «иммуновоспалительным» эффектам IL-6 принято относить следующие:

1 осуществление регуляции острофазового ответа, а именно синтез белков острой фазы воспаления, развитие лихорадки: IL-6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина (Алексеева *и др.*, 2010);

2 дифференцировка «иммунных» клеток, которые участвуют в противоинфекционном иммунитете (например, принимающие участие в защите от туберкулезной инфекции). IL-6 активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов, мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксичных Т-лимфоцитов, а также уменьшает число Т-регуляторных лимфоцитов (Алексеева *и др.*, 2010);

3 осуществление «переключения» с «врожденного» на «адаптивный» тип иммунного ответа (активация Т-хелперов 17 (Th17) и Т-фолликулярных хелперов, подавление образования Т-регуляторных клеток);

4 осуществление синтеза антител В-лимфоцитами (совместно с IL-21);

5 стимуляция гемопоэза (индукция созревания миелоидных предшественников и мегакариоцитов, которое ведёт к развитию нейтрофилии и тромбоцитозу);

6 осуществление формирования новых капилляров на основе уже существующих в ткани сосудов;

7 остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани. (Алексеева *и др.*, 2010)

«Системное» действие IL-6 связано, в первую очередь, с регуляцией нейроэндокринной системы, например, циркадные ритмы, различные когнитивные и эмоциональные нарушения, развитие депрессии, боль, бессонница и возникновение усталости. Помимо этого, IL-6 участвует в таких процессах, как эмбриогенез, миогенез, регенерация клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (таким образом осуществляется поддержание барьерной функции эпителиальных клеток), а также регенерация сосудистого эндотелия. Одной из его функций является контроль метаболизма глюкозы и липидов. (Алексеева *и др.*, 2010) Кроме того, гиперпродукция IL-6 играет особую роль в развитии опухолей, их метастазировании, прогрессировании раковой кахексии, а также в развитии у пациентов резистентности к противораковой терапии. (Мазуров & Беляева, 2019)

Кроме того, IL-6 является ответственным за развитие лихорадки при ювенильном артрите, а также за развитие у больных с ЮИА анемии хронических заболеваний (АХЗ) за счет стимуляции секреции гепатоцитами гепсидина. (Алексеева *и др.*, 2010)

Гепсидин – это гормон пептидной природы, который вырабатывается главным образом гепатоцитами, которые расположены вблизи

воротных вен (их основная функция - перенос железа, содержащегося в пище), а также клетками Купфера (они воспринимают микробы и перерабатывают эритроциты). Помимо этого, гепсидин также в небольшом количестве вырабатывается макрофагами и адипоцитами. Функция данного гормона заключается в подавлении всасывания железа в кишечнике и ингибировании его высвобождения из макрофагов. Свою функцию он осуществляет путём ингибирования ферропортина, белка, который служит не только в качестве рецептора гепсидина, но и трансмембранного транспортера железа. (Agarwal & Yee, 2019) Процесс избыточного синтеза гепсидина является одной из причин развития недостатка железа, которое, как известно, необходимо для нормального формирования эритроцитов.

В нормальных концентрациях IL-6 способен оказывать стимулирующее действие на синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина. В случае же повышения концентрации IL-6 тот, наоборот, блокирует выработку этих гормонов, что, в свою очередь, приводит к появлению у больных таких симптомов, как усталость, сонливость, развитие депрессивного состояния, когнитивные расстройства и отставание в росте (Алексеева *и др.*, 2010). (Рис.3)

Интерлейкин-18 (IL-18) представляет собой гликозилированный белок, молекулярная масса которого составляет 18,3 кДа. Данная молекула обладает β-складчатой структурой. (Якушенко *и др.*, 2005) IL-18 присутствует в таких типах клеток, как кератиноциты, эпителиоциты и моноциты крови. (Елоева *и др.*, 2020)

Первоначально IL-18 был описан в качестве мощного стимулятора экспрессии интерферона гамма (IFN $\gamma$ ). По этой причине он был идентифицирован как «фактор, индуцирующий IFN $\gamma$ ». Помимо усиления экспрессии IFN $\gamma$  в CD4+ Т-клетках, IL-18 может также, работая совместно с IL-12, стимулировать эффекторную функцию NK-клеток и экспрессию IFN $\gamma$ , а также индуцировать экспансию

NK-клеток за счет повышенной чувствительности к IL-2. (Hernandez-Santana *et al.*, 2019)

