



Проблемы иммунопатологии и иммунотромбоза при ревматических заболеваниях

В рамках II Всероссийского конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» 25 июня 2022 г. прошло тематическое заседание, посвященное проблемам иммунопатологии и иммунотромбоза при ревматических заболеваниях. Российские эксперты представили современную концепцию иммунотромбоза, обсудили роль активации системы комплемента в развитии тромботических нарушений, а также клиническое значение новых диагностических биомаркеров иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Открыл симпозиум профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Ярославского государственного медицинского университета Андрей Владимирович АРШИНОВ докладом о роли воспаления и инфекций в развитии атеротромбоза при ревматических заболеваниях.

Традиционно ревматические заболевания ассоциируются с поражением опорно-двигательного аппарата. Однако у пациентов с ревматическими заболеваниями также повышен риск развития ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, что не может быть объяснено только наличием кардиоваскулярных факторов риска. Важнейшим механизмом, приводящим к раннему развитию кардиоваскулярных заболеваний и формированию нестабильной атеросклеротической бляшки, является хроническое воспаление.

Существуют два основных пути развития системных эффектов центрального воспаления: системная бактериемия и распространение воспалительных медиаторов, высвобождаемых в ответ на инфекцию. При этом начальное событие бактериемии – поступление бактерий в кровотоки через поврежденный участок, в частности при повреждении микрососудов ротовой полости после чистки зубов.

В развитии атеросклеротических поражений могут принимать участие бактерии (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и др.) и вирусы (SARS-CoV-2, вирус простого герпеса, гепатита и др.).

Активация сосудистого эндотелия бактериями приводит к высвобождению в кровотоки провоспалительных медиаторов. Усиливаются локальная адгезия и диапедез моноцитов и макрофагов, их миграция к участку повреждения. Бактерии проникают в эндотелий или непосредственно, или опосредованно с помощью фагоцитов. Активные бактерии выделяются в атеросклеротическое ядро после некроза клеток хозяина. Факторы роста, выделяющиеся из фагоцитов, стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Для многих бактерий создается привилегированная ниша, в которой они не только размножаются, но и персистируют в латентном состоянии, будучи невосприимчивыми к антибиотикам. Активированный бактериями эндотелий секретирует фактор фон Виллебранда и SP-лектин, которые стимулируют адгезию нейтрофилов и тромбоцитов. Активированные тромбоциты секретируют тканевый фактор и увеличивают генерацию тромбина. А нейтрофильные внеклеточные ловушки обеспечивают дополнительную поверхность для тромбо-

цитов, адгезии эритроцитов, фибрина и формирования тромба.

В свою очередь активированные тромбоциты синтезируют и секретируют множество матричных металлопротеиназ и стимулируют продукцию металлопротеиназ в лейкоцитах, эндотелиальных клетках, особенно на участках сосудистого повреждения, разрушая фибриновую капсулу и переводя стабильную атеросклеротическую бляшку в нестабильную.

Кроме того, процесс взаимодействия между патогеном и макроорганизмом осуществляется посредством Toll-подобных рецепторов, способных распознавать структуры микроорганизмов и активировать клеточный иммунный ответ.

Таким образом, наличие бактериемии и последующее развитие воспаления вызывают не только индукцию и прогрессирование атеромы, но и ее деструкцию, тромбоз и острые ишемические события, приводящие к смерти.

Еще полвека назад были опубликованы работы, в которых отмечалась ранняя смерть больных ревматоидным артритом. Кроме традиционных кардиоваскулярных факторов риска смерти были выделены женский пол, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), персистирующий синовит, эрозии, внесуставные проявления, серопозитивность по ревматоидному фак-



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

тору или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). По сравнению с общей популяцией у пациентов с ревматоидным артритом вдвое был повышен риск развития внезапной коронарной смерти.

При системной красной волчанке (СКВ) ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, вызванные ускоренным атеросклерозом.

Согласно данным исследований, у пациентов с подагрой, системной склеродермией также повышен риск развития инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти.

