

Антитела к C1q при системной красной волчанке – биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза

М.Э. Цанян, Е.Н. Александрова, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, кафедра ревматологии ФГПОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Rheumatology Department of FPGED of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Контакты: Мария Эдуардовна Цанян
maridoc@bk.ru

Contact: Mariya Eduardovna Tsanyan
maridoc@bk.ru

Поступила 05.07.12

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется В-клеточной гиперактивностью, продукцией аутоантител с формированием иммунных комплексов (ИК), приводящих к повреждению различных органов и систем [1–3]. В сыворотке больных СКВ идентифицировано более 100 различных аутоантител [4, 5].

Применение современных терапевтических схем лечения СКВ основано на точной и своевременной диагностике и тщательном мониторинге эффективности терапии. В течение последних десятилетий основным инструментом для решения этих задач является определение антинуклеарных антител (АНА). Среди них наиболее специфическими диагностическими и прогностическими маркерами являются антитела к двуспиральной (нативной) ДНК (а-нДНК) [1, 6, 7], хотя более чем у 20% пациентов с СКВ АНА могут отсутствовать [8, 9]. Несмотря на то что выявление а-нДНК считается «золотым стандартом» диагностики СКВ, продолжается поиск новых, более специфичных и чувствительных маркеров как самого заболевания, так и развития органных поражений.

Система комплемента – один из основных эффекторных механизмов врожденной иммунной системы. Она включает в себя каскад белков с ферментной активностью, каждый из которых катализирует активность следующего белкового комплекса. Основные функции комплемента: уничтожение микроорганизмов, интенсивное удаление ИК, индукция и усиление гуморального иммунного ответа [10].

Существуют три пути активации комплемента. Классический связан с приобретенным иммунитетом, в котором белок C1q взаимодействует с антителами, образовавшими ИК с антигеном [11]. Альтернативный относится к механизмам врожденного иммунитета, инициируется специфическим связыванием C3b с поверхностью микроорганизма. Третий путь активации комплемента – лектиновый, который почти идентичен классическому, но запускается независимо от антител [12, 13].

Система комплемента играет важную роль в патогенезе СКВ [11]. Генетически

обусловленная недостаточность классического пути активации компонентов комплемента (C1q, C1r, C1s, C4, C2) ассоциируется с повышенным риском развития СКВ [14, 15]; в свою очередь аутоиммунное воспаление при СКВ вызывает активацию и потребление комплемента. Развитие острой и тяжелой фазы болезни может быть связано с отсутствием того или иного компонента классического пути активации. Например, врожденный дефицит C1q и C4 ассоциируется с развитием острого волчаночно-подобного заболевания в раннем возрасте, в то время как дефицит C2-компонента комплемента слабо ассоциируется с легкой формой СКВ [16, 17].

Роль первого ферментного комплекса выполняет кальций-зависимый белок C1, который состоит из 5 молекул – одной C1q, двух C1r и двух C1s [12]. C1q – катионный гликопротеин с молекулярной массой 410–460 кДа, который связывается с Fc-фрагментом иммуноглобулинов в ИК и приводит к зависимой от ИК активации комплемента. Молекула C1q состоит из 18 полипептидных цепей с молекулярной массой 22–29 кДа, включающих 6 субъединиц. Каждая субъединица в свою очередь содержит три полипептидные цепи – А, В и С, которые закодированы отдельными генами [18] и включают терминальные шаровидные головки, тройную спираль и коллагеноподобную часть [19]. Шаровидные головки C1q специфически связываются с СН2-частью молекулы IgG или СН3-частью IgM. Каждая тяжелая цепь молекулы иммуноглобулина содержит только один связывающий участок для C1q. Так как C1q должен связаться по крайней мере с двумя тяжелыми цепями, чтобы изменить свою структуру и активировать C1r и C1s, его активация следует только после образования связи с иммуноглобулинами в форме ИК [20]. В физиологических условиях C1q в свободном виде не циркулирует, присутствует как часть комплекса C1 [13]. Концентрация C1q в сыворотке составляет 60–200 мг/л [21].

