

Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке

Панафидина Т.А.¹, Сохова М.А.¹, Попкова Т.В.¹,
Черкасова М.В.¹, Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; *8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина;
panafidina@inbox.ru

Contact: Tatiana Panafidina;
panafidina@inbox.ru

Поступила 27.11.15

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется патологической активацией и дифференцировкой В-лимфоцитов. Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известный как BAFF) и его гомолог APRIL относятся к числу лигандов семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и играют ключевую роль в селекции и выживаемости В-лимфоцитов.

Цель — определить концентрацию BAFF и APRIL в сыворотке крови больных СКВ и зависимость клинических и лабораторных показателей болезни от уровня этих цитокинов.

Материал и методы. В исследование включено 73 пациента с СКВ (62 женщины и 11 мужчин), медиана возраста 30,0 [28,0; 46,0] года, длительности болезни — 5,0 [1,5; 11,0] года, с высокой активностью (медиана SLEDAI-2K — 8 [2; 13] баллов). Поражение почек выявлено в 40% случаев, суставов — в 36%, гематологические нарушения — в 38%, антиядерный фактор (АНФ) — в 94,5% и антитела к двуспиральной ДНК — в 77%. Сопутствующий антифосфолипидный синдром обнаружен у 15% больных. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 66% (медиана дозы в пересчете на преднизолон 10 [0; 15] мг/сут), цитотоксические препараты (циклофосфан, микофенолата мофетил, азатиоприн) — 42%, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовались у 12% больных, 31,5% пациентов на момент включения в исследование не получали терапию. Концентрацию BAFF и APRIL определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Концентрации BAFF и APRIL у пациентов в группе контроля существенно не различались: медиана уровня BAFF — 0,02 [0,01; 0,64] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл, APRIL — 2,09 [0,01; 3,80] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл соответственно. Повышенная концентрация BAFF (>0,82 нг/мл) определялась у 5,5% больных СКВ, APRIL (>5,96 нг/мл) — у 4,1%. Выявлена положительная корреляция между концентрацией BAFF и уровнем гематурии ($r=0,261$; $p<0,05$), отрицательная — с концентрацией гемоглобина ($r=-0,289$; $p<0,05$), длительностью болезни ($r=-0,261$; $p<0,05$) и значением SLICC/DI ($r=-0,286$; $p<0,05$). Отмечалась положительная корреляция уровня APRIL со значением SLEDAI-2K ($r=0,323$; $p<0,01$), титром АНФ ($r=0,256$; $p<0,05$) и концентрацией ионов K^+ ($r=0,322$; $p<0,05$), отрицательная — с уровнем гемоглобина ($r=-0,299$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=-0,253$; $p<0,05$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ; $r=-0,299$; $p<0,05$). Обнаружено повышение концентрации как BAFF, так и APRIL у пациентов с волчаночным нефритом в сравнении с пациентами без него ($p<0,05$). Пациенты с гематологическими нарушениями, обусловленными СКВ, имели большую концентрацию APRIL ($p<0,05$), чем пациенты без гематологических нарушений; в отношении уровня BAFF группы оказались сопоставимы. С нарастанием активности СКВ (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов) выявлено повышение концентрации обоих лигандов ($p<0,05$).

Отдельно была проанализирована подгруппа больных СКВ ($n=26$), которые не получали ГК или других иммуносупрессивных препаратов и ГИБП. У этих пациентов концентрация APRIL была выше, чем в контрольной группе: 3,06 [2,09; 4,05] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл ($p<0,05$), различий уровня BAFF не отмечалось. Обнаружена положительная корреляция между уровнем APRIL и концентрацией креатинина ($r=0,635$; $p<0,001$), мочевины ($r=0,574$; $p<0,01$), мочевой кислоты ($r=0,633$; $p<0,001$), отрицательная — с уровнем лейкоцитов ($r=-0,437$; $p<0,05$), лимфоцитов ($r=-0,497$; $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,663$; $p<0,001$). Концентрация BAFF положительно коррелировала с уровнем гематурии ($r=0,591$; $p<0,01$), значением SLEDAI-2K ($r=0,413$; $p<0,05$) и СОЭ ($r=0,394$; $p<0,05$), отрицательно — с концентрацией гемоглобина ($r=-0,2488$; $p<0,05$) и СКФ ($r=-0,473$; $p<0,05$).

Выводы. Концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и здоровых доноров были сопоставимы. Повышенные уровни как BAFF, так и APRIL ассоциированы с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов), волчаночным нефритом, APRIL — с гематологическими нарушениями. Иммуносупрессивная терапия (ГК, цитостатические препараты, ГИБП) снижает концентрацию APRIL в сыворотке крови больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; BAFF/BLyS; APRIL; СКВ, SLEDAI-2K; волчаночный нефрит.
Для ссылки: Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):145-154.

CLINICAL VALUE OF BAFF AND APRIL CONCENTRATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Panafidina T.A.¹, Sokhova M.A.¹, Popkova T.V.¹, Cherkasova M.V.¹, Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by the pathological activation and differentiation of B lymphocytes. The B-lymphocyte stimulator (BLyS), also known as B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF), and its homologue, a proliferation-inducing ligand (APRIL), belong to the ligands of the tumor necrosis factor (TNF) family and play a key role in B-lymphocyte selection and survival.

Objective: to determine serum BAFF and APRIL concentrations in patients with SLE and a relationship of the clinical and laboratory parameters of the disease to the level of these cytokines.

Subjects and methods. The investigation enrolled 73 patients (62 women and 11 men; median age, 30.0 [28.0; 46.0] years) with SLE (disease duration, 5.0 [1.5; 11.0] years) and its high activity (the median SLEDAI-2K scores of 8 [2; 13]). Involvement of the kidneys and joints were found in 40 and 36% of cases, respectively; there were hematologic disorders in 38%, antinuclear factor (ANF) in 94.5%, and anti-double stranded DNA antibodies in 77%. The concurrent antiphospholipid syndrome was detected in 15% of the patients. 66% of the patients took glucocorticoids (GCs) (the median dose was 10 [0; 15] mg/day, calculated with reference to prednisolone), 42% received cytotoxic drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine); 12% used biological agents (BAs); 31.5% received no therapy at enrollment in the investigation. Serum BAFF and APRIL concentrations were estimated using an enzyme immunoassay.

Results and discussion. The concentrations of BAFF and APRIL did not differ essentially in the patients with SLE and in the controls: the median level of BAFF was 0.02 [0.01; 0.64] and 0.02 [0.01; 0.03] ng/ml; that of APRIL was 2.09 [0.01; 3.80] and 0.01 [0.01; 4.16] ng/ml, respectively. The elevated concentration of BAFF (>0.82 ng/ml) was revealed in 5.5% of the patients with SLE and that of APRIL (>5.96 ng/ml) in 4.1%. There was a positive correlation between the concentration of BAFF and the level of hematuria ($r = 0.261$; $p < 0.05$) and a negative correlation with hemoglobin concentrations ($r = -0.289$; $p < 0.05$), disease duration ($r = -0.261$; $p < 0.05$), and SLICC/DI scores ($r = -0.286$; $p < 0.05$). There was a positive correlation of APRIL levels with SLEDAI-2K scores ($r = 0.323$; $p < 0.01$), ANF titer ($r = 0.256$; $p < 0.05$), and K+ concentrations ($r = 0.322$; $p < 0.05$) and a negative correlation with hemoglobin levels ($r = -0.299$; $p < 0.05$), white blood cell count ($r = -0.253$; $p < 0.05$), and glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.299$; $p < 0.05$). The elevated concentrations of both BAFF and APRIL were found more often in patients with lupus nephritis compared to those without this condition ($p < 0.05$). The patients with SLE-induced hematological disorders had a higher APRIL concentration ($p < 0.05$) than those without these disorders; the groups proved to be comparable in BAFF levels. As SLE activity increased (SLEDAI-2K scores of ≥ 8), there was a rise in the concentration of both ligands ($p < 0.05$).

