

# Цитокиновый профиль у больных системной красной волчанкой

М.Э. Цанян<sup>1,2</sup>, С.К. Соловьев<sup>1</sup>, А.А. Новиков<sup>1</sup>, Е.Н. Александрова<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН,  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

<sup>1</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First State Medical University, Moscow

**Контакты:** Мария Эдуардовна Цанян  
maridoc@bk.ru

**Contact:** Maria Eduardovna Tsanyan  
maridoc@bk.ru

Поступила 05.09.13

**Цель** — исследовать уровни цитокинов у больных системной красной волчанкой (СКВ), определить корреляцию с активностью СКВ и поражением органов, а также динамику на фоне терапии ритуксимабом (РТМ). **Материал и методы.** В исследование включено 26 больных СКВ (5 мужчин и 21 женщина) медиана (Ме) возраста больных 27 [23; 40] лет, длительность СКВ от 9 до 300 мес (Ме 72 [36; 108] мес), и 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI2K. В сыворотке определяли уровни 27 цитокинов с использованием технологий X-MAP на приборе BioPlex200 (Bio-Rad, США). Больные были разделены на две группы по 13 человек: с волчаночным нефритом (ВН) и без поражения почек. Все больные, включенные в исследование, получили терапию РТМ. **Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение концентраций ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF у больных СКВ по сравнению со здоровой контрольной группой ( $p=0,03$  и  $p=0,003$  соответственно). В группе больных с ВН выявлено статистически значимое повышение концентраций ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF по сравнению с больными без ВН ( $p=0,039$ ;  $p=0,03$ ;  $p=0,037$ ;  $p=0,03$  и  $p=0,028$  соответственно). Проведенный ROC-анализ установил чувствительность и специфичность этих показателей в группе больных ВН. Площадь под ROC-кривой для всех показателей была одинаковой. Наиболее высокая специфичность в группе больных с ВН отмечена у ИЛ13 (85%). Чувствительность у данных цитокинов была одинаковой (70%), кроме ИЛ13 (62%).

**Заключение.** У больных с ВН статистически значимо повышены концентрации ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации данных цитокинов с ВН.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, цитокины, волчаночный нефрит, ритуксимаб.

**Для ссылки:** Цанян МЭ, Соловьев СК, Новиков АА и др. Цитокиновый профиль у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):507–13.

**CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**  
M.E. Tsanyan<sup>1,2</sup>, S.K. Solov'yev<sup>1</sup>, A.A. Novikov<sup>1</sup>, E.N. Aleksandrova<sup>1</sup>, S.I. Glukhova<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1</sup>

**Objective:** to investigate the levels of cytokines in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to determine their correlation with SLE activity and organ damage, as well as their changes during rituximab (RTM) therapy.

**Subjects and methods.** The trial enrolled 26 patients (5 men and 21 women) with a median (Me) age of 27 [range 23–40] years and a SLE duration of 9 to 300 months (Me 72 [range 36–108] months) and 30 healthy donors matched with the examinees for gender and age. Disease activity was assessed using the SLEDAI-2K index. The serum levels of 27 cytokines were measured utilizing X-MAP technologies on a BioPlex 200 device (Bio-Rad, USA). The patients were divided into 2 groups of 13 persons in each: lupus nephritis (LN) and no renal injury. All the patients included in the trial received RTM therapy.

**Results.** A statistically significant elevation in the concentrations of interleukin 13 (IL-13) and G-CSF was found in the patients with SLE versus the healthy control group ( $p = 0.03$  and  $p = 0.03$ , respectively). The LN group displayed a statistically significant increase in the concentrations of IL-4, IL-6, IL-7, IL-13, and G-CSF as compared with the non-LN group ( $p = 0.039$ ,  $p = 0.03$ ,  $p = 0.037$ ,  $p = 0.03$ , and  $p = 0.028$ , respectively). ROC analysis established the sensitivity and specificity of all indices in the LN group. The area under the ROC curve was equal for all indicators. The highest specificity of IL-13 (85%) was observed in the LN group. These cytokines other than that of IL13 (62%) showed the same sensitivity (70%).

**Conclusion.** The patients with LN had statistically significantly elevated concentrations of IL4, IL6, IL7, IL13, and G-CSF. The findings suggest that these cytokines are associated with VN.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, cytokines, lupus nephritis, rituximab.

**For reference:** Tsanyan ME, Solov'yev SK, Novikov AA et al. Cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):507–13.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1541>

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется потерей толерантности к ядерным антигенам, нарушением активации Т- и В-лимфоцитов с последующей поликлональной активацией циркулирующих В-лимфоцитов, продуцирующих аутореактивные аутоантитела, формированием иммунных комплексов, которые приводят к повреждению различных тканей и органов [1]. Это сложный иммунологический процесс, в котором участвуют различные цитокины, хемокины, сигнальные молекулы и рецепторы.

Цитокины представляют собой группу низкомолекулярных белков с молекулярной массой от 8 до 80 кДа. Их действие может осуществляться аутокринно (т. е. направлено на

клетку, которая их продуцирует) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи). Образование и высвобождение цитокинов обычно происходят кратковременно и регулируются. К настоящему времени у человека идентифицировано уже более ста различных цитокинов, и постоянно появляются сообщения об открытии новых [2].