Сигнальные каскады, возникающие вследствие воздействия IL-18 на клетки, вызывают активацию митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs, серин-треониновые протеинкиназы, которые активируют сигнальные пути, являющиеся высококонсервативными регуляторами функции эукариотических клеток; эти ферменты регулируют многие биологические процессы: клеточный цикл, апоптоз, дифференцировку, биосинтез белка и онкогенез (Hernandez-Santana *et al.*, 2019)) и NF-κB, что, в свою очередь, может приводить к увеличению экспрессии IFN $\gamma$  и многочисленных воспалительных генов и обеспечивает их непрерывную петлевую активацию (развитие цитокинового шторма), поскольку активация NF-κB приводит к индукции синтеза проинтерлейкин IL-18 (pro-IL-18) (Hernandez-Santana *et al.*, 2019, Park *et al.*, 2022). (Рис. 3)

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) – белок, активной формой которого является гомотример, который теряет активность при диссоциации субъединиц. TNF $\alpha$  - это воспалительный цитокин, выработку которого осуществляют макрофаги и моноциты во время острого воспаления. Данный цитокин является ответственным за широкий спектр сигнальных событий внутри клеток. Биологические функции TNF $\alpha$  необычайно разнообразны, а механизм действия довольно сложен. Известно, что этот белок способен придавать клетке устойчивость к определенным типам инфекций, но в то же время этот цитокин может послужить причиной развития различных патологических осложнений. (Idriss, & Naismith, 2000)

В качестве примера двойственности выполняемых TNF $\alpha$  функций можно привести то, что, с одной стороны, он играет активную роль в терапевтических процессах организма, а именно данный белок осуществляет иммуностимуляцию, а также участвует в развитии устойчивости к инфекционным агентам и опухолям. Помимо этого, он участвует в регуляции сна и эмбриональном развитии. С другой же стороны, паразитарные,

бактериальные и вирусные инфекции могут становиться более патогенными или даже смертельными для организма вследствие циркуляции в организме TNF- $\alpha$ . Предполагается, что чаще всего подобный эффект возникает по причине чрезмерной реакции организма на инфекцию или дисфункции естественных ауторегуляторных сетей. (Idriss, & Naismith, 2000)

Таким образом, можно сделать вывод, что TNF- $\alpha$  выполняет весьма противоречивые функции. Существуют предположения, которые объясняют подобную двойственность выполняемых данным цитокином функций тем, что он способен активировать различные сигнальные пути, тем самым приводя к различным исходам. (Idriss, & Naismith, 2000)

Основная функция TNF $\alpha$ , по-видимому, всё же заключается в его участии в роли посредника в сопротивлении инфекциям. Многие типы клеток, инфицированных вирусами, становятся более чувствительными к эффектам TNF $\alpha$ , что приводит к вовлечению этого цитокина в вирусное заболевание. (Михельс *и др.*, 2011)

Кроме того, TNF $\alpha$  также осуществляет индукцию синтеза различных провоспалительных цитокинов, например, IL-1 и IL-6, равно как и самого TNF $\alpha$ . Кроме того, этот цитокин ответственен за увеличение подвижности лейкоцитов, а также их миграцию из кровеносного русла в ткани. TNF $\alpha$  достигает данный эффект путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, а также усиления экспрессии молекул клеточной адгезии. (Михельс *и др.*, 2011) Помимо этого, TNF $\alpha$  способен ингибировать развитие опухолей и тормозить репликацию вирусов, а также участвует в развитии гемофагоцитарного синдрома. (Ванькова, 2021) Вместе с тем TNF $\alpha$  также играет патологическую роль в ряде аутоиммунных заболеваний, таких как, например, реакция «трансплантат против хозяина» и ревматоидный артрит.

TNF $\alpha$  способен индуцировать некротическую или апоптотическую гибель клеток, путём связывания с TNF-рецептором первого типа. (Idriss, & Naismith,

2000)

Различаются апоптотическая или некротическая гибель клеток тем, что апоптоз - это гибель клеток, которая генетически запрограммирована, в отличие от некроза, который развивается из-за повреждения клеточной мембраны под влиянием, к примеру, различных химических агентов или физических факторов. Морфологическими признаками апоптоза являются возникающие в ходе этого процесса изменения клеточной мембраны ("отшнуровывание" пузырьков, которые также называются апоптотическими тельцами), распад клеточного ядра, уплотнение хроматина и фрагментация ДНК. Клетки, которые подверглись апоптозу, в дальнейшем распознаются макрофагами и другими способными к фагоцитозу клетками и поглощаются ими. В случае некроза же поврежденные клетки набухают, после чего лизируются. Стоит заметить, что при некрозе развивается воспалительный процесс, что нехарактерно для апоптоза. (Idriss, & Naismith, 2000)

Выделяют два основных пути, которые ведут к развитию апоптоза: внутренний путь, который требует участия митохондрий, и внешний путь, который реализуется при участии представителей семейства рецепторов смерти и их лигандов. (Уткин, & Новиков, 2012) Рассмотрим внимательнее внешний путь, в котором принимает непосредственное участие TNF- $\alpha$ .