A subgroup of SLE patients ($n = 26$) who had received neither GCs nor other immunosuppressants or BAs was separately analyzed. In these patients, the concentration of APRIL was higher than that in the control group: 3.06 [2.09; 4.05] and 0.01 [0.01; 4.16] ng/ml ($p < 0.05$), there were no differences in the level of BAFF. There was a positive correlation between the level of APRIL and the concentration of creatinine ($r = 0.635$; $p < 0.001$), urea ($r = 0.574$; $p < 0.01$), and uric acid ($r = 0.633$; $p < 0.001$) and a negative correlation with the level of white blood cells ($r = -0.437$; $p < 0.05$), lymphocytes ($r = -0.497$; $p < 0.05$) and GFR ($r = -0.663$; $p < 0.001$). The BAFF concentrations correlated positively with hematuria levels ($r = 0.591$; $p < 0.01$), SLEDAI-2K scores ($r = 0.413$; $p < 0.05$), and erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.394$; $p < 0.05$) and negatively with hemoglobin concentrations ($r = -0.2488$; $p < 0.05$) and GFR ($r = -0.473$; $p < 0.05$).

Conclusion. The concentrations of BAFF and APRIL were comparable in the patients with SLE and healthy donors. The elevated levels of both BAFF and APRIL were associated with high disease active (SLEDAI-2K scores of ≥ 8) and lupus nephritis; those of APRIL are related to hematological disorders. Immunosuppressive therapy (GCs, cytostatic drugs, BAs) decreased the serum concentration of APRIL in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; BAFF/BLyS; APRIL; systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2K; lupus nephritis.

For reference: Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV et al. Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):145-154 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-145-154>

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров аутоантител, патологической активацией и дифференцировкой В-лимфоцитов [1].

Стимулятор В-лимфоцитов (В Lymphocyte Stimulator, BLyS), также известный как В Cell-Activating Factor, (BAFF), является одним из лигандов семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и играет ключевую роль в селекции и выживаемости В-лимфоцитов [2–4]. BAFF представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 285 аминокислот, экспрессирующийся на моноцитах, активированных нейтрофилах, Т-лимфоцитах и дендритных клетках, который может находиться как в мембраносвязанной, так и в растворимой циркулирующей форме [5–7]. Экспрессия гена *BAFF* и секреция данного белка активируются провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 2 (ИЛ2), ИЛ10, ФНО α и интерферон γ [6, 8, 9]. BAFF может связываться с тремя видами рецепторов: BAFF-R (BAFF Receptor, также известный как BR3); TAC1 (Transmembrane Activator 1 and Calcium modulator and cyclophilin ligand-Interactor) и BCMA (В Cell Maturation Antigen). BAFF является единственным лигандом для BR3, в то время как рецепторы TAC1 и BCMA могут связываться не только с BAFF, но и с другим лигандом из семейства ФНО, гомологом BAFF, называемым APRIL (A ProlifeRation-Inducing Ligand). BAFF и APRIL взаимодействуют с указанными рецепторами с разной аффинностью: BAFF с большей силой взаимодействует с BR3, чем с TAC1 и BCMA; APRIL же, наоборот, – с TAC1 и BCMA сильнее, чем с BR3 [10].

Экспрессируются данные рецепторы преимущественно на В-лимфоцитах, причем на разных этапах созревания В-клеток представлены разные рецепторы. Так, экспрессия BR3 начинается на «переходных» В-лимфоцитах и нарастает по мере их созревания, TAC1 впервые появляется на «зрелых» В-лимфоцитах, а BCMA – на плазматических и длительноживущих клетках памяти. Взаимодействие BAFF–BR3 предотвращает апоптоз и способствует вы-

живаемости В-клеток, в том числе и аутореактивных, и их дальнейшему созреванию [7]. В тех случаях, когда уровень В-лимфоцитов в костном мозге и за его пределами увеличивается или когда концентрация BAFF необычайно высока в течение длительного времени, вероятность того, что аутореактивные В-клетки не будут подвержены апоптозу, повышается [11]. Результаты исследований на моделях животных показали, что трансгенные мыши с гиперэкспрессией BAFF имеют проявления, характерные для СКВ и синдрома Шегрена: высокий титр антител к двуспиральной ДНК, гипергаммаглобулинемия, гломерулонефрит [12], в то время как мыши, лишенные BAFF, испытывают дефицит «зрелых» В-лимфоцитов [13]. Активация TAC1 и BCMA не влияет на выживаемость «незрелых» В-лимфоцитов. Так, мыши с генетически детерминированным дефицитом этих рецепторов имеют нормальный уровень первичных В-лимфоцитов; считается, что взаимодействие APRIL–TAC1 и APRIL–BCMA оказывает воздействие на уже активированные «зрелые» В-лимфоциты, клетки памяти и плазматические клетки [14–16]. Высокий уровень APRIL, в отличие от BAFF, не ассоциирован с аутоиммунными реакциями у мышей, но характеризуется В-клеточной неоплазией [17], усиленной секрецией IgM [18], Т-независимым гуморальным ответом и повышенной выживаемостью Т-лимфоцитов [19]. Селективная блокада этого лиганда задерживает проявления СКВ у новозеландских мышей NZB/WF1 [20], дефицит APRIL ассоциирован с увеличением числа эффекторных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти [14, 16].

Патогенетические аспекты аутоиммунных заболеваний, результаты исследований BAFF и APRIL *in vitro* и на экспериментальных моделях легли в основу изучения этих лигандов и рецепторов к ним у пациентов с различными аутоиммунными болезнями [21]. Полученные данные противоречивы. Одни работы демонстрируют повышенные уровни BAFF и/или APRIL у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [22–24], синдромом Шегрена [25], СКВ [24, 26–34], системной склеродермией (ССД) [31], дерматомиозитом (ДМ) [31], псориазом [34], диффузным токсическим зобом (болезнь Грейвса) [35, 36], корреляцию с пока-

зателями активности аутоиммунных болезней, специфическими аутоантителами, другие же, наоборот, — нормальные значения BAFF [23] или APRIL [23, 33, 37], отсутствие

ассоциации с клиническими и серологическими проявлениями заболеваний. Сводные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1 Концентрация BAFF/APRIL при аутоиммунных заболеваниях