В последние годы появление передовых технологий, таких как комплексный анализ цитокинов, предоставило возможность изучения цитокинового профиля при различных заболеваниях, в том числе СКВ, и новых механизмов патогенеза СКВ. Получение новых неинвазивных прогностических маркеров является ключевой задачей в разработке новых методов лечения СКВ [3].

В научной литературе имеются противоречивые данные об участии цитокинов в патогенезе СКВ и поражении различных органов и систем. По данным J.M. Unga и соавт. [4], интерлейкин 6 (ИЛ6), интерфероны (ИФН), ИЛ10, ИЛ17, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) играют важную роль в повреждении почек и центральной нервной системы (ЦНС) у больных СКВ. В исследовании D.M. Chang и соавт. [5] обнаружены повышенные концентрации ИФН $\gamma$  у больных СКВ с поражением суставов, ИЛ4 — у больных с поражением ЦНС и серозитами. Другими авторами обнаружена ассоциация ИЛ6 с поражением ЦНС [6]. S. Hirohata и соавт. [7] показали высокую чувствительность (87,5%) и специфичность (92,3%) ИЛ6 цереброспинальной жидкости у больных СКВ с психозом. В исследовании A.A. Sabry и соавт. [8] обсуждается участие ИЛ6 в патогенезе волчаночного нефрита (ВН).

**Цель** — исследовать концентрации цитокинов у больных СКВ, определить корреляцию с активностью заболевания и поражением органов.

### Материал и методы

В исследование было включено 26 пациентов с достоверной СКВ согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), пересмотренным в 1997 г. [9]. Характеристика больных представлена в табл. 1. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Из 26 больных было 5 мужчин и 21 женщина в возрасте 27 [23; 40] лет. Длительность СКВ составляла 72 [36; 108] мес. Для характеристики вариантов течения использовали классификацию В.А. Насоновой (1972) [10]. У половины больных ( $n=13$ ) было острое течение, из остальных 13 больных у 9 (34,6%) было хроническое течение, а у 4 (15,4%) — подострое течение. Активность СКВ оценивали по шкале активности SLEDAI2K. До включения в исследование средний показатель по SLEDAI2K составил 13 [8; 19] баллов. Больные, включенные в исследование, соответствовали II и III степени активности СКВ —  $n=7$  (27%) и  $n=19$  (73%) соответственно. У половины больных, включенных в исследование, показанием к назначению анти-В-клеточной терапии являлся ВН, резистентный к ранее проводимой терапии ГК и цитостатиками. У двух больных было тяжелое поражение ЦНС в виде энцефаломиелополирадикулоневропатии, у одной больной — мигреноподобные головные боли, сопровождающиеся нарушением зрения; у 9 больных наблюдалось поражение кожи (у двоих из них отмечено поражение легких); у одной больной на первом плане было поражение легких с высокой иммунологической активностью.

Все больные, включенные в исследование, получили терапию ритуксимабом (РТМ). Шестнадцать больным до начала анти-В-клеточной терапии проводилось лечение ЦФ. После проведения первого курса терапии РТМ 4 больных продолжали получать ЦФ, 6 больных получали ММФ, 5 — АЗА, одна больная — ЦсА, 4 больных получали гидроксихлорохин, остальные 6 больных находились на монотерапии ГК (см. табл. 1).

Концентрацию цитокинов сыворотки определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex200 (Bio-Rad, США). Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке

крови был изучен у 26 больных СКВ до начала терапии РТМ и через 1, 3 и 6 мес. Контрольная группа состояла из 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Исследовали корреляцию уровней цитокинов с активностью заболевания, поражением органов и систем, различными лабораторными показателями активности СКВ.

Концентрации антител к дсДНК, Sm-антигену, гистонам, нуклеосомам, рибонуклеопротеидам (РНП) в крови больных определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов реагентов (Orgentec Diagnostica, Германия). Концентрации С3- и С4-компонентов комплемента определяли методом нефелометрии с использованием анализатора BNProspec (Siemens, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и не-