Внешний путь апоптоза индуцирует взаимодействие рецепторов смерти с их лигандами. Лиганды рецепторов смерти чаще всего относятся к цитокинам. Они экспрессируются различными типами клеток в двух формах: мембраносвязанной или растворимой. Как в связанной, так и в растворимой форме лиганды представляют собой гомотримеры. Рецепторами смерти же являются представители суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли (TNF), в которое входит свыше двадцати известных представителей. (Уткин, & Новиков, 2012)

Члены суперсемейства TNF можно подразделить на три группы (семейства) на основе структурных особенностей их внутриклеточного участка:

- первая группа - это рецепторы смерти, которые содержат цитоплазматический домен смерти. У человека обнаружено шесть рецепторов смерти: TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5/KILLER/TRICK2), DR3 (TRAMP/LARD), DR6, Fas (CD95/APO-1), TNF-R1 (CD120a/ p55);

- вторая группа рецепторов - молекулы, которые содержат в цитоплазматическом участке домен TIM (или же TRAF-взаимодействующий мотив). К этой группе относят большое количество разнообразных белков, такие как CD27, CD30, CD40 и другие. Стимуляция рецепторов этой группы ведет к активации сигнальных путей, которые в большой степени направлены на выживание клеток;

- к третьей группе рецепторов относятся молекулы, которые не содержат внутриклеточных сигнальных доменов (TRAIL-R3, TRAIL-R4, OPG, DcR3 и другие). Они способны эффективно конкурировать с первыми двумя группами рецепторов за связывание соответствующих лигандов, модулируя передачу сигналов активации. (Уткин, & Новиков, 2012)

Таким образом, TNF- $\alpha$  проявляет свои эффекты через связывание в качестве тримера и кластеризации высокоаффинных рецепторов, которые присутствуют в большом количестве на большинстве клеточных мембран.

Интересным является тот факт, что тример TNF $\alpha$  при относительно низком pH и в отсутствие связывания с рецептором претерпевает конформационные изменения, которые позволяют ему образовывать функциональный ионный канал. Это ещё раз подтверждает, что молекула выполняет целое множество необычайно разнообразных функций. Кроме того, связывание TNF $\alpha$  опосредует изменения объема клеток, которые связаны с развитием процесса некроза/апоптоза, индуцируя регуляцию активности ряда анионных/катионных каналов (Михельс *и др.*, 2011). (Рис. 4)

Г-КСФ представляет собой один из важнейших ростовых факторов для нейтрофильных гранулоцитов, которые являются основными участниками реакций врожденного иммунитета. Г-КСФ наряду с TNF- $\alpha$  индуцирует возникновение

системных проявлений сЮИА (такие как развитие лихорадки, «летучей» сыпи, увеличение размеров печени и/или селезёнки, серозит, артрит, лимфаденопатия) и, в конечном итоге, развитие жизнеугрожающего осложнения — гемофагоцитарного синдрома. (Ванькова, 2021)

Гемофагоцитарный синдром (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/ синдром активации макрофагов, sHLH/MAS) - потенциально опасный для жизни гипервоспалительный синдром, который характеризуется нарушением иммунной регуляции, а именно массивным выбросом провоспалительных цитокинов из активированных макрофагов и лимфоцитов. Возникшее нарушение, в свою очередь, приводит к неконтролируемому, самоподдерживающемуся цитокиновому шторму и возникающему вследствие этого мультиорганному повреждению. (Mehta *et al.*, 2020)

При синдроме цитокинового шторма дефектный клиренс антигенных стимулов приводит к непрерывной активации и пролиферации макрофагов (гистиоцитов), гемофагоцитозу и возникновению аутокринной петли провоспалительных цитокинов (то есть цитокиновому шторму), в которой принимают участие IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, интерферон гамма (IFN $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ). Цитокиновый шторм, в свою очередь, приводит к развитию клинических проявлений, в том числе к возникновению непрекращающейся лихорадки, которая является кардинальной особенностью синдромов цитокинового шторма. (Mehta *et al.*, 2020)

### **Вторая стадия сЮИА.**

Во время второй (артритической, хронической) стадии сЮИА, которая сопровождается развитием у пациентов стойкого, рефрактерного к лечению полиартрита, помимо активации врожденного иммунитета, происходит активация и адаптивного иммунитета, сопровождающаяся пролиферацией Т-хелперов 17 и повышенной продукцией IL-17 (Ассоциация детских ревматологов, 2021).