Источник	Биомаркер, метод и среда определения; набор реагентов	Заболевание (число больных)	Концентрация BAFF/APRIL	Корреляция
J. Zhang и соавт., 2001 [24]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; синовиальная жидкость больных РА; тест-система собственного изготовления «home made»	СКВ (n=150), РА (n=57), контроль (n=38)	↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,0001), РА и контроль (p<0,001)	«+» BAFF с анти-дсДНК (p<0,0001) «нр» BAFF с SLAM, SLICC/DI, креатинином
W. Stohl и соавт., 2003 [26]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; тест-система собственного изготовления «home made». мРНК	СКВ (n=68), контроль (n=20), проспективное наблюдение 369 дней	↑ BAFF – 50% пациентов и 0% в контроле, (p<0,001) ↑ мРНК BAFF – 61% пациентов и 0% в контроле (p<0,001)	«+» BAFF с анти-дсДНК (p<0,05)
W. Stohl и соавт., 2004 [37]	BAFF, ПЦР, цельная кровь APRIL, ИФА, сыворотка крови; тест-система собственного изготовления «home made». мРНК APRIL, ПЦР, цельная кровь	СКВ (n=68), контроль (n=15), проспективное наблюдение 369 дней	↑ APRIL – 5,3% пациентов и 5,8% в контроле (нр), ↑ мРНК APRIL – 17,5% пациентов и 0% в контроле (p<0,001)	«-» APRIL с анти-дсДНК, SLEDAI (p<0,05), «+» мРНК APRIL с мРНК BAFF (p<0,001)
T. Vallerskog и соавт., 2006 [23]	BAFF/APRIL, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=10), РА (n=9), контроль (n=13)	↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,001), РА и контроль (нр); ↑ APRIL: СКВ и контроль (нр), РА и контроль (p<0,001)	РА: «+» BAFF с DAS28, (p<0,05), «-» APRIL с количеством В-лимфоцитов (p<0,05)
T. Matsushita и соавт., 2006 [31]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США) мРНК BAFF, ПЦР, кожа	ССД (n=83), СКВ (n=25), ДМ (n=25), контроль (n=25)	↑ BAFF: ССД и контроль (p<0,001), СКВ и контроль (p<0,0001), ДМ и контроль (p<0,01)	«нр» BAFF с длительностью ССД, «+» BAFF с кожным счетом (p<0,01), поражением суставов (p<0,05), миозитом (p<0,05), СОЭ (p<0,05)
A. Becker-Merok и соавт., 2006 [29]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=42), РА (n=60)	↑ BAFF: СКВ и РА (p<0,001)	СКВ: «+» BAFF с SLEDAI (p<0,05), СРБ (p=0,05), РА: «-» BAFF с гемоглобином (p<0,05), тромбоцитами (p<0,05)
M. Petri и соавт., 2008 [38]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; тест-система собственного изготовления «home made»	СКВ (n=245), проспективное наблюдение 2 года		«+» BAFF с анти-дсДНК (p<0,05), SELENA-SLEDAI (p<0,001), IgG (p<0,01)
J. Morel и соавт., 2009 [32]	BAFF/APRIL, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=43), ОА (n=28), контроль (n=27)	BAFF/APRIL: ОА и контроль (нр) ↑ APRIL: СКВ и контроль (p<0,001), СКВ и ОА (p<0,001), ↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,001)	«-» APRIL с BAFF (p<0,05), «-» APRIL с анти-дсДНК (p<0,05), «-» APRIL с SLEDAI (p<0,05)
M. Hegazy и соавт., 2010 [33]	APRIL, ИФА, сыворотка крови; Bender MedSystems (Австрия)	СКВ (n=40), РА (n=20), контроль (n=20)	↑ APRIL: СКВ и контроль (p<0,001), СКВ и РА (p<0,003), РА и контроль (нр)	«+» APRIL с BILAG общим, BILAG скелетно-мышечной, BILAG сердечно-легочной систем
S. Sunagawa и соавт., 2011 [35]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США) APRIL, ИФА, сыворотка крови; Bender MedSystems (Австрия)	Болезнь Грейвса (n=23), контроль (n=20)	↑ BAFF: Болезнь Грейвса и контроль (p<0,01) APRIL: Болезнь Грейвса и контроль (нр)	«+» BAFF с отношением свободного Т3 к свободному Т4 (показатель активности при болезни Грейвса)
F. Niederer и соавт., 2013 [39]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	АС (n=49), контроль (n=35)	↓ BAFF: АС и контроль (p<0,01) BAFF спустя 3 мес терапии анти-ФНОα (p<0,01)	«нр» BAFF с длительностью АС, СРБ, BASDAI, позитивностью по HLA-B27 антигену
N. Salah Seif Eldin и соавт., 2013 [34]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=40), псориаз (n=40), ГА (n=20), контроль (n=40)	↑ BAFF: СКВ и контроль, псориаз и контроль, ГА и контроль (p<0,05) во всех случаях	«+» BAFF с SLEDAI (p<0,001), СОЭ (p<0,05) «нр» BAFF с длительностью СКВ, С ₃ , АНФ, анти-дсДНК ↑ BAFF: СКВ нефрит «+» и СКВ нефрит «-» (p<0,05), ГА АНФ «+» и ГА АНФ «-» (p<0,05)
D. Elbirt и соавт., 2014 [30]	BAFF, ИФА, сыворотка крови; R&D Systems (США)	СКВ (n=41), контроль (n=50), проспективное наблюдение 5 лет	↑ BAFF: СКВ и контроль (p<0,05)	«нр» BAFF с анти-дсДНК, SLEDAI, СОЭ

Примечание. «+» – положительная корреляция, «-» – отрицательная корреляция, нр – статистически значимых различий нет, «нр» – корреляции нет; ИФА – иммуноферментный анализ, ПЦР – полимеразная цепная реакция, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, ОА – остеоартроз, АС – анкилозирующий спондилит, АНФ – антинуклеарный фактор, ГА – гнездная алопеция, анти-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, С3 – С3-компонент системы комплемента, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, IgG – иммуноглобулин G, Т3 – трийодтиронин, Т4 – тироксин, DAS28 – индекс активности РА по 28 суставам, SLAM, SLEDAI, SELENA-SLEDAI, BILAG – шкалы активности СКВ, SLICC/DI – индекс повреждения при СКВ, BAS-DAI – индекс активности АС.

Целью нашего исследования было определить концентрацию BAFF и APRIL в сыворотке крови больных СКВ и выявить возможную ассоциацию с клиническими и лабораторными показателями болезни.

Материал и методы

В исследование включено 73 пациента (62 женщины и 11 мужчин) в возрасте 30 [28; 46] лет (медиана [25-й; 75-й перцентили]), наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [40, 41] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [42]. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, с достоверным диагнозом СКВ. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в других клинических испытаниях.

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась по классификации В.А. Насоновой [43] и с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К (SLEDAI-2К) [40], для оценки необратимых изменений применялся индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [44]. Характеристика пациентов представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, среди пациентов преобладали женщины (85%) с длительным течением заболевания, высокой активностью болезни (SLEDAI-2К 8 [2; 13] баллов). Поражение почек выявлено в 40% случаев, суставов – в 36%, гематологические нарушения – в 38%, АНФ – в 94,5% и анти-дсДНК – в 77%. Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [45] выявлен у 11 больных (15%).

Основными лекарственными препаратами на момент включения в исследование были глюкокортикоиды (ГК) и гидроксихлорохин, их принимали 66 и 53% пациентов соответственно. Доза преднизолона составляла 10 [0; 15] мг/сут, гидроксихлорохина – 200 [0; 200] мг/сут. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовались у 12% больных СКВ. 31,5% пациентов не получали никакой терапии («нелеченая» СКВ).

Контрольная группа была представлена 47 сотрудниками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, сопоставимыми по возрасту (31,0 [26,0; 49,0] год) и полу (96,0% женщин; $p > 0,05$ во всех случаях) и не имеющими ревматических, онкологических и инфекционных заболеваний.

Концентрацию BAFF и APRIL определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью коммерческих наборов Human BAFF Instant ELISA и Human APRIL Platinum ELISA (eBioscience, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий между двумя не связанными группами оценивали с помощью критерия

Манна–Уитни. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [46].

