

# Цитокиновый профиль у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Обзор литературы

И.А. Лопатина<sup>1</sup>, профессор С.В. Моисеев<sup>1</sup>, д.б.н. М.В. Мезенцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — это системный васкулит, характеризующийся развитием гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита мелких сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. ГПА остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных ГПА, что может отражать не только улучшение долгосрочного прогноза в результате иммуносупрессивной терапии, но и истинный рост заболеваемости. Исследование роли цитокинов в развитии иммунопатологического процесса у больных ГПА оправдано с практической точки зрения в связи с возможностью применения генно-инженерных биологических препаратов у данной группы больных. Изучение цитокинов при активности и ремиссии ГПА позволяет определить цитокины, которые могут быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия при обострении заболевания. Кроме того, важное значение в настоящее время приобретает изменение цитокинового спектра при локальной и генерализованной формах заболевания, т. к. при отсутствии лечения более 80% больных с генерализованной формой ГПА погибают в течение одного года. В зарубежной литературе приводятся противоречивые данные, касающиеся механизмов развития иммуновоспалительного процесса и методов оценки активности и распространенности ГПА. В отечественной практике изучалось изменение уровней цитокинов у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами (гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом).

**Ключевые слова:** цитокины, иммунный ответ, гранулематоз с полиангиитом, обострение, ремиссия.

**Для цитирования:** Лопатина И.А., Моисеев С.В., Мезенцева М.В. Цитокиновый профиль у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Обзор литературы // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 113–117.

## ABSTRACT

Cytokine profile in patients with granulomatosis and polyangiitis (Wegener's disease). Literature review  
Lopatina I.A.<sup>1</sup>, Moiseev S.V.<sup>1</sup>, Mezentseva M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow

<sup>2</sup> National Research Center of Epidemiology and Microbiology n. a. N.F.Gamaley, Moscow

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic vasculitis, characterized by the development of granulomatous inflammation and necrotizing vasculitis of small vessels with a predominant lesion of the upper respiratory tract, lungs and kidneys. GPA remains one of the most severe and prognostically unfavorable forms of systemic vasculitis. In recent years, there has been a trend towards an increase in the number of patients with GPA. On the one hand, immunosuppressive treatment improves a long-term prognosis, on the other hand the incidence of the disease can really rise. The study of the role of cytokines in the development of the immunopathological process in patients with GPA is justified from a practical point of view in connection with the possibility of using genetically engineered biological preparations in this group of patients. The investigation of cytokines in relapse and remission GPA detects the potential target of the therapeutic intervention in case of exacerbation of the disease. Besides that, for the present time it is important to know the cytokine changes in generalized and localized GPA, since in the absence of treatment, more than 80% of patients with generalized form of GPA die within a year. In foreign literature there are conflicting data about immunopathological mechanisms and prevalence and activity validation methods in GPA patients. In native literature there are data about cytokines in ANCA-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease), microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis).

**Key words:** cytokines, immune response, granulomatosis with polyangiitis, relapse, remission.

**For citation:** Lopatina I.A., Moiseev S.V., Mezentseva M.V. Cytokine profile in patients with granulomatosis and polyangiitis (Wegener's disease). Literature review // RMJ. 2018. № 1(II). P. 113–117.

Согласно принятой в 2012 г. в Чапел-Хилл номенклатуре, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА) представляет собой некротизирующее гранулематозное воспаление, обычно с поражением верхних и нижних

дыхательных путей, и некротизирующий васкулит с поражением мелких и средних сосудов. В сыворотке крови больных обнаруживают антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), реагирующие с несколькими

лизосомальными ферментами нейтрофилов и лейкоцитов (особенно с протеиназой 3 — с-АНЦА). Для данного заболевания также характерно наличие гранулематозного и негранулематозного воспаления за пределами стенки сосуда [1].