Т-хелперы 17 представляют собой CD4+ эффекторные Т-хелперные клетки, отличающиеся от

Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2 субпопуляций лимфоцитов, в первую очередь, способностью продуцировать цитокин IL-17A, определяющий их роль в развитии приобретённого звена иммунитета (Park *et al.*, 2005). Т-хелперы 17 дифференцируются из наивных Т-лимфоцитов (Th0) под влиянием различных факторов, в том числе IL-6 и IL-1 $\beta$  (Yang *et al.*, 2008). В дальнейшем Т-хелперы 17 активируются посредством IL-1 $\beta$  и начинают продуцировать провоспалительные факторы, включающие IL-17A. (Sutton *et al.*, 2009)

Основной функцией IL-17A является активация и стимуляция дифференцировки нейтрофилов из клеток-предшественников в костном мозге. Повышенная экспрессия IL-17A приводит к развитию нейтрофилии в периферической крови, а также повышению числа предшественников нейтрофилов в селезенке. Стоит заметить, что данная функция IL-17A зависит от достаточной экспрессии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), а также трансмембранной формы SCF (Stem Cell Factor). (Турцевич *и др.*, 2014).

Кроме того, IL-17A способен индуцировать экспрессию RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand — мембранный белок, цитокин) синовиальными фибробластами и остеобластами, тем самым приводя к секреции различных стимулирующих остеокластогенез факторов, включая ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Эта Т-хелпер 17-опосредованная стимуляция остеокластогенеза может являться важным клеточным механизмом в патогенезе развития костно-хрящевой деструкции (Турцевич *и др.*, 2014).

### **ДИАГНОСТИКА.**

#### **Проблемы современной диагностики.**

Особенностью сЮИА, отличающей его от остальных категорий ЮИА, является развитие различных экстраартикулярных проявлений, включающих в себя скачкообразную лихорадку, кожную сыпь, серозит (в большинстве случаев развивается перикардит), лимфаденопатию, гепатомегалию и/или спленомегалию. Это позволяет провести дифференциальную диагностику среди

категорий ЮИА, но в то же время значительно усложняет диагностику заболевания среди различных системных заболеваний, так как данный симптомокомплекс присущ целому множеству различных системных заболеваний. (Торосян и др., 2016)

Перед постановкой диагноза сЮИА необходимо исключить следующие патологии: сепсис, различные инфекционные заболевания (к примеру, иерсиниоз

или токсоплазмоз), онкогематология, солидные опухоли, диффузные болезни соединительной ткани (такие как, системная красная волчанка, дерматомиозит или различные системные васкулиты), аутовоспалительные заболевания, к которым относится периодическая болезнь, хронические заболевания кишечника (к примеру, неспецифический язвенный колит или болезнь Крона). (Торосян и др., 2016)

