DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov63358

Профиль иммунологических маркеров в биоптатах кожи у пациентов с вероятной и достоверной системной красной волчанкой

© В.А. Лила, В.И. Мазуров

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования явилось изучение профиля иммунореактантов в неповрежденной коже у пациентов с вероятной и достоверной системной красной волчанкой. В исследовании приняли участие 94 пациента, которым наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием выполняли биопсию кожи в области дельтовидной мышцы (тест волчаночной полосы). В группе пациентов с достоверной системной красной волчанкой (n = 56) тест волчаночной полосы был положительным в 60,7 % случаев и коррелировал с активностью заболевания по данным SLEDAI-2K (p = 0,001). При этом в биоптате кожи у них часто выявляли иммунореактант IgM (85,3 %), степень флюоресценции которого прямо коррелировала с повышенным уровнем антител к двухспиральной ДНК (p < 0,05). У обследованных с вероятной системной красной волчанкой положительный тест волчаночной полосы зарегистрирован в 47 % случаев, а IgM — у 72,2 % пациентов, что сближало их с группой больных достоверной системной красной волчанкой. Однако у 33,3 % пациентов с вероятной системной красной волчанкой встречались изолированные отложения какого-либо одного иммунореактанта, в то время как характерная для достоверной системной красной волчанки ассоциация иммунореактантов (IgM + IgG) и (IgM + IgG + C3) встречалась всего лишь в 27,7 и 5,5 % случаев соответственно. Следует отметить, что иммунореактант C1q определялся в биоптатах кожи как при достоверной (38,2 %), так и при вероятной системной красной волчанке (39 %). Полученные данные дают основание полагать, что тест волчаночной полосы с наличием специфического паттерна иммунореактантов может быть использован в качестве дополнительного теста для диагностики системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка; вероятная системная красная волчанка; тест волчаночной полоски; прямая иммунофлюоресценция.

Как цитировать:
Лила В.А., Мазуров В.И. Профиль иммунологических маркеров в биоптатах кожи у пациентов с вероятной и достоверной системной красной волчанкой // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 1. С. 39–48. DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov63358

Рукопись получена: 22.02.2021 **Рукопись одобрена:** 15.03.2021 **Опубликована:** 31.03.2021

ЭКО • ВЕКТОР

Лицензия CC BY 4.0
© Эко-Вектор, 2021

DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov63358

Profile of immunological markers in skin biopsies from patients with probable and confirmed systemic lupus erythematosus

© Viktoria A. Lila, Vadim I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The purpose of this study was to determine the profile of immunoreactants deposited in intact skin biopsies from the patients with confirmed and probable systemic lupus erythematosus. The study involved 94 patients who, along with a standard clinical and laboratory examination, underwent a biopsy of clinically healthy skin in the deltoid muscle area (lupus band test). The nature and combination of immune deposits in the skin, the strength of immunofluorescence, and the location were evaluated. In the patients with significant systemic lupus erythematosus (n = 56), lupus band test was positive in 60.7 % of the cases and correlated with disease activity according to SLEDAI 2K (p = 0.001). At the same time, the skin biopsy often revealed the immunoreactant IgM (85.3 %), the degree of fluorescence of which had direct correlations with the increased level of antibodies to dsDNA ($p < 0.05$). In the examined patients with probable systemic lupus erythematosus, positive lupus band test was detected in 47 % of cases, and IgM was detected in 72.2% of patients, which brought them closer to the group of patients with confirmed systemic lupus erythematosus. However, 33.3% of patients with probable systemic lupus erythematosus had isolated deposits of any one immunoreactant, while the association of immunoreactants (IgM+IgG) and (IgM+IgG+C3) characteristic of confirmed systemic lupus erythematosus occurred in only 27.7 and 5.5% of cases, respectively. It should be noted that the C1q immunoreactant was detected in the skin biopsies with both confirmed (38.2%) and probable systemic lupus erythematosus (39%). The data obtained suggest that lupus band test with the presence of a specific pattern of immunoreactants can be used as an additional diagnostic test for the diagnosis of systemic lupus erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus; probable systemic lupus erythematosus; lupus band test; direct immunofluorescence.