Результаты

Статистически значимых различий концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и группы контроля не было: уровень BAFF 0,02 [0,01; 0,64] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл, APRIL 2,09 [0,01; 3,80] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл соответственно. За верхнюю границу нормы сывороточной концентрации лигандов принималось значение, соответствующее 95-му перцентилю концентрации BAFF и APRIL в контрольной группе: 0,82 нг/мл для BAFF и 5,96 нг/мл для APRIL. Повышенный уровень BAFF ($> 0,82$ нг/мл) определялся у 5,5% больных СКВ, APRIL ($> 5,96$ нг/мл) – у 4,1%.

У больных СКВ выявлена положительная корреляция между концентрацией BAFF и уровнем гематурии ($r = 0,261$; $p < 0,05$), отрицательная – с концентрацией гемоглобина ($r = -0,289$; $p < 0,05$), длительностью болезни ($r = -0,261$; $p < 0,05$) и значением SLICC/DI

Таблица 2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=73)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	11/62
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [28,0; 46,0]
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,5; 11,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	21 (29,0)
язвы слизистых оболочек	10 (24,0)
артриты	26 (36,0)
серозит	18 (25,0)
нефрит	29 (40,0)
нейропсихические нарушения	9 (12,0)
гематологические нарушения	28 (38,0)
Иммунологические нарушения, n (%):	70/73 (96,0)
позитивный АНФ	69 (94,5)
позитивные анти-дсДНК	56 (77,0)
позитивные анти-Sm	20 (27,0)
позитивные антифосфолипидные антитела	22 (30,0)
гипокомплементемия	32 (44,0)
Активность СКВ, n (%):	
I	17 (23,0)
II	26 (36,0)
III	30 (41,0)
SLEDAI-2K, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [2; 13]
SLICC/DI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1]
«Нелеченая» СКВ, n (%)	23/73 (31,5)
Терапия на момент включения, n (%):	50/73 (68,5)
ГК	48 (66,0)
гидроксихлорохин	39 (53,0)
АЗА	7 (10,0)
ЦФ	18 (25,0)
ММФ	5 (7,0)
Терапия ГИБП в анамнезе и на момент включения, n (%):	9/73 (12,0)
РТМ	5 (7,0)
белимуаб	3 (4,0)
абатацепт	1 (1,0)
Сопутствующий АФС, n (%)	11 (15,0)

Примечание. АЗА – азатиоприн, ЦФ – циклофосфан, ММФ – микофенолата мофетил, РТМ – ритуксимаб.

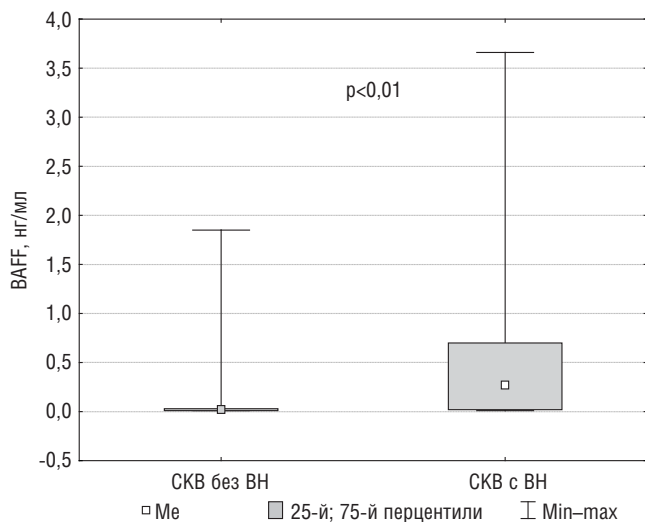


Рис. 1. Концентрация BAFF (нг/мл) у больных СКВ без ВН (n=44) и с ВН (n=29)

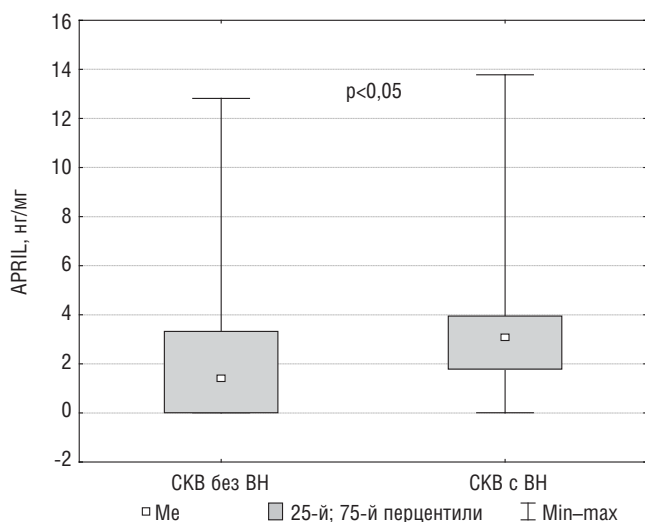


Рис. 2. Концентрация APRIL (нг/мл) у больных СКВ без ВН (n=44) и с ВН (n=29)

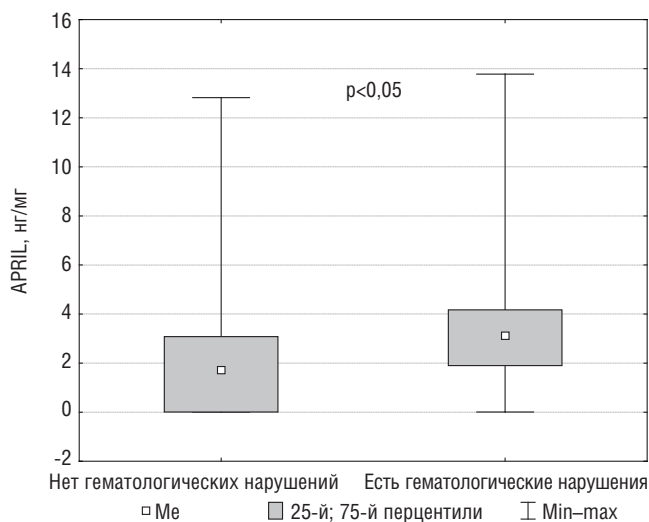


Рис. 3. Концентрация APRIL (нг/мл) у больных СКВ без гематологических нарушений (n=45) и с гематологическими нарушениями (n=28)

($r=-0,286$; $p<0,05$). Уровень APRIL положительно коррелировал со значением SLEDAI-2K ($r=0,323$; $p<0,01$), титром АНФ ($r=0,256$; $p<0,05$) и концентрацией ионов K^+ ($r=0,322$; $p<0,05$), отрицательно – с уровнем гемоглобина ($r=-0,299$; $p<0,05$), лейкоцитов ($r=-0,253$; $p<0,05$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ; $r=-0,299$; $p<0,05$).

Учитывая выявленные ассоциации BAFF и APRIL с различными проявлениями волчаночного нефрита (ВН): гематурией, гиперкалиемией, снижением СКФ, – сравнивались концентрации этих лигандов у пациентов с нефритом (n=29; протеинурия $>0,5$ г/сут, или гематурия ≥ 5 в поле зрения) или цилиндрурия ≥ 5 в поле зрения) и без нефрита (n=44). Обнаружено повышение уровня как BAFF (0,27 [0,02; 0,70] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл; $p<0,01$), так и APRIL (3,08 [1,79; 3,95] и 1,41 [0,01; 3,33] нг/мл; $p<0,05$) у пациентов с ВН в сравнении с пациентами без него (рис. 1 и 2).