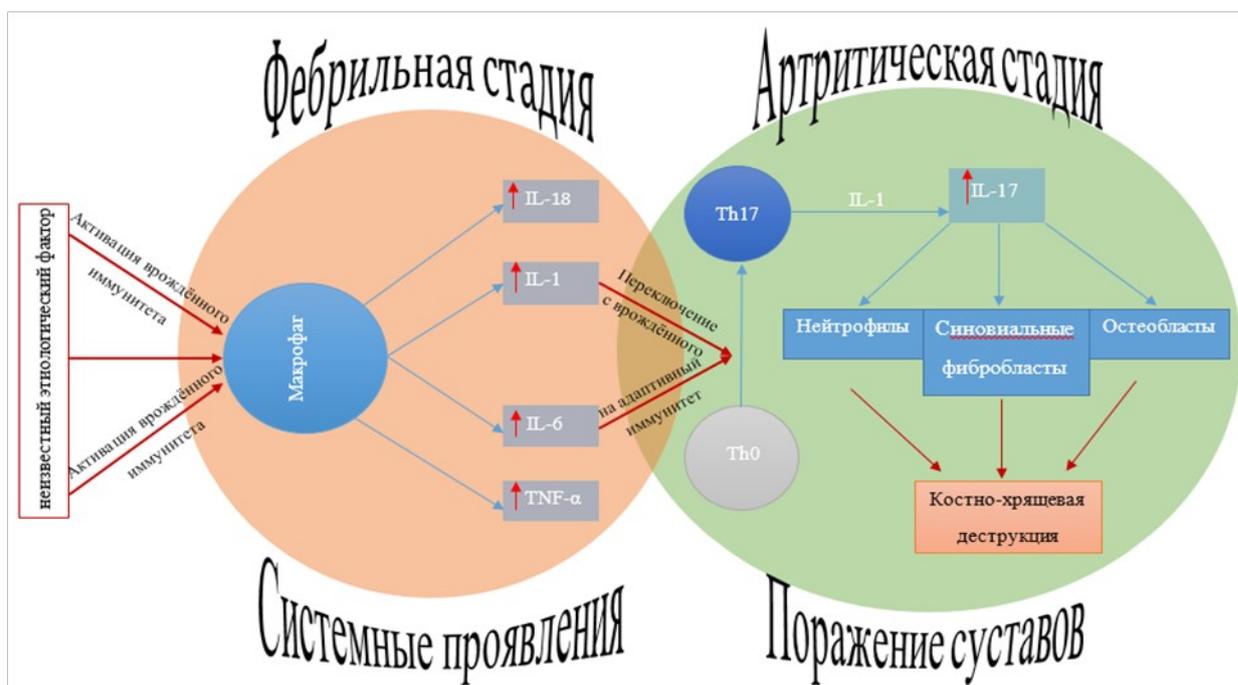


Figure 1 Схема двухфазной модели патогенеза сЮИА.

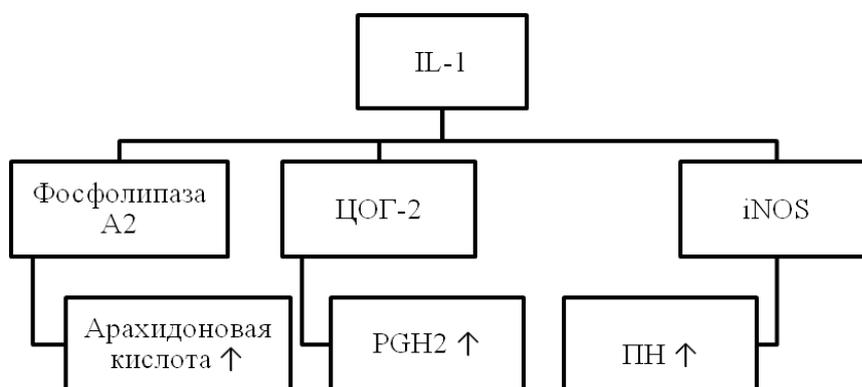
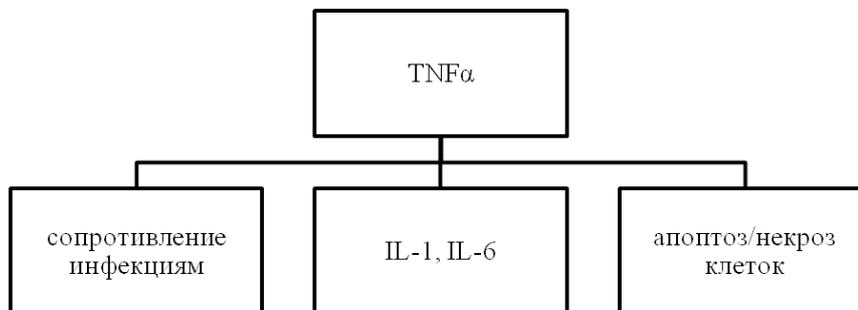


Figure 2 Основные пути воздействия IL-1.



**Figure 3** Основные пути воздействия IL-18.



**Figure 4** Основные пути воздействия TNF $\alpha$

#### Лабораторная диагностика.

Клинический анализ крови при сЮИА характеризуется следующими лабораторными отклонениями: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), тромбоцитоз, развитие гипохромной анемии, связанной с действием IL-6. Данная картина клинического анализа крови является характерной, но не специфичной для сЮИА. (Ассоциация детских ревматологов, 2021; Союз педиатров России 2017; Санталова, & Плахотникова, 2022)

В биохимическом анализе при сЮИА уровень иммуноглобулинов крови М и G, С3, С4 фракций комплемента в пределах нормы или же повышен

(Ассоциация детских ревматологов, 2021), наблюдается развитие гиперферритинемии, возникающей вследствие действия IL-6 (характерно при гемофагоцитарном синдроме), повышение маркеров воспаления (например, С-реактивного белка), гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, триглицеридов, трансаминаз и ЛДГ. Данные изменения также являются характерными, но не специфичными для данного заболевания (Союз ..., 2017; Санталова, & Плахотникова, 2022; Михельс *и др.*, 2011)