Основная функция C1q – элиминация из тканей ИК, содержащих собственные антигены и образующихся при апоптозе клеток [22]. Врожденный дефицит C1q при-

Таблица 1 Частота а-С1q при различных заболеваниях

Заболевание	Автор, год	Частота обнаружения а-С1q/число пациентов (%)
СКВ	Akhter, 2011	30/48 (63)
	Топрашина, 2011	16/26 (62)
	Cai-Qin Zhang, 2010	45/90 (50)
	Armstrong, 2005	11/28 (40)
	Mosca, 2006	43/68 (63)
	Horvath, 2001	35/122 (29)
	Marto, 2005	74/151 (49)
СКВ без ВН	Saadoun, 2006	23/60 (38)
	Trendelenburg, 2006	9/36 (25)
	Vandana Pradhan, 2010	15/27 (55,5)
	Qi-Ying Fang, 2009	6/30 (20)
	Xiaoyan Cai, 2010	11/40 (27,5)
	Olivier C Meyer, 2009	15/33 (45)
	Marto, 2005	33/83 (39,8)
СКВ и беременность	Siebert, 1992	19/69 (28)
	Trendelenburg, 1999	10/34 (29)
	Mosca, 2007	4/21 (19)
РА	Armstrong, 2005	5/14 (40)
	Wener, 1989	1/36 (3)
	Horvath, 2001	0/21 (0)
	Siebert, 1992	4/80 (5)
СГУВ	Wisniewski, 1989	4/4 (100)
	Wisniewski, 1992	10/10 (100)
Ревматоидный васкулит	Siebert, 1992	10/31 (32)
Синдром Шегрена	Wener, 1989	5/39 (13)
Смешанное заболевание соединительной ткани	Siebert, 1992	16/17 (94)
Синдром Фелти	Siebert, 1992	16/21 (76)
Узелковый периартериит	Siebert, 1992	7/26 (33)
Полихондрит	Siebert, 1992	1/6 (17)
Недифференцированное заболевание соединительной ткани	Horvath, 2001	3/33 (9)
Анкилозирующий спондилит	Siebert, 1992	3/40 (8)
Системная склеродермия	Horvath, 2001	3/55 (6)
	Siebert, 1992	0/10 (0)
Синдром Рейно	Horvath, 2001	1/27 (4)
Темпоральный артериит	Siebert, 1992	0/7 (0)
Смешанная криоглобулинемия	Siebert, 1992	2/4 (50)
Полимиозит/дерматомиозит	Horvath, 2001	0/14 (0)
	Wisniewski, 1992	0/21 (0)
Гранулематоз Вегенера	Siebert, 1992	0/14 (0)
Заболевание щитовидной железы	Trendelenburg, 2006	4/60 (6,7)
Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб)	Potlukova, 2008	7/23 (30)
Аутоиммунный тиреоидит Хашимото	Potlukova, 2008	11/52 (21)
Мультиузловой зоб	Potlukova, 2008	1/21 (5)
АНЦА-ассоциированный васкулит	Trendelenburg, 2006	0/23 (0)
Гепатит С	Saadoun, 2006	29/111(26)

Примечание. ВН – волчаночный нефрит, РА – ревматоидный артрит, АНЦА – антинуклеарные цитоплазматические антитела.

водит к нарушению механизмов клиренса апоптотических клеток и может являться причиной развития СКВ [14]. У мышей с дефицитом С1q выявлено накопление апоптотических тел в почках [23]. Кроме того, было показано, что С1q связывается с апоптотическими телами человеческих кератиноцитов, сосудистых эндотелиальных клеток и лимфоцитов [24–26]. Это позволило предположить, что С1q может способствовать клиренсу ядерных аутоантигенов апоптотических клеток, предотвращая активацию иммунной системы, а дефицит С1q приводит к ослаблению физиологического клиренса апоптотических клеток макрофагами [14, 27], что в свою очередь стимулирует выработку АНА и способствует активации аутоиммунного воспалительного процесса [1, 28, 29].

