

Взаимосвязь профилей антинуклеарных антител и цитокинов при системной красной волчанке

Е. Н. Александрова, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹

А. А. Новиков, д.б.н., вед.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹

Ж. Г. Верижникова, врач КЛД лаборатории иммунодиагностики²

Т. А. Панафидина, к.м.н., н.с. лаборатории системных ревматических заболеваний²

Г. В. Лукина, д.м.н., проф., зав. отделом ревматологии¹, вед.н.с. лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

Relationship of profiles of antinuclear antibodies and cytokines in systemic lupus erythematosus

E. N. Aleksandrova, A. A. Novikov, Zh. G. Verizhnikova, T. A. Panafidina, G. V. Lukina

A. S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Moscow, Russia

Резюме

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся патологической активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа, образованием антинуклеарных антител (АНА) и дисрегуляцией продукции цитокинов. Цель работы: изучить взаимосвязь профилей АНА и цитокинов у больных СКВ при использовании мультиплексного иммунного анализа (МИА) данных биомаркеров. Обследовано 94 больных СКВ (критерии диагноза SLICC, 2012) и 28 здоровых доноров. Профили АНА и цитокинов в сыворотке крови определяли на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP. При СКВ наиболее часто выявлялись антитела к dsДНК (52,1%), нуклеосомам (54,3%) и SS-A/Ro (37,2%), реже к Sm (28,7%), RibP (14,9%), RNP-70 (13,8%) и SS-B/La (11,7%). Активность заболевания (SLEDAI-2K) положительно коррелировала с концентрацией антител к dsДНК ($r = 0,6$), нуклеосомам ($r = 0,7$), Sm ($r = 0,4$) и RibP ($r = 0,3$) ($p < 0,05$). В сыворотках больных СКВ идентифицировано повышение уровней IL-4, -6, -8, -12, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β , RANTES и снижение содержания IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-9, IL-10, эотаксина, G-CSF, IFN- γ , MIP-1a, TNF- α , FGF, PDGF-BB, VEGF по сравнению с донорами ($p < 0,05$). Увеличение концентрации IP-10 и MCP-1 ассоциировалось с высокой активностью заболевания ($r = 0,4$; $r = 0,3$; $p < 0,05$), гиперпродукцией антител к dsДНК ($r = 0,3$), нуклеосомам ($r = 0,5$), Sm ($r = 0,5$), SS-B/La ($r = 0,3$), RibP ($r = 0,4$) ($p < 0,05$) и антител к Sm ($r = 0,3$), SS-B/La ($r = 0,3$), RibP ($r = 0,3$) ($p < 0,05$) соответственно. Вывод: образование АНА и высокая активность СКВ ассоциируются с гиперэкспрессией хемокинов IP-10 и MCP-1, индуцируемых IFN.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антинуклеарные антитела, цитокины, активность заболевания, мультиплексный иммунный анализ.

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by pathological activation of the innate and acquired immune response, the formation of antinuclear antibodies (ANA), and dysregulation of cytokine production. Objective: to study the relationship of ANA and cytokine profiles in patients with SLE using multiplex immune analysis (MIA) of these biomarkers. We examined 94 patients with SLE (SLICC diagnosis criteria, 2012) and 28 healthy donors. Profiles of ANA and cytokines in blood serum were determined on the basis of suspension microarray technology xMAP. In SLE, antibodies to dsDNA (52.1%), nucleosomes (54.3%) and SS-A/Ro (37.2%), less often to Sm (28.7%), RibP (14.9%), RNP-70 (13.8%) and SS-B/La (11.7%). Disease activity (SLEDAI-2K) positively correlated with the concentration of antibodies to dsDNA ($r = 0.6$), nucleosomes ($r = 0.7$), Sm ($r = 0.4$) and RibP ($r = 0.3$) ($p < 0.05$). In the sera of patients with SLE, an increase in the levels of IL-4, -6, -8, -12, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β , RANTES and a decrease in the content of IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-9, IL-10, eotaxin, G-CSF, IFN- γ , MIP-1a, TNF- α , FGF, PDGF-BB, VEGF compared to donors ($p < 0.05$). An increase in the concentration of IP-10 and MCP-1 was associated with high disease activity ($r = 0.4$; $r = 0.3$; $p < 0.05$), hyperproduction of antibodies to dsDNA ($r = 0.3$), nucleosomes ($r = 0.5$), Sm ($r = 0.5$), SS-B/La ($r = 0.3$), RibP ($r = 0.4$) ($p < 0.05$) and antibodies to Sm ($r = 0.3$), SS-B/La ($r = 0.3$), RibP ($r = 0.3$) ($p < 0.05$), respectively. Conclusion: the formation of ANA and high activity of SLE are associated with the overexpression of chemokines IP-10 and MCP-1 induced by IFN.