ГПА остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов [2]. При анализе течения болезни выделяют локальный (с поражением верхних дыхательных путей, органа зрения и слуха) и генерализованный (с поражением верхних дыхательных путей, органа зрения и слуха в сочетании с поражением легких и/или почек, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи) варианты ГПА. Генерализованный ГПА включает ранний системный, генерализованный и тяжелый варианты заболевания, которые выделяют в соответствии с классификацией Европейского общества по изучению васкулитов (EUVAS) [3].

Наиболее часто заболевание диагностируется у людей в возрасте 64–75 лет [4]. Заболеваемость ГПА составляет 2–12 случаев на 1 млн населения в год, распространенность — 23–160 случаев на 1 млн населения [5]. Для оценки активности заболевания используют шкалу BVAS (Бермингемский индекс активности васкулита). Оценку органных поражений проводят с помощью индекса VDI (Vasculitis damage index).

В основе ГПА лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Для развития аутоиммунных процессов важное значение имеют цитокины, регулирующие все стороны иммунологической реактивности. Цитокины представляют собой особый класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих ряд физиологических функций и поддержание нарушенного гомеостаза [6]. Они влияют на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Воздействуя на Т- и В-лимфоциты, цитокины способны стимулировать индуцированные антигенами процессы в иммунной системе [7]. Основные функции и клетки-продуценты некоторых цитокинов представлены в таблице 1.

Исследование роли цитокинов в развитии иммунопатологического процесса у больных ГПА представляет особый интерес в связи с возможностью применения биологических препаратов у данной группы больных [11]. Изучение цитокинов у больных ГПА позволяет приблизиться к пониманию механизмов развития иммуновоспалительного процесса, а также влияния цитокинов на формирование органных поражений при ГПА [12].

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГПА И ПОРАЖЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

**Цитокины при локальном и генерализованном ГПА.** Ранее проводимые исследования указывали на то, что у больных с локальным и генерализованным ГПА имеются отличия в экспрессии генов и продукции цитокинов. В 2001 г. Reinhold-Keller et al. предположили, что назначение интерферона (ИНФ)  $\alpha$ , вероятно, могло спровоцировать развитие генерализованной формы ГПА у больных с первоначально локальной формой [13].

В это же время Muller et al. проводили исследование экспрессии и продукции Th1- и Th2-цитокинов в тканях (биопсийный материал) и в периферических мононуклеарах у больных с локальной и генерализованной формами ГПА.

Более высокая продукция ИНФ- $\gamma$  была обнаружена в биоптатах носа, а также в периферических мононуклеарах больных локальной формой ГПА, по сравнению с больными генерализованной формой ГПА. Уровень матричной РНК интерлейкина (ИЛ)-10 в активированных периферических мононуклеарах у больных локальной формой ГПА был выше по сравнению с таковым при генерализованной форме или у здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу, что в ткани носа в связи с преобладанием ИНФ- $\gamma$  позитивных клеток преобладает Th1-тип иммунного ответа. Кроме того, развитие локального иммунного ответа сопровождалось повышением уровня ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-10 в периферических мононуклеарах [14].

**Исследование цитокинов, ответственных за развитие 1-го и 2-го типов иммунного ответа у больных ГПА.** В 1999 г. были выполнены 2 исследования по оценке преобладания того или иного типа иммунного ответа у больных ГПА.

Csernok et al. определяли содержание ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-4 у больных ГПА в слизистой оболочке носа, бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови с помощью методов полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа (ИФА). Т-клетки, выделенные из области гранулематозного воспаления слизистой оболочки носа, продуцировали только ИНФ- $\gamma$ , в то время как Т-клеточные линии, выделенные из бронхоальвеолярного лаважа, экспрессировали как ИНФ- $\gamma$ , так и ИЛ-4, с преобладанием ИНФ- $\gamma$ . Исследование продукции ИНФ- $\gamma$  периферическими мононуклеарами не показало статистически значимых различий по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако у больных ГПА было отмечено достоверное повышение продукции ИНФ- $\gamma$  Т-клетками по сравнению со здоровыми добровольцами. Уровень продукции ИЛ-4 у больных ГПА по сравнению со здоровыми добровольцами статистически значимо не изменялся. Авторы пришли к выводу, что иммунный ответ 1-го типа преобладает в области гранулематозного воспаления у пациентов с ГПА [15].