Пациенты с гематологическими нарушениями (n=28): гемолитической анемией и/или лейкопенией $<4,0 \cdot 10^9$ /л, лимфопенией $<1,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопенией $<100,0 \cdot 10^9$ /л, обусловленными СКВ, имели большую концентрацию APRIL, чем пациенты без гематологических нарушений (n=45): соответственно 3,12 [1,90; 4,17] и 1,71 [0,01; 3,08] нг/мл, $p<0,05$ (рис. 3); в отношении уровня BAFF группы оказались сопоставимы.

Высокая и умеренная активность СКВ соответствовала значению SLEDAI-2K ≥ 8 баллов, значение SLEDAI-2K <8 баллов трактовалось как низкая активность болезни. С нарастанием активности СКВ выявлено повышение концентрации обоих биомаркеров (рис. 4, 5).

На момент включения в исследование 26 (35,6%) пациентов с СКВ не получали ГК или другие иммуносупрессивные препараты и ГИБП, трое из них принимали только гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. Это были как впервые заболевшие СКВ пациенты, так и длительно болеющие, но отменившие назначенную ранее терапию. Для исключения влияния терапии на уровень исследуемых лигандов отдельно были проанализированы пациенты, не получающие иммуносупрессивную терапию. Характеристика больных представлена в табл. 3.

Как видно из таблицы, среди пациентов преобладали женщины (85%) с небольшой длительностью болезни и высокой активностью (SLEDAI-2K – 10 [7; 19] баллов). Основными клиническими проявлениями СКВ были гематологические нарушения (69%), поражение почек (58%), суставов (46%) и кожи (46%). Все пациенты имели разнообразные иммунологические нарушения, сопутствующий АФС не был зарегистрирован ни у одного из них.

Пациенты с СКВ, не получавшие иммуносупрессивную терапию, имели повышенную концентрацию APRIL по сравнению с контрольной группой: соответственно 3,06 [2,09; 4,05] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл ($p<0,05$). Различий по уровню BAFF в исследуемых группах не было: 0,06 [0,01; 0,68] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл соответственно ($p>0,05$). Концентрация APRIL выше нормы ($>5,96$ нг/мл) определялась у 3,9%, BAFF ($>0,82$ нг/мл) – у 19,2% больных СКВ.

Обнаружена положительная корреляция между уровнем APRIL и концентрацией креатинина ($r=0,635$; $p<0,001$), мочевины ($r=0,574$; $p<0,01$), мочевой кислоты ($r=0,633$; $p<0,001$), отрицательная – с уровнем лейкоцитов

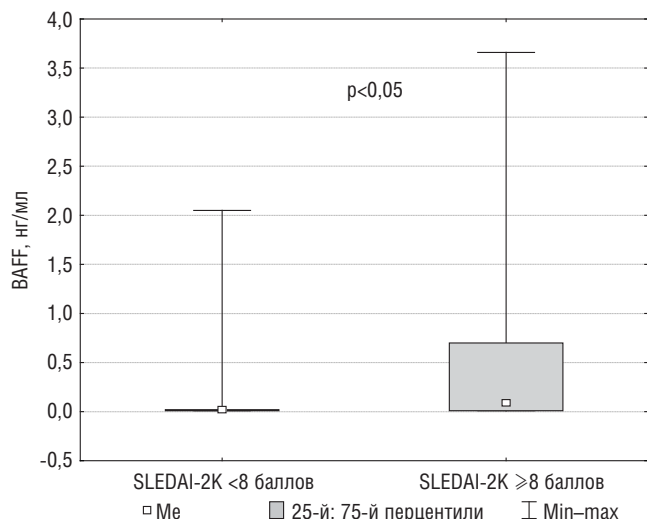


Рис. 4. Концентрация BAFF (нг/мл) у больных СКВ с значением SLEDAI-2K <8 баллов (n=36) и значением SLEDAI-2K ≥8 баллов (n=37). У пациентов с низкой активностью болезни (SLEDAI-2K <8) концентрация BAFF составила 0,02 [0,01; 0,02] нг/мл, с высокой и умеренной (SLEDAI-2K ≥8) – 0,09 [0,01; 0,70] нг/мл (p<0,05)

($r = -0,437$; $p < 0,05$), лимфоцитов ($r = -0,497$; $p < 0,05$) и СКФ ($r = -0,663$; $p < 0,001$). Концентрация BAFF положительно коррелировала с уровнем гематурии ($r = 0,591$; $p < 0,01$), значением SLEDAI-2K ($r = 0,413$; $p < 0,05$) и СОЭ ($r = 0,394$; $p < 0,05$), отрицательно – с концентрацией гемоглобина ($r = -0,2488$; $p < 0,05$) и СКФ ($r = -0,473$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Принимая во внимание тот факт, что гиперпродукция BAFF может потенцировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [47], а APRIL в модели *in vitro* оказывает стимулирующее действие на В-лимфоциты [18], мы ожидали получить у пациентов с СКВ повышенный уровень этих биомаркеров. Однако в нашем исследовании различий концентрации как BAFF, так и APRIL в сыворотке крови больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами не обнаружено.

Мы предположили, что отсутствие различий концентрации BAFF и APRIL у больных СКВ и здоровых доноров, возможно, обусловлено адекватно проводимой терапией и умеренной активностью болезни (медиана SLEDAI-2K 8 баллов). Чтобы исключить вероятное влияние иммуносупрессивной терапии на уровень лигандов, была выделена группа больных (n=26), не получавших эти препараты. В данной когорте пациентов определена повышенная концентрация APRIL по сравнению со здоровыми донорами, различий уровня BAFF не обнаружено.

Работ, посвященных изучению воздействия терапии в целом и отдельных групп препаратов на концентрацию BAFF и APRIL, крайне мало. Введение внутривенного иммуноглобулина пациентам с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией снижает продукцию BAFF моноцитами [48], стимулирующее действие в мышиных моделях оказывают эстрогены и интерферон α [49], на фоне терапии ингибиторами ФНОα через 3 мес повышается исходно низкий уро-

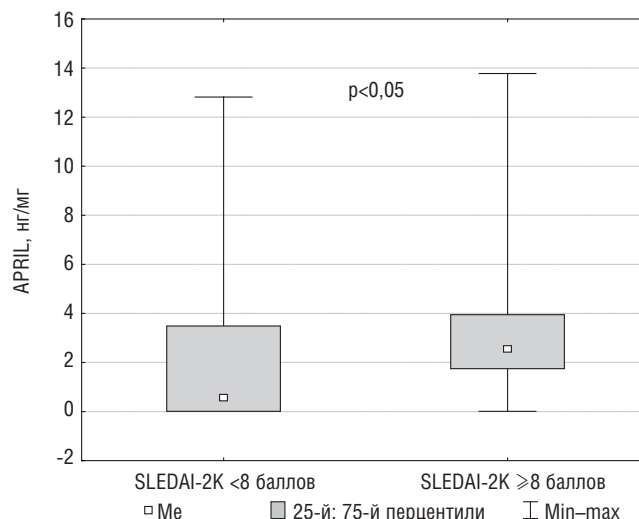


Рис. 5. Концентрация APRIL (нг/мл) у больных СКВ с значением SLEDAI-2K <8 баллов (n=36) и значением SLEDAI-2K ≥8 баллов (n=37). Пациенты с низкой активностью болезни (SLEDAI-2K <8) имели концентрацию APRIL 0,57 [0,01; 3,49] нг/мл, с высокой и умеренной (SLEDAI-2K ≥8) – 3,01 [1,75; 3,95] нг/мл (p<0,05)