В ходе иммунологического анализа обнаруживают следующие изменения: концентрации IgM, IgG и СРБ, при сЮИА как правило, значительно повышены; ANA, антитела к двуспиральной ДНК,

АССР, ANCA (MPO, PR3), SLc70, HLA-B27 - отрицательные, уровень комплемента повышен. (Торосян *и др.*, 2016)

## ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение сЮИА включает в себя назначения препаратов для осуществления симптоматической терапии. К таким препаратам относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например, диклофенак натрия и нимесулид, которые назначают на этапе обследования пациента с целью снятия лихорадки и болевого синдрома при их наличии. В случае развития опасных для жизни проявлений (например, стойкой феррильной/гектической лихорадки и/или кардита, и/или пневмонита, и/или серозита) рекомендуется назначение глюкокортикоидов (ГК). Осуществляется пульс-терапия метилпреднизолоном, при её неэффективности назначают преднизолон перорально. (Михельс *и др.*, 2020)

Данные группы препаратов принято относить к «традиционной» противоревматической терапии. Однако в случае сЮИА была отмечена низкая эффективность НПВС. Эффект от ГК является временным и дозозависимым. К тому же, приём ГК может сопровождаться развитием экзогенного гиперкортицизма, осложнения которого могут пагубно повлиять на течение основного заболевания. (Каледа, & Никишина, 2015)

Важный шаг для улучшения эффективности терапии сЮИА был совершён около 10-15 лет назад, с момента начала назначения пациентам генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых связан с интерлейкинами, являющимися важной частью патогенетической цепи данного заболевания. (Каледа, & Никишина, 2015)

Примерами используемых в лечении сЮИА ГИБП являются тоцилизумаб и анакинра.

### **Тоцилизумаб.**

Тоцилизумаб (tocilizumab) представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело (MAT) к человеческому рецептору

интерлейкина-6 (IL-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Механизм действия данного иммунодепрессанта характеризуется селективным связыванием и подавлением МАТ не только мембранных, но и растворимых рецепторов IL-6 (mIL-6R и sIL-6R, соответственно). Тем самым препарат блокирует как «иммуновоспалительные», так и «системные» эффекты IL-6. (Коваленко *и др.*, 2012)

Показанием для применения препарата является активный полиартикулярный ЮИА и активный сЮИА у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом, цитостатическим препаратом из группы антиметаболитов. (Sheppard *et al.*, 2017)

### **Анакинра.**

Важную роль в регуляции действия IL-1 играет антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA). IL-1RA - это человеческий белок, который также принадлежит к семейству IL-1. Связавшись с рецептором IL-1, антагонист препятствует чрезмерной активации внутриклеточного сигнального каскада этого провоспалительного цитокина, которая возникает при ряде заболеваний. (Malcova *et al.*, 2021)

Анакинра представляет собой рекомбинантную версию антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA) человеческого, синтез которого осуществляет штамм *E.coli* с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Рекомбинантная версия IL-1RA отличается от природного антагониста цитокинов только тем, что она негликозилирована, а также имеет на своём аминоконце добавочную аминокислоту (метионин).

Действие анакинры связано с блокировкой биологической активности интерлейкина-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) путем конкурентного ингибирования их связей с рецептором IL-1 типа I. Таким образом, анакинра ингибирует реакции, индуцированные IL-1 *in vitro*, в т.ч. индукцию оксида азота и простагландина E2 и/или синтез коллагеназы синовиальными клетками, фибробластами и хондроцитами, тем самым уменьшая деструкцию хряща при ревматоидном артрите.

На данный момент показанием для приёма анакинры является лечение криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), включая синдром Макла-Уэллса (MWS); мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS). (National Institute of Diabetes ... 2012)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе сЮИА рассматривается как особый вариант ЮИА, патогенез которого протекает в две стадии. На первой (фебрильной, острой) стадии сЮИА рассматривается в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание, то есть в его развитии ведущая роль отведена активации врожденного звена иммунитета. На второй (артритической, хронической) стадии сЮИА, которая характеризуется развитием стойкого полиартрита, помимо активации врожденного звена иммунитета, также происходит активация и приобретенного иммунитета, которая сопровождается активацией Th17 лимфоцитов, синтезирующих в том числе и IL-17. (Денисова *и др.*, 2013; Ассоциация ..., 2021)