Представленные данные позволяют рекомендовать использование ультразвукового исследования для диагностики ранних признаков атеросклероза и разработки мер профилактики сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Профессор А.В. Аршинов продемонстрировал результаты исследования группы пациентов с СКВ и инфарктом миокарда, поступивших в стационар по скорой помощи. Установлено, что концентрация маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивный белок) у пациентов с СКВ и инфарктом миокарда практически не различалась, а уровень интерлейкина (ИЛ) 6 у больных СКВ значительно превышал таковой у лиц с инфарктом миокарда. Кроме того, при СКВ уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности были достоверно выше, чем в группе контроля. Показатели толщины комплекса «интима – медиа» при инфаркте, СКВ были практически одинаковыми и достоверно превышали контрольные значения. У больных с инфарктом миокарда концентрация *Ch. pneumoniae* достоверно отличалась от таковой в группе контроля, тогда как у пациентов с СКВ данный показатель был недостоверен, хотя имел тенденцию к повышению.

Итак, кроме традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциа-

ция между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена воспалением и аутоиммунными процессами.

На сегодняшний день разработаны подходы к профилактике атеросклероза при ревматических и сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендуют выполнять ежегодную прививку против сезонного гриппа инактивированной вакциной пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики атеротромботических осложнений. Для профилактики атеротромбоза также показаны статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, колхицин, канакиумаб, ингибиторы P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор). В исследованиях последних лет в отношении профилактики атеротромбоза доказана эффективность ТАК-242 ресвератрола, который в большом количестве содержится в винограде.

В настоящее время исследуется атеропротективный эффект анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаба, гидроксихлорохина, низких доз ИЛ-2, микофенолата мофетила). В заключение профессор А.В. Аршинов подчеркнул, что ревматические заболевания – фактор риска развития субклинической эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования кардиопротективного действия противовоспалительных препаратов.

Продолжил заседание доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии Ярославского государственного медицинского университета, к.м.н. Николай Юрьевич ЛЕВШИН выступлением на тему «Система гемостаза и аутоиммунные механизмы при ревматических заболеваниях». Перед назначением профилактических или терапевтических мероприятий тромбоза у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями необхо-

димо определить вид тромбоза. Как известно, помимо атеротромбоза встречаются тромбоз микроциркуляторного русла и венозный тромбоземболизм.

Механизмы и причины развития тромбозов при различной степени тяжести иммуновоспалительных ревматических заболеваниях разнообразны: ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), тромботическая микроангиопатия, антифосфолипидный синдром, васкулит, специфическая коагулопатия, атеросклероз, атеротромбоз и др. Неверная оценка характера тромбоза может привести к ошибкам терапии и ее неэффективности.

Безусловно, атеросклероз – системное проявление аутоиммунных заболеваний.

Хронические воспалительные артриты – заболевания с доказанно высоким сердечно-сосудистым риском. Вероятность развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническими воспалительными артритами намного выше, чем в общей популяции. При этом увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности отмечается сразу после дебюта ревматического заболевания. В связи с этим эксперты Европейской лиги против ревматизма и Европейского кардиологического общества рекомендуют рассчитанный по SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) сердечно-сосудистый риск умножать на 1,5 у всех больных ревматоидным артритом. Соответственно, большинство из них войдут в группу высокого и очень высокого риска.

Как отметил спикер, одновременное наличие сердечно-сосудистой патологии и иммуновоспалительного ревматического заболевания ухудшает прогноз пациента. Влияние ревматоидного артрита на течение сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, характеризуется повышением частоты и ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением смертности после первого инфаркта



миокарда. У лиц с ревматоидным артритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается более высокая активность патологического процесса, чем у пациентов с артритом, но без сердечно-сосудистых нарушений.

В настоящее время пациентов с ревматическими заболеваниями высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска направляют на консультацию к кардиологу для оценки эффективности и при необходимости коррекции кардиопротективной терапии. Назначение противоревматической терапии осуществляется только с учетом ее сердечно-сосудистой безопасности. Ацетилсалициловую кислоту следует использовать в соответствии с рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике в общей популяции, в основном при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Для первичной профилактики ацетилсалициловую кислоту применяют только у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Статины рассматриваются как основа первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При назначении лечения пациентам с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и повышенным сердечно-сосудистым риском прежде всего следует учитывать его возможные побочные эффекты. Так, при одновременном назначении ингибиторов фактора некроза опухоли α и метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может увеличиться риск возникновения артериальных и венозных тромбозов. При длительном и непрерывном приеме НПВП отмечается повышение уровня артериального давления, умеренное увеличение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф. Глюкокортикоиды, с одной стороны, оказывают мощный противовоспалительный эффект, с другой – при длительном применении увеличивают риск смерти. Таким образом, снижение риска развития кардио-

васкулярной патологии у лиц с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями – непростая задача, требующая индивидуального подхода.