Key words: systemic lupus erythematosus, antinuclear antibodies, cytokines, disease activity, multiplex immune assay.

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. В основе патогенеза СКВ лежат генетически детерминированные и индуцированные факторами

внешней среды многообразные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе патологическая активация В- и Т-клеток, образование широкого спектра аутоантител, дисрегуляция продукции цитокинов, дефекты клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов [2–5]. Антинуклеарные антитела (АНА) являются основными серологическими маркерами СКВ. В сыворотках больных СКВ обнару-

живаются антитела к ДНК, гистонам, нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (Sm, U1 рибонуклеопротеину — РНП, SS-A/Ro, SS-B/La, рибосомальному белку Р — RibP), ядрышковым антигенам и другим клеточным структурам [6, 7]. Положительные результаты определения АНА входят в число диагностических критериев СКВ; применяются для оценки активности, прогноза и характеристики клинко-лабораторных

субтипов заболевания; служат предикторами развития СКВ на доклинической стадии [6, 8–10]. АНА прямо или через формирование иммунных комплексов с ядерными антигенами, образующимися в процессе нетоза, апоптоза и некроза клеток, индуцируют персистирующую стимуляцию мембранных рецепторов (Toll-подобных рецепторов TLR 7 и TLR 9; FcγRIIIa) плазмацитоидных дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, усиливают продукцию интерферона альфа (IFN-α), В-лимфоцитарного стимулятора (BLyS) и других провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-6, IL-8, IL-1β, IL-12, IL-21, IL-22, IL-23, IL-17, IL-18, фактора некроза опухоли альфа TNF-α), активируют систему комплемента, а также механизмы комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, что приводит к воспалению и деструкции тканей организма [2, 3, 5, 11]. Учитывая важную роль АНА в патогенезе СКВ, большинством исследователей ставится под сомнение существование серонегативной по антиядерным антителам формы данного заболевания [12]. К патогенетически значимым цитокинам при СКВ относят BLyS, IFN-α, IL-6, IL-17, IL-12, IL-23, TNF-α, IFN-γ-индуцибельный белок (IP-10), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), которые усиливают продукцию аутоантител, поддерживают воспалительный процесс и могут быть использованы в качестве мишеней для терапии генно-инженерными биологическими препаратами [2, 3, 5, 13, 14]. Увеличение сывороточной концентрации хемокинов CXCL10 (IP-10), CCL2 (моноцитарного хемоаттрактного белка-1 — MCP-1) и CCL19 (макрофагального белка воспаления-3В — MIP-3В), регулируемых IFN, тесно коррелирует с активностью волчаночного нефрита и обострением заболевания [15]. К потенциальным биомаркерам активности СКВ относят также BLyS [16], другие цитокины (TNF-α, антагонист рецептора IL-1 — IL-1ra, IFN-α, IL-6, IL-10, IL-18, CD40L) [2, 17, 18]. У больных активной формой СКВ или неполным

волчаночным синдромом с риском прогрессирования заболевания регистрируется высокий уровень экспрессии генов, индуцируемых IFN I типа (type I IFN gen signature), который коррелирует с увеличением концентрации IgG антител к дсДНК, нуклеосомам, U1 РНП, SS-A/Ro, SS-B/La, в то время как низкий уровень экспрессии данных генов сопровождается продукцией менее патогенных АНА класса IgM [19]. Обнаружение за три с половиной года и более до клинической манифестации СКВ профиля биомаркеров, включающего АНА (антитела к дсДНК, нуклеосомам, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm, Sm/РНП, РНП), цитокины (IL-5, IL-6) и монокин из семейства СХС хемокинов, индуцированный IFN-γ (MIG), прогнозирует развитие данного заболевания с точностью 92% [20].