Антитела к С1q-компоненту комплемента (а-С1q) обнаруживаются в сыворотке 30–60% пациентов с СКВ [30–32]. Было показано, что а-С1q распознают коллагеноподобную часть С1q, являющуюся наиболее иммуногенным фрагментом молекулы. Помимо этого, описаны антитела к другим компонентам комплемента, конвертазам, регуляторам комплемента и рецепторам комплемента [33]. Антитела к коллагеноподобной части С1q определяются методом иммуноферментного анализа (ИФА) [21]. Концентрация а-С1q в сыворотке крови в норме составляет <10 ЕД/мл.

а-С1q выявляются при СКВ, смешанном заболевании соединительной ткани, ревматоидном васкулите, в высоких титрах при синдроме гипоккомplementемического уртикарного васкулита (СГУВ), также при гепатите С [34–36]. Данные о частоте обнаружения а-С1q при различных заболеваниях суммированы в табл. 1. Распространенность а-С1q в здоровой популяции колеблется от 2 до 8% [30, 31, 37]. По данным С.Е. Siebert и соавт. [39], повышенная концентрация а-С1q определяется у 18% здоровых людей в возрасте 70–80 лет и у 4% в возрасте 40–50 лет. У детей а-С1q встречаются реже. В исследовании А. Ravelli и соавт. [39] у 2 (3%) из 59 здоровых детей были повышенные уровни а-С1q, в исследовании I. Козуго и соавт. [40] ни у одного из 40 здоровых детей не обнаруживались а-С1q. Полагают, что а-С1q у здоровых людей не имеют патологического или прогностического значения [22].

В ряде исследований продемонстрирована высокая частота обнаружения а-С1q у пациентов с ВН (табл. 2). Например, в исследование R.A. Sinico и соавт. [41] включен 61 пациент с СКВ (из них 40 с ВН, подтвержденным при биопсии почки), 35 пациентов с другими заболеваниями соединительной ткани и 54 здоровых донора. Высокие уровни а-С1q (>55 AU) были обнаружены у 27 (44%) из 61 пациента с СКВ, у 4% – при других заболеваниях соединительной ткани и не определялись у здоровых лиц контрольной группы. А-С1q обнаружены у 60% больных с ВН и у 14% при СКВ без ВН ($p<0,05$). Содержание а-С1q сыворотки положительно коррелировало с уровнем а-нДНК, индексом ECLAM, выраженностью гематурии, протеинурии и СОЭ. Выявлена отрицательная корреляция уровней а-С1q и С3-, С4-, С1q-компонентов комплемента в сыворотке ($p<0,0001$) [42, 43].

В исследовании X. Cai и соавт. [44, 45] установлено, что средняя концентрация С1q при активном ВН была значительно ниже ($74,4\pm 8,3$ $\mu\text{g}/\text{мл}$), чем у детей с неактивным ВН ($175,4\pm 16,6$ $\mu\text{g}/\text{мл}$; $p<0,0001$), нефротиче-

Таблица 2 Частота обнаружения а-C1q у пациентов с ВН

Автор, год	Частота а-C1q, количество пациентов, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Отношение правдоподобия отрицательного результата теста, %	Отношение правдоподобия положительного результата теста, %	Медиана уровня а-C1q
Marto, 2005	50/77 (65)	—	—	100	27	36,0 U/мл
Trendelenburg, 2006	36/38 (94,7)	97	70	98	68	—
Trendelenburg, 1999	14/14 (100)	—	—	100	58	—
Siegert, 1993	38/68 (56)	71	92	97	50	—
Grootscholten, 2007	34/52 (65)	—	—	—	—	>75 AU
Meyer, 2009	15/15 (100)	100	95,7	100	50	116 U/мл
Xiaoyan Cai, 2010	58/73 (79,5)	—	—	—	—	95,3 U/мл
Qi-Ying Fang, 2009	84/150 (56)	—	—	—	—	—
Vandana Pradhan, 2010	47/53 (88,7)	—	—	—	—	258,2 U/мл
Cai-Qin Zhang, 2011	57,14%	57,14 14,29	58,54 97,56	53,33 48,78	62,22 87,5	20 RU/мл 80 RU/мл
de Moura, 2011	13/15 (87)	86,66	74,47	94,59	52	99,2 U/мл
Matrat, 2011	13/23 (56)	85	84	70	56	22,1 U/мл

ским синдромом ($115,3 \pm 11,1$ $\mu\text{г/мл}$; $p=0,0082$) и здоровых лиц контрольной группы ($135,0 \pm 7,224$ $\mu\text{г/мл}$; $p<0,0001$). Сходные данные получены другими авторами [44, 46–50].