С целью исследования патогенетической роли цитокинов в развитии аутоиммунного васкулита Tomer et al. в эксперименте проводили иммунизацию мышей человеческим иммуноглобулином G (IgG) — АНЦА, полученным у больных с ГПА. После иммунизации легкие и почки мышей обследовали с целью выявления васкулита. Через 2 нед. после иммунизации проводилось исследование уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) методом ИФА. Отмечено, что у иммунизированных мышей развилась периваскулярная мононуклеарная клеточная инфильтрация в легких, расцененная как васкулит. Уровни ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , но не ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 или ИНФ- $\gamma$  были значительно повышены через 2 нед. после иммунизации. Авторы предположили патогенетическую роль ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в начальной фазе аутоиммунного васкулита и развитие 2-го типа иммунного ответа при инициации экспериментального легочного васкулита, сходного с таковым при ГПА [16].

В 2009 г. в работе С.В. Долгих были приведены результаты исследования цитокинов у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами. У этих больных отмечено: достоверное повышение содержания ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с больными узелковым периартериитом; содержание ФНО- $\alpha$  одинаковое с больными узелковым периартериитом и здоровыми добровольцами; достоверное повышение ИЛ-10 по сравнению со здоровыми добровольцами.

Таблица 1. Основные функции цитокинов

Цитокины	Основные функции
Интерферон- $\alpha$	– активирует НК, обладает антипролиферативным и противовирусным действием [8] – обеспечивает Th1-тип иммунного ответа (низкие концентрации ИФН- $\alpha$ ) – обеспечивает CD8+ ответ, усиливает экспрессию ИФН- $\gamma$ CD8+ Тл (высокие концентрации ИФН- $\alpha$ ) [6]
Интерферон- $\gamma$	– активирует клеточное звено иммунитета, осуществляемого Т-лимфоцитами, НК-клетками и макрофагами – активирует макрофаги, НК-клетки, регулирует синтез изотипов иммуноглобулинов В-лимфоцитами [6]
Интерлейкин- $1\beta$	– медиатор развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа (стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы), оказывает пирогенное действие [9] – активирует фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги, лейкоциты – участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность – стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, влияет на созревание В-лимфоцитов – усиливает функцию нейтрофилов и НК [6]
Интерлейкин-2	– активирует дифференцировку Th1 и цитотоксических Т-лимфоцитов [9] – клетками-мишенями для действия ИЛ-2 служат Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, тканевые макрофагоподобные клетки [6]
Интерлейкин-4	– стимулирует дифференцировку Th0 в Th2, подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов, НК, а также продукцию ИФН- $\gamma$ и противоопухолевую активность макрофагов – влияет на синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами – противовоспалительный цитокин [9]
Интерлейкин-6	– стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, тимоцитов – активирует образование гепатоцитами белков острой фазы – обладает свойствами как про-, так и противовоспалительного цитокина, который способен обеспечить развитие как острого, так и хронического воспаления [9]
Интерлейкин-8	– хемокин и хемоаттрактант для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов – вызывает миграцию нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение супероксидного радикала – стимулирует ангиогенез [9]
Интерлейкин-10	– стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, тимоцитов и тучных клеток – подавляет синтез ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ клетками Th1 – угнетает клеточный иммунный ответ, продукцию провоспалительных цитокинов [9] – противовоспалительный цитокин [6]
Интерлейкин-12	– стимулирует рост и дифференцировку Th (Th0 в Th1), CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, НК – индуцирует продукцию ИФН- $\gamma$ Т-лимфоцитами и НК – угнетает апоптоз Th1, синтез IgE – провоспалительный цитокин [9] – блокирует развитие Th2 и снижает продукцию IgE и IgA [6]
Интерлейкин-2	– обладает как про-, так и противовоспалительной активностью – стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов: ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ- $1\beta$ и противовоспалительных: ИЛ-4, ИЛ-13 – активирует НК – индуцирует продукцию ИФН- $\gamma$ Т- и НК-клетками – индуцирует базофилы и тучные клетки к продукции ИЛ-4, ИЛ-13 и гистамина [10]
Фактор некроза опухоли $\alpha$	– провоспалительный цитокин – активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты (продукцию белков острой фазы), остеокласты и хондроциты (резорбцию костной и хрящевой ткани), транскрипцию других провоспалительных цитокинов – стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток (ангиогенез), гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов – обладает противоопухолевой и противовирусной активностью <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> [6]