Применение мультиплексных технологий, обладающих более высокой аналитической чувствительностью по сравнению с классическим мультиплексным методом иммуноферментного анализа и возможностью одновременного определения большого количества показателей, позволяет идентифицировать профили АНА и цитокинов, ассоциированные с различными субфенотипами СКВ, расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении данных биомаркеров [21–25]. Вместе с тем имеющиеся в литературе результаты мультиплексного иммунного анализа (МИА) профилей АНА и цитокинов при СКВ варьируют в зависимости от особенностей тест-систем (биочипов, антигенов), пределов референтных интервалов исследуемых показателей, подбора групп больных и нуждаются в уточнении.

Цель работы: изучить взаимосвязь профилей АНА и цитокинов у больных СКВ при использовании МИА данных биомаркеров.

Пациенты и методы

Обследованы 94 пациента с достоверным диагнозом СКВ (критерии SLICC, 2012) [8] (14 мужчин и 80 женщин) в возрасте 35,9 (16,0–65,0) года с длительностью заболевания

113,5 (2,0–576,0) месяца, наблюдавшихся в НИИР имени В. А. Насоновой в 2014–2017 годах. Активность заболевания по шкале SLEDAI-2K составляла 9,7 (0–40) балла, индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index соответствовал 1,6 (0–18) балла. Большинство больных имели хроническое течение заболевания (61%), 23% — острое, 16% — подострое. Среди клинических проявлений преобладали суставной синдром (85%), поражения кожи и слизистых оболочек (47%), волчаночный нефрит (53%). 97% больных СКВ были серопозитивными по антинуклеарному фактору в непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2-клетках. В контрольную группу вошли 28 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Образцы сывороток крови хранились при –70 °С.

Исследование профилей АНА (антител к дсДНК, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, нуклеосомам, рибосомальному белку Р — RibP, рибонуклеопротеину — РНП-70) и 27 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом МИА на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (BioPlex® 2200 ANA Screen и Bio-Plex® 200 Human Grp I Cytokine 27-plex panel; Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Позитивные результаты измерения антител к дсДНК соответствовали значениям ≥ 10,0 МЕ/мл, других разновидностей АНА ≥ 1,0 ЕД.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни, а при сравнении трех и более групп — критерий Краскелла-Уоллеса; результаты представлены в виде медианы [Me] с интерквартильным интервалом [ИИ] 25–75-го процентилей. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Частота обнаружения АНА в сыворотках
94 больных СКВ

| АНА | п, % |
|------------------------|-----------|
| Антитела к дсДНК | 49 (52,1) |
| Антитела к Sm | 27 (28,7) |
| Антитела к нуклеосомам | 51 (54,3) |
| Антитела к SS-A/Ro | 35 (37,2) |
| Антитела к SS-B/La | 11 (11,7) |
| Антитела к РНП-70 | 13 (13,8) |
| Антитела к RibP | 14 (14,9) |

Результаты исследования

При СКВ наиболее часто выявлялись антитела к дсДНК (52,1%), нуклеосомам (54,3%) и SS-A/Ro (37,2%), реже — антитела к другим ядерным антигенам (Sm, RibP, РНП-70, SS-B/La) (28,7–11,7%) (табл. 1). Индекс активности заболевания SLEDAI-2K положительно коррелировал с концентрацией антител к дсДНК ($r = 0,6$; $p < 0,05$), нуклеосомам ($r = 0,7$; $p < 0,05$), Sm ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и RibP ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

В сыворотках больных СКВ отмечалось снижение уровней IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-9, IL-10, эотаксина, G-CSF, IFN- γ , MIP-1 α , TNF- α , FGF, PDGF-BB, VEGF и повышение концентраций IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β , RANTES по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров ($p < 0,05$); содержание IL-5, IL-7, IL-13, IL-15 и IP-10 не отличалось от нормы ($p > 0,05$) (табл. 2). Таким образом, цитокиновый профиль при СКВ характеризовался низкими или нормальными значениями медианы концентраций большинства провоспалительных, противовоспалительных, Th-1 и Th-2 цитокинов, колониестимулирующих и ангиогенных факторов (за исключением высоких уровней IL-6, IL-12 и GM-CSF) и гиперэкспрессией хемокинов IL-8, MCP-1, MIP-1 β , RANTES, а также основного Th-2-цитокина — IL-4. Гиперпродукция хемокинов IP-10 и MCP-1 ассоциировалась с повышением индекса активности заболевания SLEDAI-2K ($r = 0,4$, $p < 0,05$; $r = 0,3$, $p < 0,05$) и увеличением сы-вороточной концентрации антител