To cite this article:
Lila VA, Mazurov VI. Profile of immunological markers in skin biopsies from patients with probable and confirmed systemic lupus erythematosus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):39–48. DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov63358

Received: 22.02.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 31.03.2021

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY 4.0 license
© Eco-Vector, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Обнаружение иммунореактантов, включающих IgA, IgM, IgG, C3 и C1q, с помощью прямой иммунофлюоресценции в кожном биоптате у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) известно как тест волчаночной полосы (ТВП) [1–3]. Изначально тест использовали для дифференциальной диагностики между кожными поражениями при СКВ и дискоидной красной волчанкой. В биоптате непораженного участка кожи у пациентов с дискоидной СКВ иммунореактанты, как правило, не обнаруживали [4, 5]. В дальнейших исследованиях была выявлена высокая частота встречаемости иммунореактантов (50–77 %) в биоптатах непораженной кожи у больных СКВ [6–8]. Важно отметить, что авторы установили определенные корреляционные связи между иммунореактантами в ТВП и активностью СКВ, а также проводимой терапией [6, 8–11].

Особый интерес представляет оценка ТВП у пациентов с вероятной СКВ, при которой у пациентов выявляют отдельные иммунологические маркеры и некоторые клинические симптомы, сходные с СКВ, но они не в полной мере соответствуют классификационным критериям American Rheumatism Association или Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC 2012 г.) [8, 12–14]. Вероятная СКВ со временем может трансформироваться в достоверную СКВ или другие заболевания соединительной ткани, такие как болезнь Шегрена и ревматоидный артрит. В ряде случаев в течение длительного времени она может оставаться на стадии иммунологических нарушений и не переходить в определенные нозологические формы [12, 14–16].

В литературе представлены лишь единичные данные о показателях ТВП при вероятной СКВ, в связи с чем определение профиля иммунореактантов с оценкой характера, количества, степени иммунофлюоресценции и места их обнаружения в кожном биоптате представляет не только научный, но и практический интерес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 94 пациента с повышенным титром антинуклеарного фактора, из которых у 56 обследованных диагноз достоверной СКВ был подтвержден, поскольку у них выявлены как минимум четыре классификационных критерия SLICC 2012 г. Группу с вероятной СКВ составили 38 пациентов, имевших менее четырех критериев SLICC 2012 г.

В исследование не вошли больные СКВ в возрасте менее 18 лет, женщины в период беременности и грудного вскармливания, а также лица с тяжелой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, злокачественными новообразованиями. Исследование одобрено локальным комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

На следующем этапе исследования группу пациентов с достоверной СКВ разделили на две подгруппы. Первую подгруппу составили 25 пациентов с развернутой СКВ, получавшие глюкокортикоидные и базисные противовоспалительные препараты, а во вторую подгруппу вошли больные с впервые выявленной (ранней) СКВ (31 человек).

Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием общепринятых методов исследования. Активность заболевания оценивали с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K), антитела к двуспиральной ДНК определяли иммуноферментным методом (референсные значения — 0–25 ЕД/мл). Наряду с этим им проводили биопсию неповрежденной кожи в области наружной поверхности верхней трети плеча (в области дельтовидной мышцы). В биоптатах кожи в лаборатории Научно-методического центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с помощью иммуногистохимических методов выявляли иммуноглобулины IgA, IgM, IgG и компоненты комплемента C3, C1q (тест волчаночной полоски — ТВП). При обнаружении иммунореактантов в биоптате ТВП считали положительным. ТВП оценивали на основании вида отложений IgA / IgM / IgG / C1q- / C3-компоненты комплемента, интенсивности их свечения (от + до +++), характера свечения (мелкогранулярное, гранулярное, линейное), места отложения иммунореактантов (мелкие сосуды дермы; сосочковый слой дермы; зона базальной мембраны — дермоэпидермальное соединение).

Статистическую обработку результатов выполняли с применением пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (Statsoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе обследованных с достоверной СКВ ($n = 56$) 86 % составляли женщины, их средний возраст — 37,3 года, длительность заболевания — 2,5 года. Активность заболевания по данным индекса SLEDAI-2K соответствовала в среднем 9,2 ± 5,9 балла, повышенный уровень антител к двухспиральной ДНК (дсДНК) отмечен у 25 (73,5 %) пациентов. В группе обследованных с вероятной СКВ ($n = 38$) 92,1 % составляли женщины с длительностью заболевания в среднем 9 мес., их средний возраст — 38,1 года. Активность заболевания была существенно ниже, чем в группе с достоверной СКВ, и соответствовала 4,3 ± 2,4 балла, повышенные уровни антител к дсДНК наблюдались у 10 (26,3 %) пациентов.