При этом, на данный момент постановка большинства диагнозов «сЮИА» осуществляется на основании анализа данных, полученных из корректно составленного анамнеза, а также физикального осмотра, но не лабораторного исследования. Так, важной особенностью сЮИА, способствующей дифференцировке его от остальных категорий ЮИА, является развитие различных экстраартикулярных проявлений, включающих в себя перемежающуюся лихорадку, кратковременную (летучую) эритематозную сыпь, генерализованную лимфаденопатию, гепатомегалию и (или) спленомегалию, серозит (например, перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит). (Quartier, 2022) Их наличие позволяет провести дифференциальную диагностику среди других категорий ЮИА, но в то же время значительно

усложняет диагностику сЮИА среди различных системных заболеваний, так как эти симптомы присущи не только сЮИА, но и различным системным заболеваниям, таким как сепсис, инфекции (к примеру, иерсиниоз или токсоплазмоз), солидные опухоли и онкогематология. (Торсян *и др.*, 2016) Оценка результатов лабораторной диагностики чаще всего бывает затруднена в связи с тем, что полученные результаты исследований (такие как общий анализ крови или биохимический анализ крови) часто являются неспецифичными для сЮИА из чего следует необходимость продолжения дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. По этой причине интервал от момента проявления первых признаков заболевания до установления диагноза составляет от 4 до 6 недель. В связи с этим, диагноз «юношеский артрит с системным началом» на настоящий момент времени принято считать диагнозом «исключения».

Таким образом, для дифференциальной диагностики сЮИА с системными и ревматическими заболеваниями необходима разработка специального алгоритма.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no potential conflicts of interest.

## REFERENCES

- Алексеева, Е. И., Денисова, Р. В., Валиева, С. И., Бзарова, Т. М., & Лисицин, А. О. (2010). Новые возможности терапии различных вариантов ювенильного артрита моноклональными антителами к рецептору интерлейкина. *Вопросы современной педиатрии*, 9(1), 52-61.
- Ассоциация детских ревматологов (2021) Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. M08.2 Доступно по: [https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/e44/%D0%9A%D0%A0%20%D1%81%D0%AE%D0%98%D0%90\\_%D0%90%D0%94%D0%A0.pdf](https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/e44/%D0%9A%D0%A0%20%D1%81%D0%AE%D0%98%D0%90_%D0%90%D0%94%D0%A0.pdf) Ссылка активна на 16.03.2023

- Ванькова Д. Д. (2021) Эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом : *Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.08* – ФГАУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Здоровья Детей» – Москва, – 125 с.
- Денисова, Р. В., Алексеева, Е. И., Исаева, К. Б., Слепцова, Т. В., Бзарова, Т. М., Валиева, С. И., ... & Ломакина, О. Л. (2013). Опыт применения адалимумаба у больного с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*, 12(6), 123-129.
- Елоева, З. В., Киселева, Л. П., Филонова, Т. А., Матвиенко, С. А., Апанасенко, О. Н., Кривошей, А. В., & Москаленко, А. С. (2020) Аутоиммунные ревматические заболевания и аутовоспалительные синдромы, грани соприкосновения.// *Annals of Mechnikov Institute*, (4), 21 – 30.
- Зиядуллаев, Ш. Х., Ташкенбаева, Э. Н., Киреев, В. В., & Суяров, А. А. (2020). Иммунологические маркеры системного воспаления при ревматоидном артрите. *Вестник экстренной медицины*, 13(5), 102-111.
- Каледа, М. И., & Никишина, И. П. (2015). Лечение системного варианта ювенильного идиопатического артрита с применением генноинженерных биологических препаратов в клинической практике. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 94(2), 116-124.
- Коваленко, В. Н., Головач, И. Ю., & Борткевич, О. П. (2012). Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул. *Украинский ревматологический журнал*, 49(3), 5-14.
- Колбин, А. С., Курылёв, А. А., Мишинова, С. А., Балыкина, Ю. Е., & Проскурин, М. А. (2020). Фармакоэкономический анализ препарата тоцилизумаб при терапии пациентов с ревматоидным артритом и юношеским артритом с системным началом. *Качественная клиническая практика*, (1), 23-33.
- Коротаева, Т. В., & Логинова, Е. Ю. (2018). Дактилит при псориазическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение. *Современная ревматология*, 12(1), 5-12.
- Мазуров, В. И., & Беляева, И. Б. (2019). РОЛЬ ИЛ 6 в формировании патогенетических механизмов ревматоидного артрита. *Поликлиника*, (3), 42-47.
- Михельс, Х., Никишина, И. П., Федоров, Е. С., & Салугина, С. О. (2011). Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*, (1), 78-93.
- Наумова А. А. (2017) Влияние глутоксима и моликсана на внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  в макрофагах: роль каскада метаболизма арахидоновой кислоты и актинового цитоскелета. *дис. ... канд. биол. наук: 03.01.02* Санкт-Петербург, - 169 с.
- Пожилова, Е. В., & Новиков, В. Е. (2015). Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 14(4), 35-41.
- Прожерина, Ю., & Ильюхина, Е. (2018). Системный юношеский артрит: взрослая болезнь юных пациентов. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*, (11), 33-36.
- Санталова, Г. В., & Плахотникова, С. В. (2022). Клиническое наблюдение успешного лечения блокатором рецепторов интерлейкина 6 системного варианта юношеского артрита, связанного с травмой позвоночника. *Медицинский совет*, 16(12), 173-177.
- Симбирцев, А. С. (2019). Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*, 18(1), 84-95.
- Союз педиатров России (2017) Клинические рекомендации Юношеский артрит с системным