**Таблица 1** Характеристика больных СКВ ( $n=26$ )

| Показатель                                | Значение           |
|-------------------------------------------|--------------------|
| Средний возраст, годы*                    | 27 [23; 40]        |
| Пол, ж/м, $n$ (%)                         | 21 (80,8)/5 (19,2) |
| Длительность СКВ, мес*                    | 72 [36; 108]       |
| Активность, $n$ (%):                      |                    |
| II                                        | 7 (27)             |
| III                                       | 19 (73)            |
| Течение, $n$ (%):                         |                    |
| острое                                    | 13 (50)            |
| подострое                                 | 4 (15,4)           |
| хроническое                               | 9 (34,6)           |
| SLEDAI2K*                                 | 13 [7; 19]         |
| Поражение органов, $n$ (%):               |                    |
| поражение кожи                            | 10 (38,5)          |
| поражение слизистых оболочек              | 5 (19,2)           |
| поражение почек                           | 13 (50)            |
| нейролюпус                                | 3 (11,5)           |
| поражение суставов                        | 4 (15,4)           |
| серозиты                                  | 7 (27)             |
| алопеция                                  | 10 (38,5)          |
| васкулит                                  | 8 (30,8)           |
| лихорадка                                 | 1 (3,8)            |
| поражение легких                          | 3 (11,5)           |
| полинейропатия                            | 5 (19,2)           |
| Гематологические нарушения, $n$ (%):      |                    |
| анемия ( $Hb < 120$ г/л)                  | 7 (27)             |
| лейкопения ( $< 3 \cdot 10^9$ /л)         | 2 (7,7)            |
| тромбоцитопения ( $< 100 \cdot 10^9$ /л)  | —                  |
| Иммунологические нарушения, $n$ (%):      |                    |
| повышение уровня а-дсДНК                  | 17 (65,4)          |
| снижение уровня С3-компонента комплемента | 10 (38,5)          |
| снижение уровня С4-компонента комплемента | 2 (7,7)            |
| CD19+ В-лимфоциты*                        | 3,35 [0,6; 8,9]    |
| Поддерживающая терапия, $n$ (%):          |                    |
| монотерапия ГК                            | 6 (23,1)           |
| гидроксихлорохин                          | 4 (15,4)           |
| АЗА                                       | 5 (19,2)           |
| ЦФ                                        | 4 (15,4)           |
| ММФ                                       | 6 (23,1)           |
| ЦсА                                       | 1 (3,8)            |

**Примечание.** \* — данные представлены в формате: медиана [25-й; 75-й перцентили]. Hb — гемоглобин, а-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК, ГК — глюкокортикоиды, АЗА — азатиоприн, ЦФ — циклофосфан, ММФ — микофенолат мофетил, ЦсА — циклоспорин А.

параметрического анализа. При сравнении базальных уровней цитокинов в контрольной группе и у больных СКВ использовали критерий Манна–Уитни. При оценке динамики концентраций цитокинов использовали тест Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . С целью определения чувствительности и специфичности показателей проведен ROC-анализ.

### Результаты

В результате проведенного исследования обнаружено статистически достоверное повышение концентраций ИЛ13 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) у больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами до начала терапии РТМ ( $p=0,03$  и  $p=0,003$  соответственно). У больных СКВ выявлены пониженные концентрации ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ4, ИЛ12, эотаксина по сравнению со здоровой контрольной группой, однако данные статистически недостоверны ( $p=0,06$ ;  $p=0,8$ ;  $p=0,5$  и  $p=0,9$  соответственно; табл. 2).

С целью оценки взаимосвязи концентраций цитокинов и поражения почек больные, включенные в исследование, были разделены на две группы: с ВН ( $n=13$ ) и без поражения почек ( $n=13$ ). По результатам нашего исследования у больных с ВН обнаружено статистически

значимое повышение уровней ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF по сравнению с больными без поражения почек ( $p=0,039$ ;  $p=0,03$ ;  $p=0,037$ ;  $p=0,03$  и  $p=0,028$  соответственно; табл. 3).

С целью определения чувствительности и специфичности данных цитокинов при ВН проведен ROC-анализ. Построение ROC-кривой позволило оценить диагностическую значимость показателей и сравнивать их информативность между собой. Наиболее высокими значениями чувствительности и специфичности у больных с ВН характеризовались показатели ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF (табл. 4, см. рисунок, а–д). Площадь под ROC-кривой у всех показателей была одинаковой. Наиболее высокая специфичность в группе больных с ВН отмечена у ИЛ13 (85%). Чувствительность у данных цитокинов была одинаковой (70%), кроме ИЛ13 (62%).

Проведен корреляционный анализ базальных концентраций цитокинов с клиническими и лабораторными проявлениями у больных СКВ до начала анти-В-клеточной терапии. Определялась положительная корреляция провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями активности СКВ до начала терапии РТМ. В частности, выявлена статистически достоверная корреляция ИЛ6 с поражением почек, суставов, а также с лейкопенией, суточной протеинурией, наличием антител к гистонам, нуклеосомам и отрицательная корреляция с концентрацией общего белка сыворотки (табл. 5 и 6). Отме-

Таблица 2 Концентрации цитокинов в сыворотках крови у больных СКВ до начала терапии РТМ и здоровой контрольной группы, Ме [25-й; 75-й перцентили], пг/мл