При анализе данных оказалось, что позитивный ТВП выявлен у 34 (60,7 %) больных достоверной СКВ

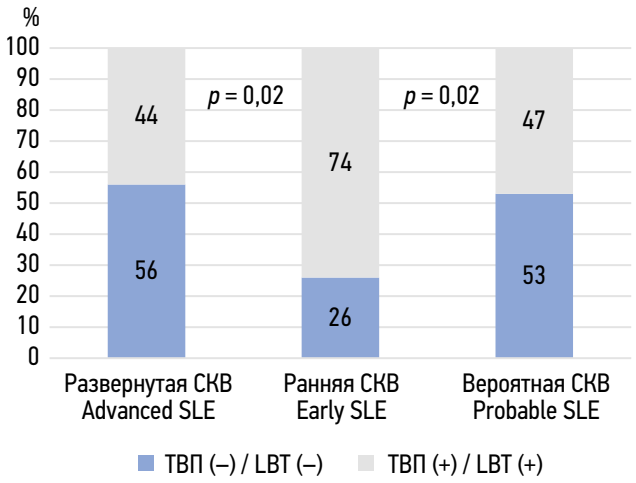

Рис. 1. Результаты теста волчаночной полоски (ТВП) у пациентов исследуемых групп. СКВ — системная красная волчанка

Fig. 1. Lupus band test (LBT) results in the studied patient groups. SLE — systemic lupus erythematosus

и у 18 (47 %) пациентов с вероятной СКВ. Анализ результатов исследования в подгруппах больных с подтвержденной СКВ показал, что ТВП был положительным у 23 (74 %) пациентов с ранней СКВ и лишь у 11 (44 %) с развернутой клинико-лабораторной картиной заболевания (рис. 1).

Таким образом, положительный результат ТВП значимо чаще регистрировали в группе ранней СКВ по сравнению с группой с развернутой СКВ ($p = 0,02$) и вероятной СКВ ($p = 0,02$). Более низкая выявляемость иммунореактантов в биоптатах кожи у больных развернутой СКВ может быть связана с проводимой в этой группе патогенетической терапией [84 % пациентов получали пероральные глюкокортикоиды в низких и средних дозах, 36 % обследованных — сочетанную пульс-терапию высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана, 40 % — цитостатическую терапию (метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил), 64 % — гидроксихлорохин (плаквенил), 24 % — нестероидные противовоспалительные препараты и 8 % — генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб].

Частота, характер и различные комбинации специфичных иммунореактантов, выявляемых во всех группах, приведены в табл. 1. Более одного иммунореактанта (IgA, IgM, IgG, C3, C1q) обнаружено во всех группах, в том числе в 66,7 % случаев при вероятной СКВ. Самым частым иммунореактантом был IgM, а различные сочетания, такие как (IgM +IgG), достоверно чаще регистрировали в группе достоверной (61,8 %) и развернутой СКВ (72,7 %) по сравнению с вероятной СКВ (27,7 %) ($p = 0,02$ и $p = 0,018$ соответственно). При сравнении групп пациентов с ранней и вероятной СКВ достоверных различий получить не удалось ($p = 0,066$). Достоверно более часто выявляли сочетание трех иммунореактантов (IgG + IgM + C3) в группах обследованных с достоверной, развернутой и ранней СКВ по сравнению с вероятной СКВ, где такое сочетание встречалось лишь в 5,5 % случаев ($p = 0,03$, $p = 0,03$ и $p = 0,046$ соответственно). При исследовании других сочетаний иммунореактантов в сравниваемых группах достоверных различий установить не удалось.

Несмотря на то что положительный ТВП чаще регистрировали у пациентов с ранней СКВ по сравнению

Таблица 1. Профиль выявляемых иммунореактантов в кожных биоптатах у обследованных пациентов с положительным тестом волчаночной полосы

Table 1. The profile of immunoreactants deposited in the skin biopsy materials of the patients with LBT (+)

Данные иммуногистохимического исследования	Системная красная волчанка			
	развернутая ($n = 11$)	ранняя ($n = 23$)	достоверная ($n = 34$)	вероятная ($n = 18$)
IgG	8 (72,7)	14 (60,9)	22 (64,7)	8 (44,4)
IgM	10 (90,9)	19 (82,6)	29 (85,3)	13 (72,2)
IgA	3 (27,3)	3 (13)	6 (17,6)	7 (39)
C3	7 (63,6)	13 (56,5)	20 (58,8)	8 (44,4)
C1q	4 (36,4)	9 (39,1)	13 (38,2)	7 (39)
		Один иммунореактант		
	1 (9,1)	5 (21,7)	6 (17,6)	6 (33,3)
		Более одного иммунореактанта		
	10 (90,9)	18 (78,3)	28 (82,4)	12 (66,7)
		Два иммунореактанта		
IgG + IgM	8 (72,7)*	13 (56,5)	21 (61,8)*	5 (27,7)*
		Три иммунореактанта		
IgG + IgM + C3	4 (36,4)*	7 (30,4)*	11 (32,4)*	1 (5,5)*

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Характер, локализация и интенсивность свечения иммунореактантов в обследованных группах пациентов с положительным тестом волчаночной полосы, *n* (%)