вень BAFF у больных АС [39]. Т. Vällerskog и соавт. [23] оценивали влияние РТМ на уровни BAFF и APRIL у больных СКВ и РА. В проспективное исследование было включено 10 пациентов с активной и рефрактерной СКВ, которые получили 4 еженедельные инфузии РТМ (по 375 мг/м²) на фоне постоянного приема ГК и ЦФ, назначенных ранее. Сывороточные концентрации BAFF и APRIL определяли до начала терапии РТМ, после достижения деpleции, затем – репопуляции В-лимфоцитов и через 12 и 24 мес от начала терапии, группой контроля составили 13 здоровых доноров. У пациентов с СКВ базальный уровень APRIL не отличался от такового в контрольной группе, а после деpleции произошло его значимое снижение (p<0,05). К моменту репопуля-

Таблица 3 Клиническая характеристика больных СКВ, не получавших на момент исследования иммуносупрессивную терапию (n=26)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	4/22
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [26,0; 33,0]
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,5; 3,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	12 (46,0)
язвы слизистых оболочек	5 (19,0)
артриты	12 (46,0)
серозит	7 (27,0)
нефрит	15 (58,0)
нейропсихические нарушения	3 (11,5)
гематологические нарушения	18 (69,0)
иммунологические нарушения	26 (100)
Активность СКВ, n (%):	
I	2 (7,7)
II	8 (30,8)
III	16 (61,5)
SLEDAI-2K, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 19]
SLICC/DI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]

ции В-клеток, а также через 12 и 24 мес от введения РТМ сохранялась пониженная концентрация APRIL. Исходное значение BAFF, несмотря на терапию ГК и ЦФ, было выше у пациентов с СКВ, чем в контроле ($p < 0,001$), затем еще больше увеличилось в период деплеции и, постепенно снижаясь, по мере восстановления В-клеток, достигло базального уровня при их репопуляции, не изменяясь в течение дальнейшего периода наблюдения. Предполагается, что одним из перспективных направлений анти-В-клеточной терапии может стать совместное применение РТМ с антагонистами BAFF, что позволит получить стойкую деплецию В-лимфоцитов и блокировать восстановление аутореактивных клонов В-клеток [50–52]. В приведенном исследовании исходно «нормальный» уровень APRIL у пациентов с СКВ, по-видимому, был обусловлен уже проводимой ранее терапией ГК и ЦФ. Введение РТМ привело к еще большему и длительному снижению концентрации APRIL. В нашем исследовании только в отсутствие иммуносупрессивной терапии уровень APRIL был выше у больных СКВ, чем в контроле, что подтверждает предположение об ингибирующем действии иммуносупрессивных и биологических препаратов на уровень этого лиганда.

W. Stohl и соавт. [26] у 68 больных СКВ с высокой активностью (SLEDAI 11 [0; 38] баллов) и 20 здоровых доноров на протяжении 369 дней определяли сывороточную концентрацию BLyS, уровень мРНК BLyS в цельной крови и мембранной экспрессии BLyS на мононуклеарных клетках периферической крови. У доноров уровни BLyS, мРНК BLyS и поверхностной экспрессии BLyS оставались нормальными на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация BLyS была постоянно или периодически повышена у 50%, а мРНК BLyS – у 61% больных СКВ. Кроме того, большая часть периода наблюдения характеризовалась гиперэкспрессией BLyS на мононуклеарных клетках у больных СКВ. В этой же работе у пациентов с СКВ продемонстрировано значительное снижение концентрации BLyS после назначения короткого курса высоких доз преднизолона (60–120 мг/сут), а при уменьшении дозы преднизолона < 5 мг/сут концентрация BLyS вновь возрастала. Авторы объясняют это явление прямым воздействием ГК на транскрипцию генов BLyS, трансляцию BLyS или снижением повышенной экспрессии генов, индуцированных интерфероном I типа, которые увеличивают продукцию BLyS. Схожие результаты по влиянию ГК и РТМ на сывороточную концентрацию BAFF/BLyS продемонстрированы среди пациентов с болезнью Грейвса. G. Vannucchi и соавт. [36] выявили высокий уровень BAFF у 42 пациентов с болезнью Грейвса по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). На фоне внутривенного введения метилпреднизолона (14 больных) отмечалось значительное снижение концентрации BAFF в сыворотке крови ($p < 0,01$). У 9 пациентов, получавших РТМ, уровень лиганда нарастал еще больше к моменту деплеции ($p = 0,02$).

Отсутствие повышенной концентрации BAFF у пациентов с СКВ в нашем исследовании мы первоначально связали с проведением иммуносупрессивной терапии, но у группы больных, не получавших эти препараты, также регистрировался «нормальный» показатель BAFF. Это можно объяснить несколькими причинами: во-первых, тем, что сывороточная концентрация BAFF не точно отражает его полный синтез и концентрацию цитокина

в тканях; во-вторых, различными иммунохимическими свойствами молекулы BAFF; в-третьих, чувствительностью реагентов тест-систем, используемых в исследовании. Как мы уже упоминали ранее, BAFF может находиться как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме, последняя и является активным лигандом для соответствующих рецепторов. Растворимая форма представлена тримером, однако 20 тримеров могут свободно «собираться» в крупную 60-мерную структуру, способную также взаимодействовать с рецепторами. Одновременно с этим существует рекомбинантный BAFF-APRIL гетеротример, менее биологически активный, чем гомотримеры. Разные тест-системы способны определять те или иные изоформы BAFF. Кроме того, мономер BAFF имеет два потенциальных N-гликозилированных участка. Некоторые из иммуноферментных методов определяют только негликозилированные молекулы BAFF, другие – как гликозилированные, так и негликозилированные варианты [53].

Большинство работ, посвященных изучению BAFF и APRIL при СКВ, акцентированы на выявлении корреляции данных маркеров со шкалами активности болезни, специфическими аутоантителами. В нашем исследовании отмечалась положительная корреляция уровня APRIL со значением SLEDAI-2K ($r = 0,323$; $p < 0,01$) и титром АНФ ($r = 0,256$; $p < 0,05$), а также концентрации BAFF у пациентов без иммуносупрессивной терапии со SLEDAI-2K ($r = 0,413$; $p < 0,05$); кроме того, у больных со SLEDAI-2K ≥ 8 баллов отмечены более высокие значения APRIL ($p < 0,05$) и BAFF ($p < 0,05$), чем у пациентов с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K < 8 баллов). Нам показалось интересным проанализировать возможную связь BAFF и APRIL с различными клиническими проявлениями СКВ. Пациенты с ВН имели значимое повышение BAFF ($p < 0,01$) и APRIL ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, не имеющими этого клинического проявления. У пациентов с гематологическими нарушениями выявлена более высокая концентрация APRIL ($p < 0,05$), чем у больных без них.