- началом. (Электронный ресурс). Доступно по: [http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr\\_uassn.pdf](http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_uassn.pdf) Ссылка активна на 16.03.2023
- Торосян, Г. Г., Жолобова, Е. С., Глазырина, А. А., & Колтунов, И. Е. (2016). Сложности диагностики системного ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 95(5), 162-165.
- Турцевич, И. З., Новик, Г. А., Калинина, Н. М., Бычкова, Н. В., & Давыдова, Н. И. (2014). Значение Th17-пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита. *Лечащий врач*, (9), 52.
- Уткин, О. В., & Новиков, В. В. (2012). Рецепторы смерти в модуляции апоптоза. *Успехи современной биологии*, 132(4), 381-390.
- Якушенко, Е. В., Лопатникова, Ю. А., & Сенников, С. В. (2005). Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе. *Медицинская иммунология*, 7(4), 355-364.
- Agarwal, A. K., & Yee, J. (2019). Hepcidin. *Advances in chronic kidney disease*, 26(4), 298-305.
- Hernandez-Santana, Y. E., Giannoudaki, E., Leon, G., Lucitt, M. B., & Walsh, P. T. (2019). Current perspectives on the interleukin-1 family as targets for inflammatory disease. *European journal of immunology*, 49(9), 1306-1320.
- Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF $\alpha$  and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship (s). *Microscopy research and technique*, 50(3), 184-195.
- Maibom-Thomsen, S. L., Trier, N. H., Holm, B. E., Hansen, K. B., Rasmussen, M. I., Chailyan, A., ... & Houen, G. (2019). Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One*, 14(6), e0217624.
- Malcova, H., Milota, T., Strizova, Z., Cebecauerova, D., Striz, I., Sediva, A., & Horvath, R. (2021). Interleukin-1 blockade in polygenic autoinflammatory disorders: where are we now?. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 619273.
- Mehta, P., Cron, R. Q., Hartwell, J., Manson, J. J., & Tattersall, R. S. (2020). Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *The Lancet Rheumatology*, 2(6), e358-e367.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). (2012). LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. - Anakinra. офиц. сайт. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852> (Дата обращения: 20.04.2023)
- Park, H., Li, Z., Yang, X. O., Chang, S. H., Nurieva, R., Wang, Y. H., ... & Dong, C. (2005). A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature immunology*, 6(11), 1133-1141.
- Park, S. Y., Hisham, Y., Shin, H. M., Yeom, S. C., & Kim, S. (2022). Interleukin-18 Binding Protein in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. *Biomedicines*, 10(7), 1750.
- Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., ... & International League of Associations for Rheumatology. (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 390-392.
- Quartier, P. (2022). Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still's Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), 1357.
- Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S., & Dasgupta, B. (2017). Tocilizumab (actemra). *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(9), 1972-1988.
- Sutton, C. E., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Brereton, C. F., Lavelle, E. C., & Mills, K. H. (2009). Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from  $\gamma\delta$  T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, 31(2), 331-341.
- Wallace, C. A., Giannini, E. H., Huang, B., Itert, L.,

Ruperto, N., Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (2011). American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic

arthritis. *Arthritis care & research*, 63(7), 929–936.

Yang, L., Anderson, D. E., Baecher-Allan, C., Hastings, W. D., Bettelli, E., Oukka, M., ... & Hafler, D. A. (2008). IL-21 and TGF- $\beta$  are required for differentiation of human TH17 cells. *Nature*, 454(7202), 350-352.