Table 2. Character, location and degree of fluorescence immunoreactants in the groups of patients with LBT (+), *n* (%)

Параметры	Системная красная волчанка		
	развернутая (*n* = 11)	ранняя (*n* = 23)	вероятная (*n* = 18)
IgA, свечение:			
слабое (1+)	3 (27,3 %)	1 (4,3 %)	4 (22 %)
умеренное (2+)	0 (0)	1 (4,3 %)	0 (0)
интенсивное (3+)	0 (0)	1 (4,3 %)	3 (16,7 %)
IgG, свечение:			
слабое	4 (36,4 %)	4 (17,4 %)	6 (33,3 %)
умеренное	3 (27,3 %)	9 (39,1 %)*	1 (5,6 %)*
интенсивное	1 (9,1 %)	1 (4,3 %)	1 (5,6 %)
IgM, свечение:			
слабое	3 (27,3 %)	3 (13 %)	6 (33,3 %)
умеренное	3 (27,3 %)	14 (61 %)*	3 (16,7 %)*
интенсивное	4 (36,4 %)	2 (8,7 %)	3 (16,7 %)
C3-компонент комплемента, свечение:			
слабое	3 (27,3 %)	6 (26 %)	5 (27,8 %)
умеренное	3 (27,3 %)	7 (30,4 %)	2 (11,1 %)
интенсивное	1 (9,1 %)	0 (0)	1 (5,6 %)
C1q-компонент комплемента, свечение:			
слабое	3 (27,3 %)	7 (30,4 %)	4 (22,2 %)
умеренное	1 (9,1 %)	2 (8,7 %)	3 (16,7 %)
интенсивное	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Характер отложений:			
мелкогранулярные	6 (54,5 %)	17 (74 %)	9 (50 %)
гранулярные	5 (45,5 %)	6 (26 %)	7 (39 %)
линейные	0 (0)	0 (0)	2 (11,1 %)
Локализация иммунореактантов:			
в мелких сосудах дермы	2 (18,2 %)	7 (30,4 %)	5 (27,8 %)
в сосочковом слое дермы	1 (9,1 %)	2 (8,7 %)	1 (5,6 %)
по ходу базальной мембраны эпидермиса	8 (73 %)	14 (61 %)	12 (66,7 %)

* $p < 0,05$.

с развернутой СКВ (74 и 44 % соответственно, $p = 0,02$), при оценке характера и частоты встречаемости специфичных иммунореактантов в кожном биоптате данные этих двух групп были сопоставимы. При ранней СКВ чаще определялись IgG и IgM (60,9 и 82,6 % соответственно), а при вероятной СКВ — IgM (в 72,2 % случаев).

Полученные данные явились основанием для изучения особенностей распределения иммунореактантов в биоптатах непораженной кожи у пациентов сравниваемых групп с учетом локализации, интенсивности и характера их распределения (табл. 2). При развернутой СКВ в основном встречались иммунореактанты IgG (72,7 %), IgM (90,9 %) и C3 (63,6 %) с различной степенью интенсивности свечения, в то время как у больных ранней СКВ достоверно чаще, чем у обследованных с вероятной СКВ, обнаруживалось свечение IgG ($p = 0,01$) и IgM ($p = 0,004$) умеренной интенсивности. При этом во всех группах пациентов преимущественно наблюдались мелкогранулярные и гранулярные отложения иммунореактантов по ходу базальной мембраны эпидермиса. Следует отметить, что отложения иммунореактантов выявлялись и в мелких сосудах дермы, что косвенно может свидетельствовать о наличии иммунокомплексного васкулита.

При анализе результата ТВП в зависимости от активности СКВ и уровня антител к дсДНК была установлена взаимосвязь между положительным ТВП и активностью заболевания SLEDAI-2K, а также титром антител к дсДНК. Так, активность СКВ у пациентов с ТВП (+) составила 10 баллов, а при ТВП (–) — 5 баллов ($p = 0,001$) (рис. 2) При этом титр антител к дсДНК у пациентов с СКВ, имевших ТВП (+), составил 73,7 [24,7; 210] ЕД/мл, а с ТВП (–) — лишь 15,9 [4,1; 38,2] ЕД/мл ($p = 0,001$) (рис. 3).