К трудным вопросам профилактики атеротромбоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях следует отнести недостаточный эффект антиагрегантов и статинов в предотвращении рецидивов инфаркта миокарда, ишемического инсульта – развитие тромбофилии, тромбинемии, гиперкоагуляции, резистентности к клопидогрелу или избыточной кровоточивости.

Н.Ю. Левшин напомнил, что уже в 2015 г. в национальном стандарте РФ по профилактике тромбоэмболических синдромов подчеркивалась необходимость назначения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов пациентам с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ревматическими заболеваниями, в возрасте старше 40 лет, госпитализированным в стационар. Это же относится к пациентам с ограничениями подвижности независимо от возраста.

Важным вопросом является оценка риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у беременных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Пациенткам с антифосфолипидным синдромом, СКВ, воспалительной полиартропатией показано назначение профилактических или лечебных доз низкомолекулярного гепарина в течение всего периода беременности.

Что касается трудных вопросов профилактики ВТЭО при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, то еще не разработаны алгоритмы профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе. Прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) не обладают достаточным эффектом при наличии воспалительной активности. Применение низкомолекулярного гепарина в дозах, установленных для профилактики ВТЭО, может быть недостаточным

для антитромботической профилактики в сосудах микроциркуляторного русла.

Спикер отметил, что универсальные подходы, в частности назначение низкомолекулярного гепарина, не всегда защищают от тромбоза. В полной мере это демонстрирует опыт лечения новой коронавирусной инфекции, во многом сходной с аутоиммунной патологией.

Далее Н.Ю. Левшин подробно рассказал об отличиях назначения антикоагулянтов при ДВС-синдроме и тромботической микроангиопатии, патогенезе специфической коагулопатии, в основе которой лежит повреждение эндотелия и снижение его антитромботических свойств. При специфической коагулопатии, которая развивается и при COVID-19, повышена концентрация D-димера, фибриногена.

Вариантами терапии специфической коагулопатии могут быть плазмообмен, применение антитромбина и активированного протеина С. Влияние воспаления на систему свертывания крови очевидно. Однако все более актуальным становится вопрос о влиянии компонентов системы свертывания крови на развитие аутоиммунного воспаления и ее вклад в формирование локальных и системных нарушений при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Тем не менее современные международные и отечественные рекомендации по терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний практически не содержат данных о возможностях и правилах назначения антитромботических препаратов различных групп. Предпочтение в них отдано противовоспалительным препаратам.

По мнению спикера, ревматоидный артрит можно рассматривать как удобную информативную модель аутоиммунной патологии в целом. Избыточная активность тромбоцитов, гиперкоагуляция, нарушение фибринолиза и другие протромботические изменения неизменно сопутствуют воспалению и сами по себе способствуют формированию деструктивных изменений



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

в хряще, развитию системных проявлений ревматоидного артрита и прогрессированию заболевания. Поэтому с практической точки зрения назначение при ревматоидном артрите антикоагулянтов, низкомолекулярных гепаринов корректирует тромбинемию, снижает активность воспаления.

В реальной клинической ревматологической практике нередко используют термин «состояние тромботической готовности». Это понятие объединяет лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза.

Для контроля состояния пациентов и эффективности терапии используют мониторинг таких лабораторных показателей, как D-димер, С-реактивный белок, фибриноген.

В заключение Н.Ю. Левшин продемонстрировал результаты исследования роли коррекции гемостазиологических нарушений в лечении больных ревматоидным артритом. У пациентов с ревматоидным артритом показано антитромботическое и противовоспалительное влияние антикоагулянта прямого действия: коррекция избыточного фибринообразования, гиперагрегации, нарушения фибринолиза. Применение антикоагулянтной терапии сопровождалось достоверным снижением активности воспаления. Кроме того, отмечена безопасность терапии низкомолекулярным гепарином. Подводя итог, Н.Ю. Левшин отметил, что аутоиммунные заболевания – фактор риска развития атеросклероза, атеротромбоза, венозного тромбоемболизма, микрососудистых тромботических нарушений. Поэтому наличие аутоиммунного заболевания требует не только классической стратификации рисков тромбоза, но и учета специфических факторов риска, в том числе показателей активации гемостаза с последующей адекватной коррекцией. Неконтролируемая активация системы гемостаза служит фактором риска прогрес-

сирования иммуновоспалительных ревматических заболеваний и требует коррекции, в том числе применения антикоагулянтов.