W. Treamtrakanpon и соавт. [54] выявили прямую корреляцию уровня APRIL в сыворотке крови со степенью тяжести нефрита при СКВ и сделали вывод, что повышение концентрации APRIL может являться предиктором развития ВН, резистентного к терапии. В исследование было включено 52 пациента с активной формой СКВ (SLEDAI=12 баллов) и ВН (III и IV класс). Кроме определения сывороточной концентрации BLyS и APRIL, у 36 пациентов были исследованы уровни мРНК BLyS и APRIL в почечных биоптатах с помощью ПЦР. Сывороточный уровень APRIL положительно коррелировал с протеинурией ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и гистологическим индексом активности нефрита ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Больные СКВ, не отвечавшие на иммуносупрессивную терапию (ММФ, ЦФ в сочетании с преднизолоном), имели более высокие уровни мРНК APRIL и BLyS в почечных биоптатах по сравнению с ответившими на лечение. Проведенный ROC-анализ показал, что при СКВ увеличение базальной концентрации APRIL (≥ 4 нг/мл) является предиктором неэффективности иммуносупрессивной терапии с чувствительностью 65% и специфичностью 87,5%. В отношении сывороточного BLyS авторы отметили прямую корреляцию с концентрацией C3-компонента комплемента ($r = 0,46$; $p < 0,01$) и дозировкой иммуносупрессантов

($p < 0,01$) и обратную – с количеством лейкоцитов в периферической крови ($r = -0,48$; $p < 0,01$). После 6 мес лечения у больных СКВ наблюдалось снижение уровня APRIL ($p < 0,001$) и увеличение концентрации BLYS ($p < 0,05$). Группа египетских ученых [34] обнаружила схожее с нашими результатами повышение концентрации BAFF у пациентов с ВН ($n=20$), по сравнению с пациентами без него ($n=20$) и с группой контроля ($n=40$; $p < 0,05$). В то же время G.S. Sheema и соавт. [55] продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем BAFF и степенью протеинурии ($p=0,019$) у 95 больных СКВ. I. Parodis и соавт. [56] продемонстрировали схожее с нашими результатами повышенные уровни BAFF и APRIL у пациентов с ВН и влияние иммуносупрессантов на концентрацию этих биомаркеров. Авторы определяли концентрацию BAFF и APRIL у 64 пациентов с ВН, подтвержденным по биопсии (пролиферативный нефрит выявлен у 52, мембранозный – у 12 пациентов), и у здоровых доноров ($n=64$). По завершении индукционной терапии [сочетание ГК с ЦФ ($n=45$), ММФ ($n=11$), РТМ ($n=7$) или АЗА ($n=1$)] пациентам через 8 мес повторно проводили биопсию почек и определение BAFF и APRIL. По сравнению с контрольной группой сывороточный уровень BAFF был выше у пациентов как до ($p < 0,001$), так и после индукционной терапии ($p < 0,001$), при этом его концентрация не менялась под действием иммуносупрессивных препаратов. Концентрация APRIL была выше у больных СКВ с ВН до начала индукционной терапии ($p < 0,01$), после завершения лечения уровень APRIL снизился, достигнув значения здоровых доноров. Следует отметить, что в группе больных с мембранозным нефритом исходная концентрация как BAFF, так и APRIL не отличалась от таковой в группе контроля, предполагается, что в основе патогенеза пролиферативного и мембранозного нефрита лежат разные иммунологические механизмы. У пациентов с пролиферативным нефритом, не ответивших на индукционную терапию ($n=11$), концентрация APRIL оставалась неизменно высокой как до, так и после лечения. Авторы предполагают, что уровень APRIL может являться маркером, отражающим активность ВН, а по изменению его концентрации можно оценить успех терапии. В то же время исходно низкий уровень BAFF ($< 1,5$ нг/мл) является предиктором положительного ответа на лечение среди пациентов с СКВ и поражением почек, особенно с пролиферативным нефритом.

F.B. Vincent и соавт. [57] определяли концентрацию BAFF и APRIL у 98 пациентов с СКВ (у 75 из них – в динамике). У пациентов с поражением почек и центральной нервной системы отмечено значительное повышение уровня BAFF и одновременное снижение APRIL при отсутствии корреляции этих лигандов с индексом активности SLEDAI-2K. Авторы предположили, что повышенная концентрация BAFF и сниженная концентрация APRIL являются предикторами ВН и нейролюпуса. A. George-Chandy и соавт. [58] оценивали уровни BAFF и APRIL в спинномозговой жидкости у пациентов с СКВ и здоровых доноров. У больных СКВ концентрация BAFF превышала в 200 раз ($p < 0,05$), APRIL – в 24 раза ($p < 0,001$) концентрацию этих лигандов в группе контроля. При этом среди больных СКВ с нейропсихическими проявлениями концентрация APRIL была в 1,5 раза выше ($p < 0,01$), чем у пациентов без них. По уровню BAFF различий в этих группах не было. Примечательно, что в исследовании от-

сутствовала корреляция между значениями как BAFF, так и APRIL в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови. Авторы предполагают, что BAFF и APRIL синтезируются в спинномозговой жидкости локально, а не системно, возможно, астроцитами головного мозга в ответ на воспаление, вызванное СКВ. Другими исследователями [59] совсем недавно был описан новый рецептор, экспрессирующийся исключительно на нейронах, с которым с высокой аффинностью взаимодействует BAFF – Nogo 66 ресептор (NgR). В нашей группе больных концентрация обоих маркеров не различалась у пациентов с поражением нервной системы и без него.