Таблица 2
Концентрация цитокинов в сыворотках больных СКВ и здоровых доноров

| Цитокины (пг/мл) | СКВ, n = 80 | Здоровые доноры, n = 28 | p |
|--|---------------------------|--------------------------|----------|
| Провоспалительные | | | |
| IL-1 β | 1,7 (1,3–2,9) | 4,3 (2,6–5,1) | 0,000075 |
| TNF- α | 15,5 (11,9–21,4) | 38,9 (21,8–66,0) | 0,000764 |
| IL-2 | 14,5 (9,3–17,7) | 10,8 (5,0–14,4) | 0,023539 |
| IL-6 | 13,7 (9,0–21,9) | 6,8 (4,3–13,1) | 0,000097 |
| IL-15 | 11,9 (0,0–28,4) | 7,8 (4,0–19,1) | 0,935177 |
| Th1 | | | |
| IL-12 | 16,8 (10,8–30,9) | 5,6 (2,2–9,6) | 0,000001 |
| IFN- γ | 92,5 (63,4–140,3) | 175,9 (112,3–966,0) | 0,000007 |
| Th2 | | | |
| IL-4 | 11,0 (8,8–13,2) | 2,5 (0,2–5,8) | 0,000001 |
| IL-5 | 2,0 (1,7–2,7) | 1,5 (0,2–5,2) | 0,478648 |
| IL-9 | 10,5 (7,7–19,8) | 34,2 (27,2–41,7) | 0,000001 |
| IL-13 | 11,1 (4,8–29,7) | 16,7 (9,1–22,7) | 0,633549 |
| Eotaxin | 22,5 (11,2–39,7) | 88,6 (18,1–590,0) | 0,000084 |
| Антивоспалительные | | | |
| IL-1 α | 57,3 (44,6–113,3) | 145,2 (109,1–234,4) | 0,00001 |
| IL-10 | 8,5 (5,9–11,4) | 13,2 (5,7–44,5) | 0,052989 |
| Колониестимулирующие факторы | | | |
| IL-7 | 3,9 (2,6–6,4) | 6,3 (0,4–20,0) | 0,73118 |
| GM-CSF | 129,1 (53,7–226,8) | 39,9 (15,4–56,5) | 0,000066 |
| G-CSF | 6,1 (1,2–13,0) | 12,0 (2,4–21,4) | 0,042468 |
| Стромальные и ангиогенные факторы | | | |
| FGF | 10,3 (8,1–15,1) | 27,3 (19,8–42,3) | 0,000001 |
| PDGF-BB | 2335,3 (1698,2–3176,2) | 16338,8 (5320,5–56472,8) | 0,000001 |
| VEGF | 61,9 (34,1–116,3) | 205,6 (91,1–313,8) | 0,000054 |
| Хемокины | | | |
| IL-8 | 29,6 (13,4–149,7) | 12,5 (4,7–15,9) | 0,000003 |
| IP-10 | 772,0 (439,0–1450,4) | 349,3 (188,1–3452,1) | 0,47024 |
| MCP-1 | 130,1 (57,8–246,2) | 51,5 (22,0–123,6) | 0,000203 |
| MIP-1 α | 3,9 (2,2–11,1) | 10,8 (8,8–16,6) | 0,000084 |
| MIP-1 β | 136,5 (86,9–232,1) | 70,2 (52,2–99,5) | 0,000051 |
| RANTES | 22066,8 (14804,6–28439,7) | 1809,3 (1802,3–6169,5) | 0,000001 |

Примечание: IL — интерлейкин; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; IFN- γ — интерферон- γ ; IL-1 α — антагонист рецептора IL-1; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; FGF — фактор роста фибробластов; PDGF-BB — фактор роста тромбоцитов-BB; VEGF — васкулоэндотелиальный фактор роста; IP-10 — IFN- γ -индуцибельный белок-10; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP — макрофагальный белок воспаления; RANTES — хемокин, выделяемый T-клетками при активации.