Наиболее часто встречаемым иммунореактантом в группе пациентов с достоверной СКВ являлся IgM (29 — 85,3 %), при этом повышение уровня антител к дсДНК отмечено у 25 (73,5 %) пациентов. При наличии IgM, а также при различных его сочетаниях

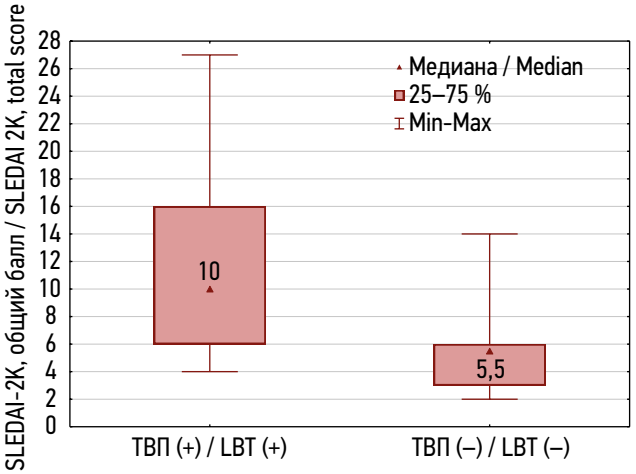

Рис. 2. Активность системной красной волчанки по данным SLEDAI-2K (Me [25 %; 75 %]) в группах с положительным [ТВП (+)] и отрицательным [ТВП (–)] тестом волчаночной полосы у пациентов с достоверной системной красной волчанкой (*n* = 56)

Fig. 2. SLEDAI 2K (Me [25%; 75%]) groups of LBT (+) and LBT (–) of the patients with systemic lupus erythematosus (*n* = 56)

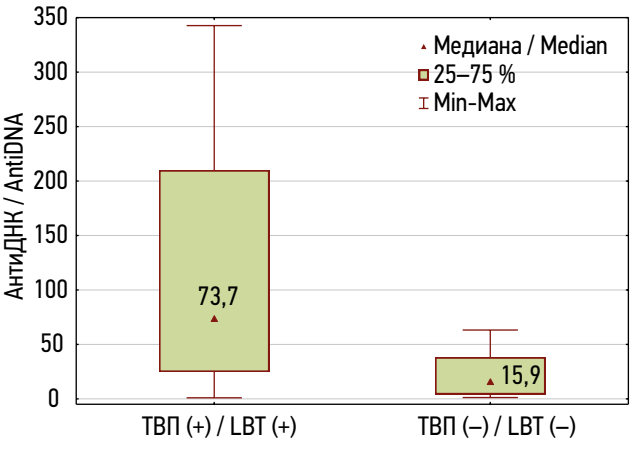

Рис. 3. Титр антител к дсДНК (Me [25 %; 75 %]) у пациентов с достоверной системной красной волчанкой (*n* = 56) в группах с положительным [ТВП (+)] и отрицательным [ТВП (–)] тестом волчаночной полосы

Fig. 3. Level of antiDNA (Me [25%; 75%]) in the groups of LBT (+) and LBT (–) of the patients with systemic lupus erythematosus (*n* = 56)

Таблица 3. Корреляционные связи между различными сочетаниями иммунореактантов и повышением титра антиДНК у пациентов с достоверной системной красной волчанкой (*n* = 56)

Table 3. The correlation between different combinations of immunoreactants and increased antiDNA in the patients with systemic lupus erythematosus (*n* = 56)

Показатель	Результат теста волчаночной полосы, *n* (%)								
	ТВП (–)	IgM + IgA	IgM + C3	IgM + C1q	IgM + IgG	IgM + IgG + C3	IgM	C1q	IgM + C3 + C1q
	n = 22	*n* = 6	*n* = 17	*n* = 10	*n* = 21	*n* = 11	*n* = 29	*n* = 13	*n* = 7
АнтиДНК >25 ЕД/мл	7 (31,8)	4 (66,7)	14 (82,4)*	9 (90)*	14 (66,7)*	8 (72,7)*	22 (75,9)*	11 (84,6)*	6 (85,7)*

Примечание. ТВП (–) — отрицательный тест волчаночной полосы. *$p < 0,05$ по сравнению с группой ТВП (–).