О системе комплемента при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях рассказала старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Любовь Валерьевна КОНДРАТЬЕВА. Система комплемента представляет собой комплекс белков сыворотки крови, относящихся к фракции β -глобулинов, которые синтезируются преимущественно в печени.

Система комплемента предназначена для гуморальной защиты организма от чужеродных агентов и является важным компонентом, связывающим врожденный и приобретенный иммунитет.

В сыворотке крови белки комплемента остаются неактивными или активируются лишь на короткое время. Выраженная активация белков комплемента происходит только на поверхности клеток патогенов или в местах, в которых присутствуют связанные с антигенами антитела. При этом формируется протеолитический каскад реакций, который способствует усилению первоначального сигнала.

Существует три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Активация классического пути начинается с взаимодействия C1-комплекса комплемента с иммунными комплексами антитела, прикреплённого к антигену. При лектиновом пути основную роль играет маннозосвязывающий лектин. Альтернативный путь активации комплемента постоянен и активируется в определенных условиях. В результате активации комплемента образуется мембраноатакующий комплекс. Из-за осмотической разницы между внеклеточной жидкостью и внутриклеточной цитоплазмой постепенно нарастает внутриклеточное давление и происходит осмотический лизис клетки. Защиту здоровых

клеток от лизиса обеспечивают регуляторные белки, подавляющие активацию системы комплемента.

Как отметила Л.В. Кондратьева, функция системы комплемента сводится не только к прямой деструкции патогенных микроорганизмов. К таковым относят хемотаксис фагоцитов, опсонизацию (процесс адсорбции на поверхности микроорганизмов апоптотических клеток, облегчающий их фагоцитоз), удаление иммунных комплексов, запуск и усиление воспалительных реакций, активацию тромбоцитов, клеток эндотелия, дегрануляцию тучных клеток, базофилов.

Следовательно, система комплемента участвует в патогенезе многих иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как СКВ, гипокомплементемический уртикарный васкулит, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, различные васкулиты, иммуноглобулин (Ig) А-нефропатия.

На сегодняшний день лабораторными методами оценки состояния комплемента при любых заболеваниях считаются определение общей гемолитической активности сыворотки крови, концентрации компонентов комплемента C3 и C4. Дополнительным методом, в том числе при СКВ, гипокомплементемическом васкулите, является обнаружение анти-C1q антител. В настоящее время все чаще используется оценка продуктов активации комплемента.

При СКВ активация комплемента происходит по классическому пути. Заболевание сопровождается гипокомплементемией, снижением общей гемолитической активности сыворотки. Морфологическим доказательством классического пути активации комплемента служит так называемый full house pattern – обнаружение свечения компонентов комплемента в сочетании с различными типами Ig при иммуногистохимическом исследовании в тканях почек и кожи. При СКВ все белки комплемента могут стать антигенами для образования аутоантител. Обнаружение антител компонентов комплемента, таких как анти-C1q,



анти-C3b, ассоциируется с наличием волчаночного нефрита. Их уровень коррелирует с активностью СКВ.

Дефицит белков системы комплемента, в том числе генетически обусловленный, сам по себе может стать причиной возникновения СКВ или волчаночноподобного синдрома. Частота развития волчанки зависит от конкретного фактора комплемента. Клиническими особенностями генетически детерминированных случаев волчаночноподобного синдрома и СКВ при дефиците белков системы комплемента являются дебют в раннем возрасте, большая частота фотосенсибилизации, сыпи, поражения нервной системы. У таких пациентов редко развиваются нефрит, перикардит и поражение легких.

Система комплемента при синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме схожа с таковой при СКВ. Для данных заболеваний характерна гипокомплементемия, может наблюдаться повышение уровня анти-C1q. Так, при синдроме Шегрена гипокомплементемия коррелирует с внежелезистыми проявлениями, наличием криоглобулинов. Кроме того, гипокомплементемия ассоциируется с повышенным риском лимфом и смерти.