к дсДНК ($r = 0,3$), нуклеосомам ($r = 0,5$), Sm ($r = 0,5$), SS-B/La ($r = 0,3$), RibP ($r = 0,4$) ($p < 0,05$) и антител к Sm ($r = 0,3$), anti-SS-B/La ($r = 0,3$), anti-RibP ($r = 0,3$) ($p < 0,05$) соответственно. Уровни IL-1 β , IL-15 и IL-8 негативно коррелировали с концентрацией антител к дсДНК ($r = -0,3$),

RibP ($r = -0,3$) ($p < 0,05$) и SS-A/Ro ($r = -0,3$) ($p < 0,05$) соответственно. Отмечалась положительная корреляция между уровнями противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-1ra и антител к Sm ($r = 0,3$), SS-B/La ($r = 0,3$), SS-A/Ro ($r = 0,3$) ($p < 0,05$). Повышение концентрации GM-CSF сопровождалось снижением уровня антител к Sm-антигену ($r = -0,3$) ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

С помощью МИА в сыворотках больных СКВ идентифицирован профиль АНА и цитокинов, характеризующийся наличием антител к семи ядерным антигенам (дсДНК, нуклеосомам, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, RibP, РНП-70) и повышением уровней IL-4, -6, -12, хемокинов IL-8, MCP-1, MIP-1 β , RANTES и колониестимулирующего фактора GM-CSF. Показано, что увеличение сывороточной концентрации антител к дсДНК, нуклеосомам, Sm, RibP, а также хемокинов IP-10 и MCP-1, индуцированных IFN, ассоциируется с высокой активностью СКВ. Обнаружена положительная корреляция между уровнями АНА (антител к дсДНК, нуклеосомам, Sm, SS-B/La, RibP) и концентрацией IP-10, MCP-1 в крови. Сходные результаты при одновременном определении профилей АНА и цитокинов у больных СКВ с использованием мультиплексных технологий получены другими авторами [24, 25]. Y. Pacheso и соавт. [24] выявили повышенные средние уровни IFN- α , IL-6, -8, -10, -12/23p40, -17A, TNF α , G-CSF и нормальные концентрации IL-1 β , -2, -4, -5, -9, -13, IFN- γ в сыворотках у 67 больных СКВ. В работе были проанализированы три кластера аутоантител (1 — нейтральный с преобладанием АНА и низкой частотой обнаружения других аутоантител; 2 — с преобладанием антифосфолипидных антител; 3 — с преобладанием антител к дсДНК и экстрагируемым ядерным антигенам) и четыре кластера цитокинов (1 — нейтральный с низкими уровнями цитокинов; 2 — хемокиновый с доминированием IL-8; 3 — с доминированием G-CSF; 4 — воспа-

лительный с доминированием IFN- α и в меньшей степени IL-12/23p40, TNF- α , IL-17A, G-CSF, IL-10). В отличие от наших результатов, уровни АНА не коррелировали с показателями активности заболевания, вместе с тем все четыре кластера цитокинов достоверно отражали активность СКВ по индексу SLAQ ($p = 0,022$). У пациентов с активной СКВ было выделено три интегративных кластера аутоантител и цитокинов, при этом первый кластер характеризовался низкими уровнями цитокинов и преобладанием АНА, второй — доминированием хемокина IL-8 и антифосфолипидных антител, третий — высокими уровнями IFN- α и антител к дсДНК. В нашем исследовании также отмечались повышенные уровни IL-6, -8, -12 и низкие или нормальные концентрации IL-1 β , -2, -5, -9, -13, IFN- γ в сыворотках больных СКВ, при этом гипопродукция IL-1 β , -8–15 ассоциировалась с увеличением титров АНА (антител к дсДНК, SS-A/Ro и RibP), однако уровни цитокинов (за исключением IP-10 и MCP-1) не коррелировали с активностью заболевания, что может быть обусловлено использованием разных индексов для подсчета активности патологического процесса. J. A. Reynolds и соавт. [25] распределили больных СКВ ($n = 96$) на три группы, две из которых характеризовались высокой активностью заболевания (по индексам SLEDAI-2K и BILAG-2004) и высокими уровнями IFN- α , BlyS (I группа) или CXCL10 (IP-10), CXCL13 (В-лимфоцитарного хемоаттрактанта BLC) (II группа), в то время как III группа имела низкую активность заболевания и низкие уровни цитокинов в сыворотке крови. В I группе доминирование IFN- α и BlyS сочеталось с возрастанием IL-10, -17, -21; во II группе гиперпродукция хемокинов сопровождалась увеличением концентрации антител к дсДНК, гипокплементемией и развитием артритов, что подтверждается нашими данными о положительной корреляции хемокинов IP-10 и MCP-1 с индексом активности SLEDAI-2K и уровнями антител к дсДНК, нуклеосомам,