Высокие уровни а-C1q обнаружены при ВН класса IV по ВОЗ [43–45]. Установлено, что при активном ВН концентрация а-C1q значительно выше ($576,9 \pm 92,3$ U/мл), чем при неактивном ВН ($73,1 \pm 17,0$ U/мл; $p<0,0001$), нефротическом синдроме ($7,0 \pm 1,9$ U/мл; $p<0,0001$), у здоровых людей ($3,3 \pm 0,9$ U/мл; $p<0,0001$). О.С. Мейер и соавт. [51] обнаружили повышение уровня а-C1q за 3 мес до развития ВН. Через 6 мес после проведения иммуносупрессивной терапии отмечалось снижение концентрации а-C1q. Однако N. Marto и соавт. [52] не выявили взаимосвязи а-C1q с уровнем креатинина сыворотки, клубочковой фильтрацией, протеинурией или гистологическим индексом активности нефрита. В 6-летнем проспективном исследовании G. Mogoni и соавт. [53] из 228 пациентов с ВН у 20% во время обострения нефрита а-C1q не определялись, а у 30% пациентов были повышенные уровни а-C1q во время ремиссии нефрита.

По данным О.С. Мейер и соавт. [51], у пациентов с повышенной концентрацией а-C1q риск развития ВН в течение последующего десятилетия составляет приблизительно 50%. Не обнаружено ассоциации а-C1q с вовлечением других органов при СКВ [54].

Таким образом, а-C1q являются полезным маркером для оценки характера течения болезни, прогноза, и ответа на терапию [41].

Активное лечение глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) приводит к улучшению основных клинических проявлений и влияет на иммунологические показатели активности СКВ, в том числе на а-C1q. Для понимания роли а-C1q важна динамика этого показателя у больных СКВ на фоне патогенетической терапии.

Х.У. Саи и соавт. [44] у 75 пациентов с ВН в дебюте СКВ определяли а-C1q сыворотки и оценивали проявления активности ВН на фоне терапии ЦФ. Иммуносупрессивные препараты отменяли за 3 мес до включения в исследование. До назначения ЦФ пациенты получали

преднизон в дозе ≤ 10 мг/сут. У 55 из 75 больных (73,3%) выявлено высокое содержание а-C1q (92 ± 41 U/мл), в этой группе существенное уменьшение протеинурии отмечалось через 9 мес после начала терапии ЦФ, при нормальной концентрации а-C1q — через 6 мес. С.Г.Г. де Мора и соавт. [55] наблюдали снижение уровня а-C1q у больных СКВ с активным ВН на 30-й день после проведения пульс-терапии ГК и ЦФ (метилпреднизолон по 1000 мг/сут в течение 3 дней и ЦФ 750 мг) и назначения внутрь ГК (60–80 мг/сут). Следовательно, а-C1q не только являются хорошим маркером активности ВН, но также отражают эффект терапии и прогноз заболевания.

Перспективным средством фармакотерапии СКВ является препарат ритуксимаб (РТМ; Мабтера), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток и вызывающий деплецию различных субпопуляций В-клеток, играющих важную роль в патогенезе СКВ [56–59]. РТМ также приводит к снижению или нормализации уровня а-C1q в сыворотке крови, что коррелирует со снижением активности СКВ [60–63]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «НИИР» РАМН, было показано, что введение РТМ обеспечивает достоверное снижение уровня а-C1q, которое сочеталось с уменьшением активности СКВ. Сходные результаты получены в исследованиях D. Cornes и соавт. [64] и T. Vallerkog и соавт. [65]. На фоне терапии РТМ они отмечали снижение уровней а-нДНК и а-C1q, в то время как уровни других ядерных антител (а-SSA, а-SSB, а-Sm, а-RNP и т. д.) не менялись.