Кроме того, у больных с АНЦА-васкулитами по сравнению со здоровыми добровольцами достоверно повышался уровень ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 и ИЛ-5. Автор приходит к выводу, что у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами наблюдается увеличение уровней цитокинов Th1, Th2 [17].

**Изучение цитокинов у больных с обострением и ремиссией ГПА.** Balding et al. изучали содержание цитокинов в биоптатах носа и почек больных ГПА. Предыдущие исследования содержания Т-клеток в периферической крови демонстрировали повышение содержания ИФН- $\gamma$  и развитие 1-го типа иммунного ответа. В данном исследовании методом иммуногистохимии исследовалось содержание цитокинов в слизистой оболочке носа у 10 пациентов с активной формой ГПА. Отмечено повышение экспрессии

ИЛ-4, подавление экспрессии ИЛ-2 и отсутствие экспрессии ИФН- $\gamma$ . Авторы сделали вывод, что при обострении заболевания локально в слизистой оболочке носа происходит активация цитокинов, ответственных за развитие 2-го типа иммунного ответа. Кроме того, в биоптатах почек больных с активной формой ГПА отмечено повышение экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-4 [18].

В работе Lúdvíksson et al. отмечено, что у больных с активной формой ГПА методом ИФА выявлено изменение содержания цитокинов в периферической крови в отличие от здоровых добровольцев. Отмечено значительное повышение уровня ИФН- $\gamma$ , ответственного за развитие Th1-типа иммунного ответа, и неизменная продукция ИЛ-4 и ИЛ-5, участвующих в развитии Th2-типа иммунного ответа [19].

В 2011 г. Tomasson et al. изучали содержание маркеров активации тромбоцитов и маркеров воспаления при обострении ГПА. Методом ИФА определялись уровни С-реактивного белка, ИЛ-6, ИЛ-8 и АНЦА к протеиназе-3 у больных с обострением заболевания. По результатам проведенного обследования выявлено, что все показатели, кроме уровня ИЛ-6, изменяются при обострении заболевания [20].

В работе Abdulahad et al. приведены результаты исследования уровней ИЛ-17, ИЛ-4 и ИНФ- $\gamma$  у больных с ремиссией ГПА. Методом проточной флоуметрии изучалось содержание цитокинов в клетках периферической крови. Отмечено повышенное содержание Th17-клеток (ИЛ-17) и Th2-клеток (ИЛ-4) у больных с ремиссией ГПА в отличие от здоровых добровольцев. При сравнении крови больных ГПА в фазе ремиссии и здоровых пациентов значимой разницы в содержании Th1-клеток (ИНФ- $\gamma$ ) не выявлено [21].

Perkins et al. исследовали методом ИФА уровень ИЛ-8 у больных с обострением и ремиссией ГПА. Отмечено, что уровень ИЛ-8 достоверно коррелирует с активностью заболевания [22].

Методом проточной флоуметрии Rani et al. выявили, что у больных с активной формой ГПА по сравнению с больными в фазе ремиссии отмечается уменьшение экспрессии ИЛ-10, что указывает на снижение функции Т-регуляторных клеток в активной фазе заболевания [23].