Sm, RibP. Другими исследователями также обнаружена взаимосвязь между увеличением сывороточной концентрации хемокинов MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), MIP-3B (CCL19), IP-10 (CXCL10), SIGLEC-1, CXCL1, CXCL16, индуцируемых IFN, повышением активности СКВ и гиперпродукцией АНА [2, 26, 27]. Как известно, среди цитокинов потенциальными биомаркерами активности СКВ являются TNF- α , IL-1ra, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 [2, 17, 23]. В нашей работе повышение уровней этих цитокинов не коррелировало с индексом активности SLEDAI-2K. При этом нами обнаружена положительная корреляция между уровнями IL-10, IL-1ra и антител к Sm, SS-B/La, SS-A/Ro, в то время как уровни IL-1 β , IL-15, IL-8 и GM-CSF негативно коррелировали с концентрацией антител к дсДНК, RibP, SS-A/Ro и Sm. Полученные результаты указывают на существование различных иммунологических субфенотипов СКВ, отражающих гетерогенность данного многофакторного заболевания, однако имеют предварительный характер и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Образование АНА и высокая активность СКВ ассоциируются с гиперэкспрессией хемокинов IP-10 и MCP-1, индуцируемых IFN. МИА профилей АНА и цитокинов является важным инструментом для реализации персонализированного подхода к оценке иммунологических субтипов СКВ.

Список литературы

1. Соловьев С. К., Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка. В книге: Насонов Е. Л., редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81.
2. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2013; 5: 210–33.
3. Podolska MJ, Biermann MH, Mauwöder C, Hahn J, Herrmann M. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res.* 2015; 8: 161–71.
4. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (suppl. 1): i32–i45.

5. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford). 2017; 56 (suppl. 1): i55–i66.
6. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Насонов Е. Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 300–18.
7. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (1): 17–23.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (8): 2677–86.
9. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 315179.
10. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthr Rheum*. 2007; 56: 1736–44.
11. Dörner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 68–70.
12. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13 (8): 495–502.
13. Yap DI, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus — from bench to bedside. *Nephrology*. 2013; 18: 243–55.
14. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, Ciucciarelli L, D'Elia MM, Prisco D, Emmi L. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights*. 2014; 5 (2): 33–45.
15. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattey C et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3098–107.
16. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune W, Chevrier M, Ryel J et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2453–9.
17. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun J, Jeon J, Ye Y et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007; 27: 461–6.
18. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2048–65.
19. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2010; 159 (3): 281–91.
20. Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, Bean KM, Fife DA, Chen H et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016; 74: 182–193.
21. Zhu H, Luo H, Yan M, Zuo X, Li QZ. Autoantigen microarray for high-throughput autoantibody profiling in Systemic Lupus Erythematosus. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015; 13 (4): 210–8.
22. Wang L, Mohan C, Li QZ. Arraying autoantibodies in SLE — Lessons Learned. *Curr Mol Med*. 2015; 15 (5): 456–61.
23. Adhya Z, Borozdenkova S, Karim MY. The role of cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (10): 3273–80.
24. Pacheco Y, Barahona-Correa J, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Rojas M, Rodríguez Y et al. Cytokine and autoantibody clusters interaction in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med*. 2017; 15 (1): 239.
25. Reynolds JA, McCarthy EM, Haque S, Ngamjanyaporn P, Sergeant JC, Lee E et al. Cytokine profiling in active and quiescent SLE reveals distinct patient subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20 (1): 173.
26. Bauer J, Baechler E, Petri M, Batliwalla F, Crawford D, Ortmann W et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med*. 2006; 3 (12): e 491.
27. Kirou K, Lee C, George S, Louca K, Peterson M, Crow M. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1491–1503.

Для цитирования. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Верижникова Ж. Г., Панафилина Т. А., Лукина Г. В. Взаимосвязь профилей антиядерных антител и цитокинов при системной красной волчанке // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». — 2019 — Т. 3. — 22(397). — С. 37–42.