Далее Л.В. Кондратьева охарактеризовала систему комплемента при ревматоидном артрите. У пациентов с ревматоидным артритом в крови отмечается увеличение уровней C3 и C4, обусловленное их повышенным синтезом в печени под воздействием ИЛ-6. Избыточная локальная активация комплемента в синовии происходит по классическому и альтернативному путям. Запускается иммунными комплексами и матриксными молекулами поврежденной хрящевой ткани.

Существуют васкулиты, при которых в крови определяются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). При АНЦА-ассоциированных васкулитах в основном запускается альтернативный путь комплемента. Нейтрофилы экспрессируют лиганды АНЦА на поверхности клеток. Свя-

зывание АНЦА приводит к высвобождению компонентов альтернативного пути и его запуску. Нетоз (высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек активированными нейтрофилами) способствует дополнительной активации системы комплемента.

В последнее время все чаще указывают на участие системы комплемента при IgA-нефропатии. Рассматривают роль альтернативного и лектинового путей. Активацию комплемента могут запускать полимеры IgA в клубочках почек и IgA-содержащие циркулирующие иммунные комплексы. Отмечаются признаки генетического дисбаланса регулирующих белков.

Полученные данные об активации и участии системы комплемента в патогенезе различных ревматических заболеваний привели к разработке нового направления терапии, которое заключается в блокаде компонентов системы комплемента. Так, в России зарегистрирован препарат экулизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к C5 – белку системы комплемента. Препарат предназначен для применения при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичном гемолитико-уремическом синдроме.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования эффективности экулизумаба при СКВ. Применение препарата позволило полностью купировать клинические симптомы, лабораторные признаки диффузного пролиферативного волчаночного нефрита.

На данный момент времени существуют только единичные описания применения экулизумаба у пациентов с СКВ с признаками тромботической микроангиопатии. В большинстве случаев экулизумаб способствовал улучшению гематологических показателей.

У некоторых пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом, рефрактерных к предыдущей терапии, препарат может использоваться в качестве дополнительной опции.

Недавние исследования свидетельствуют о возможности применения в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита и IgA-нефропатии другого блокатора системы комплемента – низкомолекулярного селективного блокатора рецептора 1 компонента 5a авакопана.

Завершая выступление, Л.В. Кондратьева отметила: «При различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в первую очередь при СКВ и васкулитах с поражением мелких сосудов, важную роль играют нарушения в системе комплемента, в том числе генетически обусловленные. Поэтому в настоящее время блокаду системы комплемента можно рассматривать как перспективное направление лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний».

С заключительным докладом выступила старший научный сотрудник лаборатории СКВ Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяна Александровна ПАНАФИДИНА. Спикер акцентировала внимание на клиническом значении биомаркеров при СКВ, их роли в диагностике и определении активности и прогноза заболевания.

Идеальный биомаркер должен отражать патогенез СКВ и потенциально рассматриваться как мишень будущей терапии, надежно измеряться в тканях, клетках, жидкостях и не подвергаться влиянию других факторов или сопутствующих заболеваний. Биомаркер при СКВ должен обладать высокой диагностической, прогностической ценностью, оценивать активность или обострение. К традиционным биомаркерам СКВ относят суточную протеинурию, показатель СОЭ, уровни лейкоцитов, лимфоцитов и др., к специфичным – аутоантитела.

При СКВ выявлено более 200 аутоантител, однако только 10% из них широко применяются в научных исследованиях и клинической практике.

Позитивность по антинуклеарным антителам (АНА) является универсальным серологическим маркером



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

СКВ. Тем не менее среди внешне здоровых людей 20% позитивны по АНА. Интересно, что при инициации различных рандомизированных клинических исследований по новым препаратам было обнаружено, что у 30% пациентов с достоверной СКВ антинуклеарный фактор был отрицательным. Это объясняется несовершенством лабораторной диагностики и влиянием иммуносупрессивной терапии. Согласно международным и отечественным рекомендациям, стандартным скрининговым методом определения АНА является непрямая реакция иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата клеточной линии HEp-2. При тестировании АНА этим методом их традиционно называют антинуклеарным фактором.