| Цитокин       | Больные СКВ (n=26)            | Здоровые доноры (n=30)      | p            |
|---------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| ИЛ1 $\beta$   | 4,5 [3,6; 5,5]                | 4,1 [2,6; 4,9]              | 0,07         |
| ИЛ1 $\alpha$  | 82,6 [20,3; 234,5]            | 150,6 [111,2; 253,8]        | 0,06         |
| ИЛ2           | 11,5 [11,1; 12,2]             | 10,7 [5,5; 13,9]            | 0,2          |
| ИЛ4           | 2,5 [1,9; 2,9]                | 3,3 [0,2; 5,8]              | 0,8          |
| ИЛ5           | 3,0 [2,7; 3,5]                | 2,9 [0,2; 5,2]              | 0,8          |
| ИЛ6           | 8,4 [2,8; 13,7]               | 7,8 [4,5; 13,0]             | 0,7          |
| ИЛ7           | 11,6 [7,2; 22,3]              | 8,1 [0,5; 21,5]             | 0,2          |
| ИЛ8           | 12,1 [8,9; 20,5]              | 12,4 [4,7; 16,2]            | 0,3          |
| ИЛ9           | 36,4 [34,3; 41,3]             | 34,1 [26,3; 42,3]           | 0,1          |
| ИЛ10          | 17,6 [17,1; 17,8]             | 13,2 [5,8; 37,5]            | 0,4          |
| ИЛ12          | 4,2 [3,6; 14,3]               | 5,77 [2,2; 9,9]             | 0,5          |
| <b>ИЛ13</b>   | <b>18,3 [18,1; 18,6]</b>      | <b>16,7 [9,9; 22,4]</b>     | <b>0,03</b>  |
| ИЛ15          | 8,9 [8,5; 9,7]                | 6,7 [3,9; 17,4]             | 0,4          |
| ИЛ17          | 26,1 [25,3; 32,3]             | 22,8 [5,2; 90,3]            | 0,94         |
| Эотаксин      | 92,3 [53,5; 294,2]            | 102,4 [19,3; 585,6]         | 0,9          |
| FGF basic     | 29,5 [28,9; 30,9]             | 27,2 [19,3; 44,3]           | 0,4          |
| <b>G-CSF</b>  | <b>20,4 [19,5; 21,5]</b>      | <b>10,8 [2,4; 21,2]</b>     | <b>0,003</b> |
| GM-CSF        | 42,7 [36,4; 57,7]             | 39,9 [21,6; 61,3]           | 0,48         |
| ИФН $\gamma$  | 344,4 [301,6; 429,5]          | 285,3 [112,3; 1037,9]       | 0,6          |
| IP10          | 1934,1 [1330,3; 3394,8]       | 717,8 [188,7; 4064,8]       | 0,15         |
| MCP1          | 76,1 [38,5; 106,5]            | 48,6 [22,3; 120,7]          | 0,16         |
| MIP1 $\alpha$ | 12,0 [10,1; 14,3]             | 10,8 [8,8; 18,1]            | 0,5          |
| MIP1b         | 67,5 [46,6; 106,7]            | 66,0 [49,3; 99,4]           | 0,9          |
| PDGF-BB       | 24 529,8 [17 850,2; 38 138,0] | 26 024,5 [5854,7; 58 715,0] | 0,7          |
| ФНО $\alpha$  | 48,7 [40,5; 59,9]             | 38,9 [17,2; 64,8]           | 0,15         |
| VEGF          | 206,1 [83,9; 313,8]           | 205,5 [63,8; 312,7]         | 0,9          |

**Таблица 3** Уровни цитокинов у больных с ВН и без поражения почек до начала терапии РТМ, Ме [25-й; 75-й перцентили], пг/мл

| Цитокин | Группа с ВН (n=13) | Группа без ВН (n=13) | p     |
|---------|--------------------|----------------------|-------|
| ИЛ4     | 2,8 [2,1; 3,2]     | 2,2 [1,7; 2,6]       | 0,039 |
| ИЛ6     | 11,2 [7,7; 15,8]   | 5,2 [2,3; 9,2]       | 0,03  |
| ИЛ7     | 20,6 [7,8; 23,4]   | 7,2 [5,5; 12,6]      | 0,037 |
| ИЛ13    | 18,8 [18,0; 19,2]  | 17,3 [16,8; 18,1]    | 0,03  |
| G-CSF   | 20,8 [20,2; 21,5]  | 19,9 [19,2; 20,5]    | 0,028 |