В 2009 г. Novick et al. исследовали уровень провоспалительного цитокина ИЛ-18 и его ингибитора, ИЛ-18-связывающего белка в сыворотке больных ГПА на разных стадиях заболевания. Выявлено, что уровни ИЛ-18, ИЛ-18-связывающего белка и свободного ИЛ-18 у больных с активной формой заболевания почти в 2 раза превышали показатели белков у больных с ремиссией. В период ремиссии уровни данных маркеров были сопоставимы с таковыми в крови здоровых добровольцев. Повышение уровня ИЛ-18 и ИЛ-18-связывающего белка у больных с обострением ГПА дает основание предположить, что данные маркеры играют определенную роль в патогенезе и течении ГПА. Авторы отмечают, что, несмотря на повышение ИЛ-18-связывающего белка при обострении ГПА, свободный ИЛ-18 остается повышенным при обострении, что предполагает его как потенциальную мишень терапевтического воздействия путем добавления экзогенного ИЛ-18-связывающего белка [24].

Так как Т-клетки заполняют собой значительную часть гранулемы при ГПА, Lúdvíksson et al. исследовали методом ИФА цитокиновый профиль Т-клеток у больных ГПА. Обнаружено, что и в фазе обострения ГПА, и в фазе ремиссии повышен уровень ИЛ-12. Кроме того, отмечено, что *in vitro* продукция ИНФ- $\gamma$  понижается в зависимости от количества добавляемого ИЛ-10. Авторы предполагают, что повышение продукции ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  у больных ГПА вызвано нарушением секреции ИЛ-12 и что ИЛ-10, таким образом, может быть мишенью терапевтического воздействия [19].

**Влияние цитокинов на лимфоциты, моноциты, нейтрофилы.** Цитокины обладают плеiotропностью биологического действия. Один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты [7]. В этой связи изучали влияние цитокинов не только на развитие обострения заболевания в целом, но и на отдельные клетки: лимфоциты, моноциты, нейтрофилы.

ИЛ-2 представляет собой маркер активации лимфоцитов у больных с системными заболеваниями. Уровень растворимого рецептора ИЛ-2 исследовался неоднократно. От-

мечено, что уровень плазменного растворимого рецептора ИЛ-2 повышается у больных с активной формой ГПА [25].

Нейтрофил-индуцированное поражение легких у больных ГПА изучалось в работе Hattar et al. Было показано, что при воздействии ФНО- $\alpha$  на изолированные человеческие полиморфонуклеарные лейкоциты отмечается индукция поверхностной экспрессии протеиназы-3. Коперфузия ФНО- $\alpha$ , стимулированных нейтрофилов и моноклональных антител к протеиназе-3 индуцирует увеличение массы изолированных легких у крыс. По словам авторов, с-АНЦА-индуцированный отек развился на фоне повышения коэффициента капиллярной фильтрации — маркера повышенной проницаемости эндотелия легочных сосудов [26].

Hattar et al. также изучали влияния антител к антипротеиназе-3 на выработку цитокинов моноцитами. Авторы выявили, что протеиназа-3 экспрессируется на поверхности изолированных моноцитов. Стимуляция антителами к протеиназе-3 привела к значительному выбросу цитокинов, в первую очередь ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Отмечено уменьшение выработки ИЛ-6, ИЛ-8 и тромбосана А2 моноцитами. Авторы делают вывод, что антитела к протеиназе-3 являются потенциальными индукторами выработки цитокинов моноцитами. А ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и тромбосан А2 функционируют в качестве посредников в формировании секреторного ответа [27].

В 2009 г. Uehara et al. опубликовали результаты своих исследований, посвященных изучению влияния АНЦА к протеиназе-3 на активацию мононуклеарных клеток у больных ГПА. Методом проточной цитометрии продемонстрировано, что при стимуляции мононуклеаров антителами к протеиназе-3 повышается экспрессия Toll-like-рецепторов и NOD1 и NOD2-рецепторов, при этом повышается уровень ИЛ-8 в плазме. Такой же стимулирующий эффект отмечен относительно продукции ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [28].