Таким образом, повышение уровня а-C1q у больных СКВ может служить не только маркером активности заболевания, но и предиктором развития ВН. Оно коррелирует с выраженностью клинических и морфологических признаков поражения почек и может быть дополнительным фактором неблагоприятного жизненного прогноза. Внедрение в клиническую практику мониторинга уровня а-C1q может способствовать более ранней диагностике, своевременному назначению агрессивной терапии и улучшению оценки ее эффективности у больных СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardoin S.P., Pisetsky D.S. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthr Res Ther* 2008;10:218.
2. Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001;2:764–6.
3. Mok C.C., Lau C.S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481–90.
4. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthr Rheum* 2004;34:501–37.
5. Fiegl F., Buhl A., Jaekel H.-P. et al. Autoantibodies to double-stranded DNA-Intermethod comparison between four commercial immunoassays and a research biosensor-based device. *Lupus* 2010;19:957.
6. Ho A., Magder L.S., Barr S.G., Petri M. Decreases in anti-doublestranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2001;44:2342–9.
7. Isenberg D. Anti-dsDNA antibodies: still a useful criterion for patients with systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2004;13:881–5.
8. Wallace D.J., Stohl W., Furie R.A. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2009;61:1168–78.
9. Sjowall C., Sturm M., Dahle C. et al. Abnormal antinuclear antibody titers are less common than generally assumed in established cases of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:1994–2000.
10. Abbas K.A., Lichtman A.H., Pober J.S. Effector mechanisms of humoral immunity. In: Abbas K.A., Lichtman A.H., Pober J.S., eds. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:309–34.
11. Walport M.J. Complement. Part 1. *N Engl J Med* 2001;344:1058.
12. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., 2000.
13. Pickering M.C., Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:490–3.
14. Botto M. Links between complement deficiency and apoptosis. *Arthr Res* 2001;3:207–10.
15. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология. М.: Логосфера, 2007.
16. Pickering M.C., Botto M., Taylor P.R. et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227–324.
17. Walport M.J., Morgan B.P. Complement deficiency and disease. *Immunol Today* 1991;12:301–6.
18. Sellar G.C., Blake D.J., Reid K.B. Characterization and organization of the genes encoding the A-, B- and C-chains of human complement subcomponent C1q. The complete derived amino acid sequence of human C1q. *Biochem J* 1991;274(Pt 2):481–90.
19. Sim R.B., Reid K.B. C1: molecular interactions with activating systems. *Immunol Today* 1991;12:307–11.
20. Schumaker V.N., Hanson D.C., Kilcherr E. et al. A molecular mechanism for the activation of the first component of complement by immune complexes. *Mol Immunol* 1986;23:557–65.
21. Wener M.H. Autoantibodies to C1q. Seattle, WA: University of Washington, 2007;703–11.
22. Potlukova E., Kralikova P. Complement component C1q and anti-C1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand J Immunol* 2008;67(5):423–30.
23. Botto M., Dell'Agnola C., Bygrave A.E. et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56–9.
24. Korb L.C., Ahearn J.M. C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systematic lupus erythematosus revisited. *J Immunol* 1997;158:4525–8.
25. Navratil J.S., Watkins S.C., Wisnieski J.J., Ahearn J.M. The globular heads of C1q specifically recognize surface blebs of apoptotic vascular endothelial cells. *J Immunol* 2001;166:3231–9.
26. Gaip U.S., Kuenkele S., Voll R.E. et al. Complement binding is an early feature of necrotic and a rather late event during apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 2001;8:327–34.
27. Walport M.J. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthr Res* 2002;4(Suppl 3):S279–S293.
28. Taylor P.R., Carugati A., Fadok V.A. et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med* 2000;192(3):359–66.
29. Holers V.M. Anti-C1q autoantibodies amplify pathogenic complement activation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2004;114:616–9.
30. Trendelenburg M., Marfurt J., Gerber I. et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthr Rheum* 1999;42:187–8.
31. Horvath L., Czirkak L., Fekete B. et al. Levels of antibodies against C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2001;75:103–9.
32. Seelen M.A., Trouw L.A., Daha M.R. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:619–24.
33. Trouw L.A., Roos A., Daha M.R. Autoantibodies to complement components. *Mol Immunol* 2001;38:199–206.
34. Braun A., Sis J., Max R. et al. Anti-chromatin and anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus compared to other systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol* 2007;36:291–8.
35. Wisnieski J.J., Jones S.M. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992;19:884–8.
36. Wisnieski J.J., Jones S.M. Comparison of autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1992;148:1396–403.
37. Potlukova E., Jiskra J., Limanova Z. et al. Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease. *Mol Immunol* 2007;44:3941.
38. Siegert C.E., Daha M.R., Swaak A.J. et al. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:204–9.
39. Ravelli A., Wisnieski J.J., Ramenghi B. et al. IgG autoantibodies to complement C1q in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:215–9.
40. Kozyro I., Perahud I., Sadallah S. et al. Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis. *Pediatrics* 2006;117:1663–8.
41. Sinico R.A., Radice A., Ikehata M. et al. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. Prevalence and clinical significance. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:193–200.
42. Siegert C., Daha M., Westedt L. et al. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230–4.
43. Edelbauer M., Kshirsagar S., Riedl M. et al. Markers of childhood lupus nephritis indicating disease activity. *Pediatr Nephrol* 2011;26:401–10.
44. Cai X.Y., Yang X.Y., Chen X.H. et al. Significance of serum anti-C1q Ab in evaluation of lupus nephritis activity and its curative effects of pharmacotherapy on lupus nephritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84(17):1436–9.
45. Cai X., Yang X., Lian F. et al. Correlation between serum anti-C1q antibody levels and renal pathological characteristics and prognostic significance of anti-C1q antibody in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2010;37:759–65.