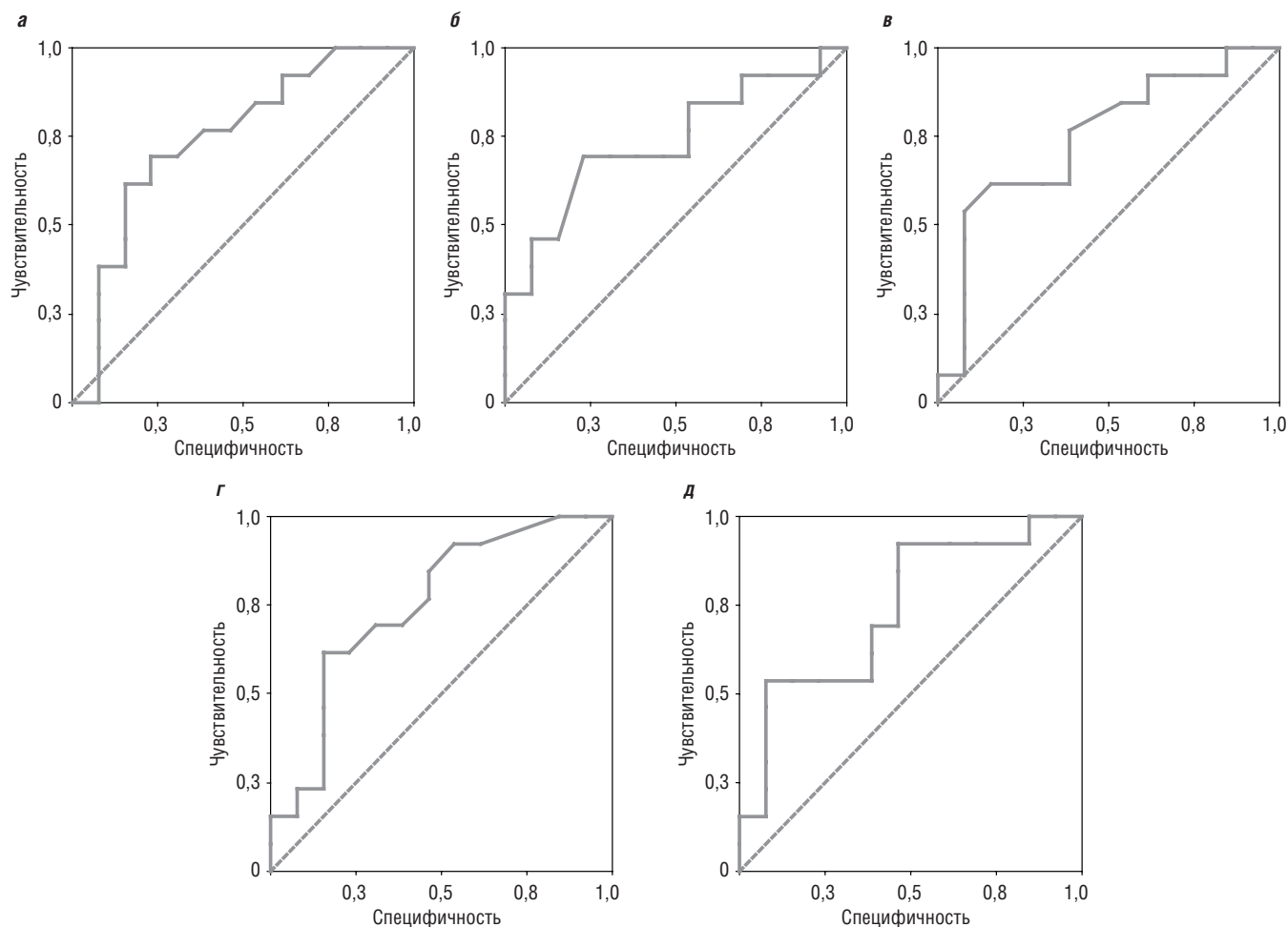
**Таблица 4** Данные ROC-анализа цитокинов у больных с ВН

| Цитокин | Чувствительность, % | Специфичность, % | Точка разделения | Площадь под ROC-кривой | p     |
|---------|---------------------|------------------|------------------|------------------------|-------|
| ИЛ4     | 70                  | 77               | 2,44             | 0,74                   | 0,039 |
| ИЛ6     | 70                  | 77               | 4,1              | 0,75                   | 0,03  |
| ИЛ7     | 70                  | 61               | 7,34             | 0,74                   | 0,037 |
| ИЛ13    | 62                  | 85               | 7,4              | 0,75                   | 0,03  |
| G-CSF   | 70                  | 69               | 18,55            | 0,75                   | 0,028 |

тим, что статистически достоверной корреляции исходных концентраций цитокинов и индекса активности SLEDAI2K, а также α-дсДНК до начала анти-В-клеточной терапии не обнаружено.

На фоне проводимой терапии РТМ выраженных изменений концентраций цитокинов не отмечено. Наблюда-

лось статистически достоверное повышение концентраций МІР1b с 67,5 [46,6; 106,7] до 92,1 [72,4; 143,1] пг/мл через 1 мес после начала анти-В-клеточной терапии (p=0,009). Концентрации МІР1b сохранялись повышенными в течение 6 мес наблюдения, однако данные статистически недостоверны (p=0,3). Также наблюдалось повы-



ROC-кривые для ИЛ6 (а), ИЛ4 (б), G-CSF (в), ИЛ13 (г) и ИЛ7 (д)

шение концентраций ИЛ1b, ИЛ1Ra и ИЛ2 через 1 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но и в этом случае данные статистически недостоверны ( $p=0,059$ ;  $p=0,07$  и  $p=0,058$  соответственно).

### Обсуждение

Данные об участии цитокинов в патогенезе СКВ противоречивы [11]. Проводились разные исследования с целью определения соотношения Th1- и Th2-цитокинов при СКВ [12, 13]. СКВ считается «Th2-заболеванием» в связи с продукцией специфических антител к собственным антигенам, в котором участвуют Th2-цитокины (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ13). Однако по данным ряда исследований в сыворотке больных СКВ выявляются также и Th1-цитокины, такие как ИЛ2, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  [14–17].

В нашем исследовании мы обнаружили статистически достоверное повышение концентраций ИЛ13 и G-CSF ( $p=0,03$  и  $p=0,003$  соответственно) у больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами и достоверное повышение концентраций ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF у больных с ВН по сравнению с больными СКВ без поражения почек ( $p=0,039$ ;  $p=0,03$ ;  $p=0,037$ ;  $p=0,03$  и  $p=0,028$  соответственно).