В 2014 г. Park et al. выяснили, что у больных ГПА происходит альтернативная активация моноцитов. Исследование уровня ФНО- $\alpha$  через 4 и 24 часа после стимуляции моноцитов высокими концентрациями липополисахаридов показало, что стимулированные моноциты у больных ГПА продуцируют достоверно меньше ФНО- $\alpha$  по сравнению с моноцитами здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу, что моноциты/макрофаги у больных ГПА активируются по альтернативному пути [29].

Учитывая, что нейтрофилы играют одну из ведущих ролей в патогенезе заболевания, методом ИФА проводилось исследование клеточных культур у больных ГПА и здоровых добровольцев на наличие хемокинов, которые могли бы активировать или привлекать к участию нейтрофилы. Выявлено, что эндотелиальные клетки больных ГПА экспрессировали высокий уровень нейтрофил-активирующих хемокинов, в частности ИЛ-8 [30].

В 2011 г. Richter et al. провели исследование хемотаксиса нейтрофилов у больных ГПА. Авторы утверждают, что в связи с наличием у данных больных АНЦА нейтрофилы играют одну из ключевых ролей в патогенезе заболевания. В бронхоальвеолярном лаваже больных ГПА методом ИФА определяли количество ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  [31]. Повышенное содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже больных с обострением ГПА ранее уже описывалась [32]. Цитокины играют важную регуляторную роль в миграции нейтрофилов в очаги воспаления [33]. Повышенная концентрация цитокинов приводила к нейтрофилии, которая ассоциируется с острым поражением легких и легочным фиброзом, вызванными повышением хемотаксиса в альвеолярной об-

ласти [34, 35]. Предыдущие исследования выявили повышение уровня хемокинов, вызывающих нейтрофилию [36, 37] в сыворотке больных ГПА и повышение СХС хемокинового лиганда (СХСЛ8) в клубочках почек больных с обострением ГПА. При исследовании содержания цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже больных ГПА обнаружено достоверное повышение содержания ИЛ-8 как при обострении, так и при ремиссии заболевания. Достоверной разницы в содержании ИЛ-1 $\beta$  в бронхоальвеолярном лаваже больных ГПА не выявлено. Поступление нейтрофилов в ткань представляет собой многоэтапный процесс, который частично координирует цитокины. Количество нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже больных ГПА коррелирует с ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ , поэтому можно предположить, что данные цитокины влияют на поступление нейтрофилов в ткань. В то время как роль ИЛ-8 в качестве хемоаттрактанта нейтрофилов хорошо изучена, роль ИЛ-1 $\beta$  остается неоднозначной, хотя известно, что ИЛ-1 $\beta$  может вызвать слипание нейтрофилов и индуцирует продукцию хемоаттрактантов для нейтрофилов, в т. ч. ИЛ-8. ИЛ-8 и другие цитокины, включая ФНО- $\alpha$ , также стимулируют транслокацию протеиназы-3 на поверхность клетки, тем самым повышая вероятность связывания с АНЦА. Результаты экспериментов Richter et al. предполагают важную роль в развитии хемотаксиса нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже ИЛ-8 и рецептора CXCR2 [31].

## Лечение ГПА и изменение уровня цитокинов

Принятые в настоящее время стандарты лечения ГПА указывают, что тактика проводимой терапии в значительной степени определяется тяжестью заболевания [38]. При тяжелой (генерализованной) форме заболевания необходимо раннее начало лечения с применением агрессивной схемы, включающей циклофосфамид и глюкокортикостероиды. Больные с локальной формой ГПА, напротив, хорошо отвечают на менее агрессивную схему лечения с применением метотрексата и глюкокортикостероидов [39].