Маленькие шаги к большой победе над гепатитом С

Разделить большое бремя вирусных гепатитов на малые части и сложить без них картину мира из пазлов победы над инфекцией в отдельных группах пациентов... Это самый эффективный путь к выполнению глобальной задачи Всемирной организации здравоохранения — элиминировать вирусные гепатиты. Сейчас лечение получают в первую очередь самые уязвимые группы пациентов. В основном это люди с циррозом печени. Но важно не забывать и о сложных пациентах, зараженных в медицинских условиях.

Эксперты сходятся во мнении, что особое внимание следует уделять лечению детей, тем более что впервые появилась возможность безинтерфероновой терапии гепатита С у подростков старше 12 лет.

Немногие регионы могут позволить себе масштабные программы лечения вирусных гепатитов. В Москве ежегодно от гепатита С лечат все больше пациентов. В других регионах с трудом удается добиться лечения 50–200 пациентов в год. И это лучшие примеры.

Марина Русанова, к.м. н, врач-инфекционист высшей категории, заведующая дневным стационаром центра по лечению хронических вирусных гепатитов ГБУЗ

«Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы подчеркивает: «Очень важно, чтобы каждый житель Москвы с хроническим вирусным гепатитом был направлен в наш центр и прошел полное обследование. Наша задача — расставить приоритеты, кому в первую очередь назначать терапию, и грамотно подобрать схему лечения, чтобы мы могли пролечить как можно больше пациентов. Каждый год терапию от гепатита С получают все больше больных в рамках региональных и государственных программ: в 2016 году было пролечено 1900, в 2017 году — уже 2676, а в 2018 году — 3695 пациентов».

Самая сложная — выбрать, кому в первую очередь оказать помощь, когда средств на лечение всех нуждающихся не хватает.

В России гепатит С значительно распространен среди детей и подростков, чем в странах Европы и в США. Порядка 13,2 млн детей в возрасте от 1 до 15 лет болеют хроническим вирусным гепатитом С в мире. В России, по данным Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами, инфицированы почти 17 тыс. детей в возрасте до 17 лет.

Чаще всего российские дети заражаются гепатитом С в медицинских учреждениях и от матерей. Для подростков также, как и для взрослых, актуальными являются такие факторы риска, как пирсинг и нанесение татуировок, маникюр и педикюр, если при этих манипуляциях используется недостаточно качественно стерилизованный инструментарий или нестерильная краска для татуировок.

Проблема лечения гепатита С у детей и подростков дольше всего оставалась нерешенной. В то время когда количество современных, эффективных и безопасных опций для лечения хронического гепатита у взрослых постоянно расширялось, детские специалисты могли использовать только интерфероновые схемы терапии. В некоторых случаях они спасали детские жизни, когда болезнь начинала активно развиваться, но назначались с осторожностью и только в случаях ухудшений. И, увы, далеко не всегда помогали.

В 2019 году ситуация в России изменилась. Теперь подросткам в возрасте от 12 лет также стало доступно эффективное и безопасное лечение хронического гепатита С.



DIALAB GmbH, Австрия

Гликозилированный гемоглобин HbA1c



Одно из лучших предложений на HbA1c

HbA1c (иммунотурбидиметрия) доступен для каждой лаборатории

Также в наличии:

Гомоцистеин (прямой ферментативный метод),
Цистатин С, для всех открытых систем
иммунотурбидиметрический метод

Биохимические реагенты Иммунотурбидиметрия



Тест полоски для анализа мочи
на 1-11 параметров *

Лучшая
цена



Экспресс-тесты высокого
качества на ВИЧ, Гепатит В,
Гепатит С, Сифилис, Тропонин I,
Кардио Комбо (TrI, Myo, CK-MB) и др.



Анализаторы мочевых полосок
(120 и 500 тестов в час) *

STRIP ANALYSER 500
(500 полосок/час)

Акция



STRIP READER 40
(120 полосок/час)

Акция



* - до завершения регистрации не является изделием медицинского назначения

Продукция компании DIALAB GmbH, Австрия
Тел.: (812) 340-00-19, факс: (812) 340-00-31
e-mail: office@dialab-russia.ru

www.dialab-russia.ru