Антигенными мишенями АНА при СКВ являются нуклеосомы или белки, связанные с РНК. Антитела к нуклеосомам, самым ярким представителем которых являются антитела к ДНК, синтезируются короткоживущими плазмобластами, которые способны к делению. Они чувствительны к лечению глюкокортикоидами и иммуносупрессантами, поэтому антитела к двуспиральной ДНК могут меняться на фоне терапии и служить маркерами ее эффективности. Источник секреции антител к белкам, связанным с РНК, – длительно живущие плазматические клетки. Они практически не чувствительны к иммуносупрессивной терапии.

Т.А. Панафидина отметила, что длительно персистирующие аутоантигены стимулируют синтез аутоантител. Образуются иммунные комплексы. Однако прямое определение иммунных комплексов для диагноза, оценки активности и прогноза СКВ в клинической практике не применяется в связи с их изменчивостью и неспецифичностью.

Биологическую активность иммунных комплексов можно определить опосредованно, через оценку системы комплемента: гипокомплементемия отражает биологическую активность иммунного комплекса.

Аутоантитела могут присутствовать и в свободном виде.

При СКВ антитела к двуспиральной (нативной) ДНК обладают большей специфичностью, чем антитела к односпиральной ДНК. Уровень антител к двуспиральной ДНК коррелирует с волчаночным нефритом, общей активностью и поэтому используется при мониторинге состояния.

При лекарственной волчанке у пациентов определяются позитивный антинуклеарный фактор, антитела к гистонам, нуклеосомам. Однако отсутствуют антитела к двуспиральной ДНК, что и является биомаркером лекарственной волчанки. Антитела к двуспиральной ДНК – маркер активности СКВ, включенный в SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Однако взаимосвязь между многими клиническими проявлениями СКВ и конкретными АНА остается неопределенной.

В ряде исследований доказана диагностическая, патогенетическая, протективная и прогностическая роль аутоантител при СКВ.

По словам Т.А. Панафидиной, к антителам, которые являются предикторами СКВ еще на доклинической стадии, относят антитела к гистонам, анти-Ro/SSA, анти-La/SS-B, АНА. За два – четыре года до первых симптомов СКВ появляются антитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину. За несколько месяцев до развертывания клинической картины обнаруживают позитивность по антителам к антигену Смита, рибонуклеопротеину.

В качестве диагностических тестов биомаркеры в целом и аутоантитела в частности обладают различной чувствительностью. Максимальной специфичностью для СКВ обладают антитела к антигену Смита. Однако они характеризуются 40%-ной чувствительностью. Высокой специфичностью отличаются биомаркеры, связанные с системой комплемента: гипокомплементемия, связанные с клеткой продукты активации комплемента.

В течение последних двух десятилетий менялись представления

о роли иммунологических маркеров в классификационных критериях диагностики СКВ. При подозрении на СКВ пациентам проводят тест на АНА методом непрямой иммунофлуоресценции. При выявлении антинуклеарного фактора подтверждается диагноз СКВ. В отсутствие положительного результата у пациентов с подозрением на СКВ используют такие критерии, как гипокомплементемия или позитивный ответ на антифосфолипидные антитела.

Активность СКВ определяют с помощью следующих биомаркеров: антитела к двуспиральной ДНК, гипокомплементемия, анти-C1q и повышение связанных с клеткой продуктов активации комплемента.

В последних исследованиях показано, что наличие трех положительных маркеров (антитела к двуспиральной ДНК, гипокомплементемия, анти-C1q) ассоциируется с увеличением риска развития волчаночного нефрита в 15 раз. При этом антитела к C1q обладают 100%-ной отрицательной прогностической ценностью в отношении развития волчаночного нефрита.

Роль антинуклеарных антител, связанных с РНК, а также антифосфолипидных антител в качестве маркеров активации СКВ пока не установлена. Спикер подчеркнула, что титр антинуклеарного фактора не является маркером активности заболевания. Кроме того, в качестве прогностических маркеров и оценки активности СКВ можно рассматривать биомаркеры VAF и интерфероновый статус.

В заключение Т.А. Панафидина отметила, что перспективным направлением лабораторной диагностики СКВ является применение мультиплексных анализаторов, позволяющих одновременно определять более 100 аутоантител в одном образце (10 мл) крови. Использование современных методов диагностики СКВ будет способствовать повышению диагностической и прогностической значимости биомаркеров, более точному определению прогноза и ответа на терапию. ☺