В нескольких неконтролируемых исследованиях — Stone et al., Bartolucci et al., Lamprecht et al., Booth et al. — сообщалось, что применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  выражено снижает обострение ГПА [40–43]. Но при последующем проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием этанерцепта (конкурентный ингибитор связывания ФНО- $\alpha$ ) были получены данные, отличающиеся от предыдущих. В исследовании с использованием этанерцепта принимали участие 180 больных ГПА, которые были разделены на 2 группы — группу, получающую этанерцепт, и группу, получающую плацебо в дополнение к стандартной терапии [44]. Стандартная терапия включала назначение преднизолона и циклофосфамида (для тяжелой формы заболевания) и метотрексат (при локальном ГПА). Вводили этанерцепт подкожно по 25 мг 2 р./нед. или плацебо. Дозу глюкокортикостероидов постепенно снижали на протяжении 6 мес. Это исследование продемонстрировало, что использование этанерцепта не повлияло на частоту достижения длительной ремиссии у больных ГПА [45].

Эффект терапии ГПА определялся в работе Lamprecht et al. Исследовались уровни ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 методом проточной флоуметрии. Выявлено, что интерцитоплазматическая экспрессия ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$  была значительно повышена у больных с обострением ГПА по сравнению

со здоровыми добровольцами. Уровень ИЛ-8 не повышался *in vitro*. После назначения стандартной дозы циклофосфамида и глюкокортикостероидов через 2 и 12 нед. соответственно было отмечено наступление ремиссии. По данным обследования констатировано понижение экспрессии ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$  вплоть до нормализации их уровня. Авторы приходят к выводу, что активный метаболит циклофосфамида снижает количество матричной РНК ИЛ-12 *in vitro*. Моноцитарные цитокины, особенно ИЛ-12, могут играть важную роль в формировании раннего иммунорегуляторного ответа в пользу Th1. Видно, что циклофосфамид в сочетании с глюкокортикостероидами проявляют свои эффекты путем нормализации цитокинового ответа Th1-типа и циклофосфамид может поддерживать данную модель развития цитокинового ответа [46].

В настоящее время для индукции ремиссии у больных с впервые диагностированным ГПА с тяжелым поражением органов или жизнеугрожающим течением рекомендуется использовать комбинированную терапию глюкокортикостероидами и ритуксимабом. Ритуксимаб представляет собой генно-инженерный биологический препарат, химерное моноклональное антитело мыши/человека. Он специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. По эффективности ритуксимаб не уступает циклофосфамиду, а в исследовании RAVE даже показал преимущество перед последним у пациентов с рецидивом АНЦА-ассоциированного васкулита. Ритуксимаб может быть применен в целях сохранения репродуктивной функции у пациентов более молодого возраста. Случаев развития бесплодия при лечении ритуксимабом не отмечено, в то время как циклофосфамид может вызвать бесплодие как у женщин, так и у мужчин [47].

## Заключение

Исследование патогенетической роли цитокинов в развитии ГПА проводится уже длительное время. Развитие локального иммунного ответа при ГПА сопровождается повышением уровня ИНФ- $\gamma$  (1-й тип иммунного ответа), однако при обострении заболевания повышается экспрессия цитокинов, ответственных за развитие 2-го типа иммунного ответа. В нескольких работах отмечено, что уровень ИЛ-8 достоверно коррелирует с активностью ГПА. А повышение уровня ИЛ-18 и ИЛ-18-связывающего белка у больных с обострением ГПА дает основание предположить, что данные маркеры играют определенную роль в патогенезе и течении болезни. Стандартные схемы лечения проявляют свои эффекты путем нормализации цитокинового ответа у больных ГПА. В настоящее время дальнейшее изучение цитокинового профиля у больных ГПА является актуальной задачей в связи с возможностью применения биологических препаратов.

## Литература

1. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов // Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т.22. №1. С.70–74 [Novikov P.I., Semenkov E.N., Moiseev S.V. Sovremennaja nomenklatura sistemnyh vaskulitov // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2013. T.22. №1. S.70–74 (in Russian)].
2. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач. 2001. 48 с. [Semenkova E.N. Sistemnye nekrotizirujushhie vaskulity. M.: Russkij vrach. 2001. 48 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>