В ирландской группе больных СКВ ($n=45$) концентрация BAFF была выше, чем в группе контроля ($n=20$; $p < 0,01$) [60]. Уровень BAFF у пациентов с артритами, «бабочкой», поражением почек и иммунологическими нарушениями был достоверно выше, чем при отсутствии этих проявлений. При последующем 5-летнем наблюдении отмечено увеличение значения SLICC/DI у пациентов с повышенной концентрацией BAFF ($p < 0,05$). Все пациенты с СКВ были разделены на две группы по значению уровня BAFF: первая ($n=23$; 51%) имела повышенное значение, вторая ($n=22$; 49%) – нормальное. Повышенной считалась концентрация BAFF > 680 пг/мл (> 95 -го перцентиля концентрации в группе контроля). Пациенты первой группы были моложе ($p < 0,01$), с меньшей длительностью ($p < 0,05$) и большей активностью болезни по шкале SELENA-SLEDAI ($p < 0,001$). Между группами не было различий по факту приема ГК и их средней суточной дозе, но пациенты, принимающие цитотоксические препараты (ЦФ, АЗА, ММФ), имели более высокий уровень BAFF, чем те, кто их не получал, независимо от дозы ГК ($p < 0,01$). Авторы рекомендуют начинать анти-BAFF-терапию как можно раньше от момента постановки диагноза для получения лучшего лечебного эффекта и предотвращения развития необратимых изменений у пациентов с СКВ, поскольку чем меньше длительность болезни, тем выше концентрация BAFF.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало отсутствие различий в концентрации BAFF и APRIL у пациентов с СКВ и здоровых доноров. Иммуносупрессивная терапия (ГК, цитотоксические препараты, ГИБП) снижает концентрацию APRIL в сыворотке крови больных СКВ. В то же время повышенные уровни как BAFF, так и APRIL ассоциированы с высокой активностью болезни (SLEDAI-2K ≥ 8 баллов), ВН, APRIL – с гематологическими нарушениями. Выделение определенного клинического фенотипа СКВ, ассоциированного с повышенным содержанием BAFF/APRIL, необходимо для персонализированного применения ингибиторов BAFF и APRIL с целью достижения максимального терапевтического эффекта.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):340-50. doi: 10.1056/NEJM200108023450506
- Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*. 1999 Jun 7;189(11):1747-56. doi: 10.1084/jem.189.11.1747
- Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*. 1999 Jul 9;285(5425):260-3. doi: 10.1126/science.285.5425.260
- Shu HB, Johnson H. B cell maturation protein is a receptor for the tumor necrosis factor family member TALL-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Aug 1;97(16):9156-61. doi: 10.1073/pnas.160213497
- Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol*. 2002 Sep;3(9):822-9. doi: 10.1038/ni829. Epub 2002 Aug 5.
- Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):198-204. doi: 10.1182/blood.V97.1.198
- Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLYS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1066-73. doi: 10.1172/JCI38010. Epub 2009 May 1.
- Scapini P, Nardelli B, Nadali G, et al. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional BLYS. *J Exp Med*. 2003 Feb 3;197(3):297-302. doi: 10.1084/jem.20021343
- Ogden CA, Pound JD, Batth BK, et al. Enhanced apoptotic cell clearance capacity and B cell survival factor production by IL-10-activated macrophages: implications for Burkitt's lymphoma. *J Immunol*. 2005 Mar 1;174(5):3015-23. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.3015
- Bossen C, Cachero TG, Tardivel A, et al. TACI, unlike BAFF-R, is solely activated by oligomeric BAFF and APRIL to support survival of activated B cells and plasmablasts. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1004-12. doi: 10.1182/blood-2007-09-110874. Epub 2007 Oct 17.
- Miller JP, Stadanlick JE, Cancro M. Space, selection, and surveillance: setting boundaries with BLYS. *J Immunol*. 2006 Jun 1;176(11):6405-10. doi: 10.4049/jimmunol.176.11.6405
- Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999 Dec 6;190(11):1697-710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697
- Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science*. 2001 Sep 14;293(5537):2111-4. doi: 10.1126/science.1061964. Epub 2001 Aug 16.
- Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 16;101(11):3903-8. doi: 10.1073/pnas.0307348101. Epub 2004 Feb 26.
- Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet*. 2005 Aug;37(8):829-34. doi: 10.1038/ng1601. Epub 2005 Jul 10.
- Varfolomeev E, Kischkel F, Martin F, et al. APRIL-deficient mice have normal immune system development. *Mol Cell Biol*. 2004 Feb;24(3):997-1006. doi: 10.1128/MCB.24.3.997-1006.2004
- Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jul;9(7):491-502. doi: 10.1038/nri2572
- Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Mar;5(3):235-46. doi: 10.1038/nrd1982
- Stein JV, Lopez-Fraga M, Elustondo FA, et al. APRIL modulates B and T cell immunity. *J Clin Invest*. 2002;109:1587-98. doi: 10.1172/JCI0215034
- Huard B, Tran NL, Benkhoucha M, et al. Selective APRIL blockade delays systemic lupus erythematosus in mouse. *PLoS One*. 2012;7(2):e31837. doi: 10.1371/journal.pone.0031837. Epub 2012 Feb 15.
- Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLYS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545-52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLYS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
- Seyler TM, Park YW, Takemura S, et al. BLYS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2005 Nov;115(11):3083-92. doi: 10.1172/JCI25265. Epub 2005 Oct 20.
- Vällerskog T, Heimburger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R167. doi: 10.1186/ar2076
- Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166(1):6-10. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.6
- Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, et al. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2005 May;25(3):189-201. doi: 10.1007/s10875-005-4091-5
- Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354
- Koyama T, Tsukamoto H, Miyagi Y, et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1065-7. doi: 10.1136/ard.2004.022491. Epub 2004 Dec 2.
- Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2005 Jun;1050:34-9. doi: 10.1196/annals.1313.004
- Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus*. 2006;15(9):570. doi: 10.1177/0961203306071871
- Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, et al. BLYS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological correlation. *Isr Med Assoc J*. 2014 Aug;16(8):491-6.
- Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):192-201. doi: 10.1002/art.21526
- Morel J, Roubille C, Planelles L, et al. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLYS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):997-1002. doi: 10.1136/ard.2008.090928. Epub 2008 Aug 2.
- Hegazy M, Darwish H, Darweesh H, et al. Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity indices. *Clin Immunol*. 2010 Apr;135(1):118-24. doi: 10.1016/j.clim.2009.12.012. Epub 2010 Feb 8.
- Salah Seif Eldin N, Bendary El Sayed S, Reda Nasr RA. Serum BAFF levels in patients with systemic lupus erythematosus, psoriasis, and alopecia areata. *J Microbiol Res Rev*. 2013 March;1(1):1-11.

35. Sunagawa S, Kouki T, Taira S, et al. Serum levels of B-Cell activating Factor of TNF family (BAFF) as a useful indicator for the activity of Graves' disease. *J Endocrinol Metabol.* 2011 June;1(2):73-8. doi: 10.4021/jem16w
36. Vannucchi G, Covelli D, Curro N, et al. Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):E755-9. doi: 10.1210/jc.2011-2614. Epub 2012 Mar 7.
37. Stohl W, Metyas S, Tan S-M, et al. Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1096-103. doi: 10.1136/ard.2003.018663
38. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2453-9. doi: 10.1002/art.23678
39. Niederer F, Scherer A, Kyburz D, et al. BAFF levels in patients with ankylosing spondylitis and response to anti-tumor necrosis factor treatment. *Joint Bone Spine.* 2013 Jul;80(4):433-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.004. Epub 2012 Nov 16.
40. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
41. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
42. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
43. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 248 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Medicine; 1972. 248 p.]
44. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
45. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
46. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA applications]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.]
47. Batten M, Fletcher C, Ng LG, et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol.* 2004;172(2):812-22. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.812
48. Bick S, Tschernatsch M, Karg A, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a new mechanism of action? *J Neuroimmunol.* 2013 Mar 15;256(1-2):84-90. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.001. Epub 2013 Jan 26.
49. Panchanathan R, Choubey D. Murine BAFF expression is up-regulated by estrogen and interferons: implications for sex bias in the development of autoimmunity. *Mol Immunol.* 2013 Jan;53(1-2):15-23. doi: 10.1016/j.molimm.2012.06.013. Epub 2012 Jul 10
50. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(7):564-76. doi: 10.1038/nrd2085
51. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(8):433-41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.141. Epub 2009 Jul 7. Review.
52. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2356-67. doi: 10.1002/art.22020
53. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Jun;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33. Epub 2014 Mar 11.
54. Treamtrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012 Nov 21;14(6):R252. doi: 10.1186/ar4095
55. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1313-9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S
56. Parodis I, Zickert A, Sundelin B, et al. Evaluation of B lymphocyte stimulator and a proliferation inducing ligand as candidate biomarkers in lupus nephritis based on clinical and histopathological outcome following induction therapy. *Lupus Sci Med.* 2015 Jan 22;2(1):e000061. doi: 10.1136/lupus-2014-000061. eCollection 2015
57. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, et al. Association of serum B cell activating factor from the tumour necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Aug;22(9):873-84. doi: 10.1177/0961203313496302. Epub 2013 Jul 11.
58. George-Chandy A, Trysberg E, Eriksson K. Raised intrathecal levels of APRIL and BAFF in patients with systemic lupus erythematosus: relationship to neuropsychiatric symptoms. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R97. doi: 10.1186/ar2484. Epub 2008 Aug 22.
59. Zhang L, Zheng S, Wu H, et al. Identification of BLyS (B lymphocyte stimulator), a non-myelin-associated protein, as a functional ligand for Nogo-66 receptor. *J Neurosci.* 2009 May 13;29(19):6348-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5040-08.2009
60. McCarthy EM, Lee RZ, Ni Gabhann J, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jul;52(7):1279-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket120. Epub 2013 Mar 11.