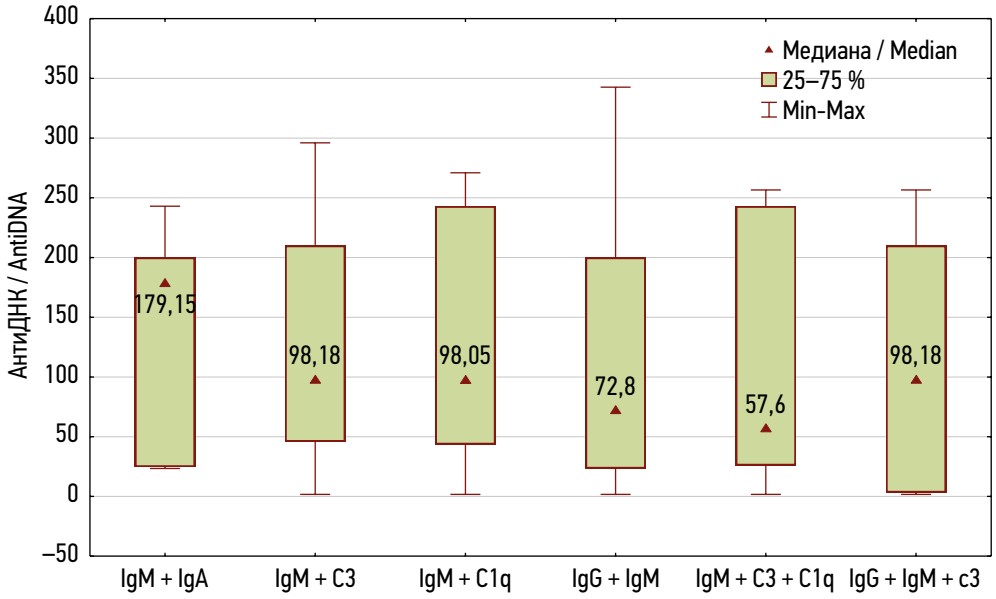

Рис. 4. Уровень антител к дсДНК (Me [25 %; 75 %]) в зависимости от различных ассоциаций иммунореактантов в биоптате кожи у пациентов с достоверной системной красной волчанкой (*n* = 56)

Fig. 4. The level of antiDNA (Me [25%; 75%]) depending on different associations of immunoreactants in the skin biopsy materials of the patients with systemic lupus erythematosus (*n* = 56)

Таблица 4. Взаимосвязь между степенью иммунофлюоресценции IgM и повышением антител к двухспиральной ДНК у пациентов с достоверной системной красной волчанкой (*n* = 56)

Table 4. Relationship between the degree of IgM immunofluorescence and the increase in antiDNA of the patients with systemic lupus erythematosus (*n* = 56)

Показатель	Иммунофлюоресценция IgM, *n* (%)			
	ТВП (–) *n* = 22	1+ (слабая) *n* = 6	2+ (умеренная) *n* = 17	3+ (интенсивная) *n* = 6
АнтиДНК >25 ЕД/мл	7 (31,8)	4 (66,7)	13 (76,5)*	5 (83,3)*

Примечание. ТВП (–) — отрицательный тест волчаночной полосы. * $p < 0,05$ по сравнению с группой ТВП (–).

с другими классами иммуноглобулинов и компонентов комплемента значимо чаще выявляли повышение титра антител к дсДНК ($p < 0,05$) (табл. 3). При этом более высокий уровень дсДНК обнаружен у пациентов с ассоциацией IgM + IgA (медиана антител к дсДНК составила 179,15 ЕД/мл) (рис. 4). Наряду с этим была установлена взаимосвязь между повышением уровня антител к дсДНК и умеренной ($p < 0,05$) или высокой ($p < 0,05$) степенью иммунофлюоресценции IgM (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании была выявлена высокая частота встречаемости иммунореактантов (60,7 %) у пациентов с СКВ, что подтверждают данные ряда зарубежных авторов. Так, R.D. Zecevic (2001) обнаружили иммунореактанты у 23 (60,5 %) из 38 пациентов с СКВ [7], а H.B. Gangaram и соавт. (2004) — у 63 % пациентов с СКВ на непораженных фотоэкспонированных участках кожи [6]. В группе пациентов с развернутой СКВ частота положительного теста была ниже и составила 44 %, что можно было бы объяснить влиянием комплексной терапии на экспрессию исследуемых иммунореактантов. Однако возможность влияния терапии на показатели ТВП еще обсуждается. Так, по данным B. Davis и J. Gilliam (1984), при повторной биопсии кожи пациентам с СКВ на фоне лечения преднизолоном (суточная доза — 40 мг) или цитостатическими препаратами исходные ТВП (+) или ТВП (–) чаще оставались без изменений [9]. Согласно данным других авторов существовала прямая взаимосвязь между уровнем иммунореактантов и активностью СКВ [10, 17]. Более того, T. Provost и соавт. (1980) показали, что при снижении активности или достижении ремиссии СКВ иммунореактанты могут исчезать или их количество может уменьшаться, а также снижаться интенсивность их флюоресценции [18].

В нашем исследовании была установлена взаимосвязь между положительным ТВП и активностью заболевания по данным SLEDAI-2K ($p = 0,001$), а также повышенным титром антител к дсДНК ($p = 0,001$) по сравнению с ТВП (–). В исследовании H. Gangaram и N. Kong (2004) была также отмечена достоверная корреляция между ТВП (+) в коже и антителами к дсДНК ($p = 0,02$), но авторы не наблюдали взаимосвязи между ТВП и активностью заболевания, а также наличием повреждения почек и поражением кожи. Это послужило основанием для утверждения, что ТВП может применяться для диагностики СКВ, но не может использоваться для оценки активности заболевания [6].