ИЛ4 является цитокином Th2-типа. Приводит к активации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, фибробластов и гломерулярных клеток, связываясь с рецепторами на их поверхности [18]. В результате активации В-клеток происходит продукция антител, IgE и IgG4 [19–21]. N. Charles и соавт. [22] обнаружили повышенные концентрации ИЛ4 у больных СКВ. Авторы предположили, что активированные базофилы секретируют ИЛ6 и ИЛ4, которые приводят к активации В-лимфоцитов и продукции аутоантител. Сходные данные получены в других исследованиях [23–26]. Проводились различные исследования с целью выявления ИЛ4 у больных ВН. A. Gigante и соавт. [27] обнаружили, что экспрессия ИЛ4 в почках коррелирует с гематурией, концентрацией креатинина и морфологическим индексом хронизации. Авторы предположили, что ИЛ4 может быть маркером ВН.

**Таблица 5** Корреляционный анализ базальных уровней цитокинов и клинико-лабораторных проявлений СКВ ( $p<0,05$ )

| Клинико-лабораторные проявления | Цитокины                            |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Клинические проявления</i>   |                                     |
| Поражение почек                 | ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13, G-CSF          |
| Васкулит                        | ИЛ12                                |
| Поражение суставов              | ИЛ6                                 |
| Поражение кожи                  | ИЛ15                                |
| Поражение слизистых оболочек    | ИЛ10, MIP1b                         |
| Полинейропатия                  | ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, GM-CSF, FGF basic |
| <i>Лабораторные проявления</i>  |                                     |
| Протеинурия                     | ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13, G-CSF          |
| Цилиндрурия                     | GM-CSF, ФНО $\alpha$                |
| Гипокомплементемия              | MIP1 $\alpha$ , VEGF                |
| Лейкопения                      | ИЛ6, ИЛ10, MIP1 $\alpha$ , VEGF     |
| Анемия                          | ИЛ1 $\beta$                         |
| Криоглобулинемия                | IP10                                |

ИЛ6 продуцируется различными клетками, как лимфоидными (CD4+ Т-лимфоцитами Th2-подтипа и В-лимфоцитами), так и нелимфоидными (макрофаги, эндотелиальные клетки). ИЛ6 является многофункциональным цитокином, который воздействует на многочисленные клетки-мишени: участвует в воспалительном процессе (стимулирует синтез белков острой фазы), в гемопоэзе и иммунном ответе [28–30]. ИЛ6 также приводит к гиперактивации поликлональных В-лимфоцитов и выработке антител при СКВ. Более того, он ответственен за пролиферацию и дифференциацию активированных Т-лимфоцитов, продукцию ИЛ2 и экспрессию рецептора ИЛ2 (ИЛ2R), дифференциацию и активацию цитотоксических Т-лимфоцитов [31].

**Таблица 6** Корреляционный анализ базальных уровней цитокинов и лабораторных показателей у больных СКВ ( $p<0,05$ )

| Показатели              | Цитокины                                                                  |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Показатели крови</i> |                                                                           |
| IgM                     | ИЛ1 $\beta$ *, ИЛ2*, ИЛ10*, ИЛ17*, FGF basic*, MIP1 $\alpha$ *            |
| IgG                     | ИЛ13*                                                                     |
| IgA                     | MIP1 $\alpha$ *                                                           |
| aB2ГП1-IgG              | ИЛ1Pa, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ17, FGF basic, IP10*, MIP1 $\beta$                |
| aB2ГП1-IgM              | ИЛ1Pa, ИЛ5*, ИЛ7, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ17, FGF basic, G-CSF                      |
| АКЛ IgG                 | G-CSF                                                                     |
| АКЛ IgM                 | MIP1 $\beta$ *, VEGF                                                      |
| АТ к гистонам           | ИЛ6                                                                       |
| АТ к нуклеосомам        | ИЛ6, IP10                                                                 |
| вЧСРБ                   | ИЛ6, MIP1 $\beta$                                                         |
| анти-Ro                 | MIP1 $\beta$ *, VEGF*                                                     |
| анти-La                 | ИЛ8*, ИЛ9, MCP1*, VEGF*                                                   |
| A-C1q                   | ИЛ9                                                                       |
| G4                      | ИЛ15*, MIP1 $\beta$                                                       |
| АТ к РНП                | ФНО $\alpha$ *                                                            |
| СОЭ                     | ИЛ1 $\beta$ *, ИЛ10*, ИЛ12*, MCP1*                                        |
| Мочевина                | ИЛ1 $\beta$ , IP10*, MIP1 $\beta$                                         |
| Эритроциты крови        | ИЛ1Pa, ИЛ7, ИЛ12, ИЛ13                                                    |
| Тромбоциты крови        | ИЛ1Pa, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, FGF basic                                     |
| Лейкоциты крови         | ИЛ4, ИЛ10, MIP1 $\beta$                                                   |
| Креатинин крови         | ИЛ1Pa*, ИЛ10*, ИЛ-2*, ИЛ17*, FGF basic*, GM-CSF*, PDGFbb*, ФНО $\alpha$ * |
| Общий белок             | ИЛ6*                                                                      |
| Альбумин крови          | ИЛ13                                                                      |
| Гамма-глобулины         | ИЛ13*                                                                     |
| <i>Показатели мочи</i>  |                                                                           |
| Суточная протеинурия    | ИЛ6                                                                       |
| Белок в ОАМ             | ИЛ7, G-CSF                                                                |
| Гематурия               | MIP1 $\beta$                                                              |
| СКФ                     | ИЛ2, ИЛ5, ИЛ12, ИЛ17, FGF basic, GM-CSF, ФНО $\alpha$                     |