46. Trouw L.A., Groeneveld T.W., Seelen M.A. et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004;114:679–88.
47. Flierman R., Daha M.R. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis – a hypothesis. *Mol Immunol* 2007;44:133–8.
48. Smykal-Jankowiak K., Niemir Z.I., Adamczak M.P. Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis? *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(9):287–95.
49. Akhter E., Burlingame R.W., Seaman A.L. et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011;20:1267–74.
50. Matrat A., Veyseyre-Balter C., Trollet P. et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus* 2011;20:28–34.
51. Meyer O.C., Nicaise-Roland P., Cadoudal N. et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2009;11:R87.
52. Marto N., Bertolaccini M.L., Calabuig E. et al. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:444–8.
53. Moroni G., Radice A., Giammarresi G. et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:234–7.
54. Horvath L., Czirkaj L., Fekete B. et al. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:667–72.
55. de Moura C.G.G., Pitangueira Manguiera C.L., Sampaio Cruz L.A., Sampaio Cruz C.M. Negative anti-C1q antibody titers may influence therapeutic decisions and reduce the number of renal biopsies in systemic lupus erythematosus. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c355–c360.
56. Silverman G.J. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthr Rheum* 2005;52:371–7.
57. Chambers S.A., Isenberg D.A. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. *Lupus* 2005;14:210–4.
58. Vasoo S., Hughes G.R.V. Theory, targets and therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2005;14:181–8.
59. Tew W., Rabbee N., Wolslegel K. et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following Rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:146–57.
60. Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D. et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus. A phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthr Rheum* 2004;50(8):2580–9.
61. Lindholm C., Borjesson-Asp K., Zendjanchi K. et al. Long-term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:826–33.
62. Tanaka Y., Yamamoto K., Takeuchi T. et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191–7.
63. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2004;50:3580–90.
64. Cornec D., Avouac J., Youinou P., Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev* 2009;8(6):515–9.
65. Vällerskog T., Gunnarsson I., Widhe M. et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol* 2007;122:62–74.

**Ответы на вопросы
к лекции З.С. Алекберовой
«Болезнь Бехчета» (с. 58)**

- 1 – Б,
- 2 – А, Б,
- 3 – Б,
- 4 – А,
- 5 – Б,
- 6 – Б,
- 7 – Б.