Самым часто обнаруживаемым иммунореактантом у пациентов с СКВ при ТВП является IgM (примерно 90 % случаев), значительно реже встречается IgA [19, 20]. Эти данные подтверждаются и нашим исследованием, поскольку IgM в биоптатах кожи у пациентов с достоверной СКВ определялся в 85,3 % случаев, а IgA — лишь в 17,6 %. Такая высокая частота обнаружения IgM может быть связана с его бóльшим размером по сравнению с другими белками, в связи с чем он может оставаться в дермоэпидермальном соединении в течение более длительного времени, чем другие представители иммунореактантов [5, 18]. Следует отметить, что отложение иммуноглобулинов и компонентов комплемента в коже пациентов с СКВ — процесс динамический и может меняться в зависимости от влияния различных факторов (окружающая среда, стрессы, инфекции, лекарственные препараты и др.) [5, 18].

Ранее большинство исследователей отмечали, что при более высокой активности СКВ, а также при наличии почечного повреждения и высоких титров антител к дсДНК в биоптатах кожи чаще обнаруживали IgG, в то время как отложения IgM связывали с более благоприятным течением заболевания, без повреждения почек [11, 18]. Выявление при биопсии кожи слабой иммунофлюоресценции моноиммунореактанта IgM менее специфично для СКВ, а слабая прерывистая иммунофлюоресценция отложений IgM и C1q в дермоэпидермальном соединении может обнаруживаться в том числе и у здоровых лиц почти в 20 % случаев [21, 22]. Напротив, H. Permin и соавт. (1979) показали, что в биоптатах кожи у 500 пациентов с СКВ и другими заболеваниями ТВП был положительным у $^3/_4$ пациентов с СКВ, а отложение C1q-компонента комплемента наблюдалось в основном при СКВ и никогда у больных сахарным диабетом, аллергическими заболеваниями, СКВ-подобным синдромом, индуцированным лекарственными средствами, что свидетельствует о специфичности иммунореактанта C1q для СКВ [23]. В исследовании Leibowitch и соавт. (1981) отложения C1q встречались у 90 % пациентов с СКВ

и только у 29 % пациентов с дискоидной красной волчанкой, в связи с чем авторы сделали вывод, что отложения C1q в коже могут быть достаточно ценным маркером СКВ [24].

В исследовании R.W. Minz и соавт. (2010) при СКВ наиболее часто выявлялся иммунореактант IgM (85 %), его сочетание с IgG отмечено в 77 % случаев, а IgM в комбинации с IgG и C3 наблюдался у 46 % пациентов [25]. J. Luo (2013) сообщил, что у пациентов с СКВ IgM определялся в биоптате кожи в 86 % случаев, а комбинация IgM с C3 обнаружена у 28 % пациентов. При этом наличие одновременно нескольких иммунореактантов коррелировало с активностью заболевания, в то время как выявление только одного иммунореактанта было малоинформативным для прогнозирования активности СКВ [11].

В нашем исследовании изолированно иммуноглобулины G и M в биоптатах кожи у пациентов с подтвержденным диагнозом СКВ практически не встречались, IgG сочетался с другими классами иммуноглобулинов и компонентами комплемента. При этом комбинация IgG + IgM выявлена у 61,8 % пациентов с достоверным диагнозом СКВ, а сочетание IgG + IgM + C3 зарегистрировано у 31,4 %. Частота встречаемости C1q составила 38,2 %.

Особый интерес представляет оценка ТВП у пациентов с вероятной СКВ. В литературе представлено несколько исследований. По данным S. Ullman (1975), у пациентов с антиядерными антителами в сыворотке и симптомами, сходными с СКВ, которых, однако, было недостаточно для подтверждения диагноза данного заболевания, иммунореактанты в биоптатах непораженной кожи обнаружены у $^1/_3$ пациентов [26]. В исследовании S. Akarsu и соавт. (2017), в котором изучали ТВП у пациентов с пограничной СКВ (наличием антинуклеарных антител и кожно-слизистыми проявлениями) и СКВ с дискоидными поражениями, было выявлено сходство с СКВ по отложениям в кожных биоптатах IgM и IgG, но у них реже встречались отложения множественных конъюгатов по сравнению с СКВ [27]. По данным R. Goldstein и соавт. (1985), при обследовании 33 пациентов с недифференцированным заболеванием соединительной ткани (в том числе вероятной СКВ) результаты ТВП достоверно не различались. Однако у 18 % пациентов из этой группы в последующем развилась достоверная СКВ, у 6 % отмечен ревматоидный артрит [28]. Результаты проспективного исследования, проведенного M. Leibowitch и соавт. (1981), показали, что из 42 больных дискоидной СКВ у 4 (9,5 %) пациентов, имевших в кожном биоптате C1q, произошла трансформация в СКВ. Авторы предположили, что наличие в кожном биоптате C1q может быть напрямую связано с риском развития системных аутоиммунных заболеваний [24].