**Примечание.** АКЛ – антитела к кардиолипину, АТ – антитела, ОАМ – общий анализ мочи, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. \* – отрицательная корреляция показателей.

В ряде проведенных исследований выявлено, что у больных СКВ повышено количество ИЛ6-продуцирующих мононуклеарных клеток, а также концентрации ИЛ6 в периферической крови, которые коррелируют с индексом активности SLEDAI, концентрацией а-дсДНК, СОЭ и уровнем С-реактивного белка (СРБ) [32–38]. Однако в нашем исследовании корреляции концентраций ИЛ6 с а-дсДНК и индексом активности SLEDAI2K не получено. Е. Peterson и соавт. [39] исследовали 56 больных СКВ, но не обнаружили корреляции концентраций ИЛ6 крови с активностью заболевания.

Обращает на себя внимание следующий факт: по результатам нашего исследования выявлено, что ИЛ6 крови статистически достоверно коррелирует с ВН. Сходные данные получены в исследовании Е.М. Davas и соавт. [40]. S. Hirohata и T. Miyamoto [41] обнаружили повышенные концентрации ИЛ6 в цереброспинальной жидкости у больных СКВ с поражением ЦНС.

ИЛ7 в организме человека синтезируется стромальными (эпителиальными) клетками тимуса, костного мозга и селезенки, а также эпителиальными клетками тонкого кишечника, печени, эндотелия, кератиноцитами и дендритными клетками. Клетками-мишенями ИЛ7 являются Т- и В-лимфоциты и дендритные клетки. Биологическая активность связана с пролиферацией и созреванием предшественников Т- и В-лимфоцитов [42].

В последние годы обсуждается участие ИЛ7 в патогенезе некоторых заболеваний, таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, множественный склероз и СКВ [43].

ИЛ13 образуется Th2-лимфоцитами и играет важную роль в активации моноцитов, макрофагов и В-лимфоцитов [44]. В нашем исследовании обнаружено статистически достоверное повышение концентраций ИЛ13 в сыворотке больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами ( $p=0,03$ ). Сходные данные получили Z. Xu и соавт. [45], которые исследовали концентрации ИЛ13 в сыворотке 35 больных СКВ и 15 здоровых доноров. Авторы обнаружили, что у больных СКВ концентрация ИЛ13 значительно повышена ( $92,69 \pm 9,87$  пг/мл) по сравнению со здоровыми донорами ( $35,20 \pm 12,70$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). Авторы предположили, что ИЛ13 может участвовать в патогенезе СКВ. По результатам нашего исследования выявлено статистически достоверное повышение концентраций ИЛ13 в крови больных ВН по сравнению с больными без ВН ( $p=0,03$ ). Сходные данные получены в других исследованиях [44, 46].

Таким образом, проведенное исследование показало, что наибольшей чувствительностью и специфичностью при ВН обладают ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ13 и G-CSF. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации данных цитокинов с ВН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.22665>.
2. Ройт А, Бростовф Дж, Мейл Д. Иммунология. Москва: Мир; 2000. 230. [Royt A, Brostoff Dzh, Meyl D. Immunologiya. Moscow: Mir; 2000. 230.]
3. Yu ShL, Kuan WP, Wong Ch K et al. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:715190. DOI: 10.1155/2012/715190. Epub 2012 Jan 23.
4. Urrea JM, De La Torre M. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus* 2012. Published online 21, March, 2012.
5. Chang DM, Su WL, Chu SJ. The expression and significance of intracellular T helper cytokines in systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest.* 2002;31(1):1–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1081/2FIMM-120003217>.
6. Frago-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narvaez A et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1242–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.22451>.
7. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A et al. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(11):1319–23. DOI: 10.1007/s10067-009-1226-8. Epub 2009 Jul 12.
8. Sabry AA, Kalil AM, Rahim MA et al. Proinflammatory cytokines (TNF alpha and IL-6) in egyptian SLE patients with lupus nephritis. Is it correlated with disease activity? *Eur J Gen Medicine.* 2005;2(4):153–8.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fart.1780400928>.
10. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Sistemnaya krasnaya volchanka. Moscow: Meditsina; 1972.]
11. Sabry AA, Kalil AM, El-Rahim MA et al. Proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-6) in egyptian SLE patients with lupus nephritis. Is it correlated with disease activity? *Eur J Gen Medicine.* 2005;2(4):153–8.
12. Viallard JF, Pellegrin JL, Ranchin V et al. Th1 (IL-2, interferon- $\gamma$ ) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol.* 1999;115(1):189–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/2Fj.1365-2249.1999.00766.x>.
13. Miyake K, Akahoshi M and Nakashima H. Th subset balance in lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:980286. DOI: 10.1155/2011/980286. Epub 2011 Aug 28.
14. Dean GS, Tyrrell-Price J, Crawley E et al. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(4):243–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/2Fard.59.4.243>.
15. Tokano Y, Morimoto S, Kaneko H et al. Levels of IL-12 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE)-relation to Th1- and Th2-derived cytokines. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(1):169–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/2Fj.1365-2249.1999.00862.x>.
16. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I et al. Serum IL-6, TNF $\alpha$ , p55 srTNF $\alpha$ , p75 srTNF $\alpha$ , srIL-2 $\alpha$  levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1999;18(1):17–22.
17. Apostolidis SA, Lieberman LA, Kis-Toth K et al. The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):769–79. DOI: 10.1089/jir.2011.0029. Epub 2011 Aug 30.
18. Furusu A, Miyazaki M, Koji T et al. Involvement of IL-4 in human glomerulonephritis: an in situ hybridization study of IL-4 mRNA and IL-4 receptor mRNA. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):730–41.
19. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ.

- Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;2:71–82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatropova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010;2:71–82.]
20. Wu MC, Huang CM, Tsai JJ et al. Polymorphisms of the interleukin-4 gene in chinese patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2003;12(1):21–5.
  21. Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE et al. An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int*. 2004;65(3):846–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1523-1755.2004.00462.x>.
  22. Charles N, Hardwick D, Daugas E et al. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med*. 2010;16(6):701–7. DOI: 10.1038/nm.2159. Epub 2010 May 30.
  23. Kaveri SV, Mouthon L, Bayry J. Basophils and nephritis in lupus. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1080–2. DOI: 10.1056/NEJMcibr1006936.
  24. Ogawa N, Itoh M, Goto Y. Abnormal production of B cell growth factor in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1992;89(1):26–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2249.1992.tb06872.x>.
  25. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991;147(1):117–23.
  26. Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*. 1993;4(6):421–30.
  27. Gigante A, Gasperini M, Afeltra A et al. Cytokines expression in SLE nephritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(1):15–24.
  28. Viallard J, Taupin J, Miossec V et al. Analysis of interleukin-6, interleukin-10 and leukemia inhibitory factor (LIF) production by peripheral blood cells from patients with systemic lupus erythematosus identifies LIF as a potential marker of diseases activity. *Eur Cytokine Netw*. 1999;10(1):17–24.
  29. Baraczka K, Nekam K, Pozsonyi T et al. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Neurol*. 2004;11(1):37–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046%2Fj.1351-5101.2003.00706.x>.
  30. Cross JT, Benton HP. The roles of interleukin-6 and interleukin-10 in B cell hyperactivity in systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res*. 1999;48(5):255–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs000110050456>.
  31. Avramescu C, Biciusca V, Daianu T et al. Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(4):633–40.
  32. Hagiwara E, Gourley MF, Lee S et al. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon-gamma-secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):379–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780390305>.
  33. Esposito P, Balletta M, Procino A et al. Interleukin-6 release from peripheral mononuclear cells is associated to disease activity and treatment response in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(4):1329–30. DOI: 10.1177/0961203309106183. Epub 2009 Oct 22.
  34. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(5):565–70.
  35. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991;147(1):117–23.
  36. Sarby AA, Elbasyouni SR, Kalil AM et al. Markers of inflammation and atherosclerosis in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(4):329–35.
  37. Chun HY, Chung JW, Kim HA et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27(5):461–6. Epub 2007 Jun 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10875-007-9104-0>.
  38. Spronk P, Borg E, Limburg P, Kallenberg C. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus; an indicator of disease activity. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(1):106–10.
  39. Peterson E, Robertson AD, Emilen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5(6):571–5.
  40. Davas EM, Tsirogiani A, Kappou I et al. Serum IL-6, TNF-alpha, p55 srTNFalpha, p75srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1999;18(1):17–22.
  41. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*. 1990;33(5):644–9.
  42. Бурместер ГР, Пецутто А. Наглядная иммунология. Москва; 2009. [Burmester GR, Petsutto A. Naglyadnaya immunologiya. Moscow; 2009.]
  43. Wang XS, Li BZ, Hu LF et al. Perspectives of the relationship between IL-7 and autoimmune diseases. *Clin Rheumatology*. 2013 Aug 11. [Epub ahead of print]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10067-013-2360-x>.
  44. Chen X, Zhang Z, Jiang L et al. Elevated interleukin-13 in patients with active lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*. 2001;114(10):1022–5.
  45. Xu Z, Chen Y. Determination of serum interleukin-13 and nerve growth factor in patients with systemic lupus erythematosus and clinical significance. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2005;25(3):360–1.
  46. Brugos B, Vincze Z, Sipka S et al. Serum and urinary cytokine levels of SLE patients. *Pharmazie*. 2012 May;67(5):411–3.