В нашем исследовании частота обнаружения иммунореактантов в биоптатах непораженной кожи у пациентов с вероятной СКВ составила 47 %. Наиболее часто выявляемым иммунореактантом являлся IgM (72,2 %), при этом в 16,6 % случаев он встречался изолированно, сочетание его с IgG наблюдалось у 5 (27,7 %) пациентов, а комбинация IgM + IgG + C3 отмечена лишь у 1 (5,5 %) пациента. Для иммунореактантов M и G в этой группе обследованных была характерна слабая иммунофлюоресценция. У 7 (39 %) пациентов с вероятной СКВ в биоптатах кожи был выявлен C1q. Вопрос о том, сколько человек из них перейдет в группу с достоверной СКВ, может быть решен в ходе дальнейшего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов ТВП у пациентов с вероятной СКВ показал определенное сходство с достоверной СКВ (положительный ТВП в 47 % случаев, выявление IgM у 72,2 % пациентов). Однако у 33,3 % пациентов с вероятной СКВ в биоптате кожи обнаружено изолированное отложение какого-либо одного иммунореактанта, в то время как для СКВ характерно сочетание нескольких иммунореактантов (IgM + IgG; IgM + IgG + C3).

Таким образом, ТВП с учетом выявляемых иммунореактантов, их ассоциаций, степени иммунофлюоресценции и места осаждения в биоптате кожи можно рассматривать в качестве дополнительного теста для верификации диагноза вероятной и достоверной СКВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reich A., Marcinow K., Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients // Ther. Clin. Risk. Manag. 2011. Vol. 7. P. 27–32. DOI: 10.2147/TCRM.S10145

2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Санкт-Петербург: Человек, 2010.

3. Лила В.А., Мазуров В.И., Лапин С.В. и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 3. С. 3439. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39

4. George R., Kurian S., Jacob M., Thomas K. Diagnostic evaluation of the lupus band test in discoid and systemic lupus erythematosus // Int. J. Dermatol. 1995. Vol. 34, No. 3. P. 170–173. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01560.x

5. Махнева Н.В. Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т.19, № 1. С. 12–17. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-12-17

6. Gangaram H.B., Kong N.C., Phang K.S., Suraiya H. Lupus band test in systemic lupus erythematosus // Med. J. Malaysia. 2004. Vol. 59, No. 5. P. 638–648.

7. Zecevic RD. Significance of deposits of immunoglobulins G, A, M and C3 complement component in the basal membrane zone of clinically unchanged skin for the diagnosis and evaluation of

systemic lupus erythematosus activity // Vojnosanit. Pregl. 2001. Vol. 58, No. 4. P. 369–374. (In Serbian)
8. Лила В.А. Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки // Современная ревматология. 2020. Т. 14, № 1. С. 26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-26-31
9. Davis B.M., Gilliam J.N. Prognostic significance of subepidermal immune deposits in uninvolved skin of patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal study // J. Invest. Dermatol. 1984. Vol. 83, No. 4. P. 242–247. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12340246
10. Zecević R.D., Pavlović M.D., Stefanović D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? // Clin. Exp. Dermatol. 2006. Vol. 31, No. 3. P. 358–360. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02113.x
11. Luo Y.J., Tan G.Z., Yu M. et al. Correlation of cutaneous immunoreactants in lesional skin with the serological disorders and disease activity of systemic lupus erythematosus // PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 8. P. e70983. DOI: 10.1371/journal.pone.0070983
12. Al Attia H.M. Borderline systemic lupus erythematosus (SLE): a separate entity or a forerunner to SLE? // Int. J. Dermatol. 2006. Vol. 45, No. 4. P. 366–369. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02508.x
13. Bourn R., James J.A. Preclinical lupus // Curr. Opin. Rheumatol. 2015. Vol. 27, No. 5. P. 433–439. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000199
14. Ананьева Л.П. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 1. С. 5–10. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10
15. Md Yusof M.Y., Psarras A., El-Sherbiny Y.M. et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77, No. 10. P. 1432–1439. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
16. Mosca M., Tani C., Neri C. et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) // Autoimmun. Rev. 2006. Vol. 6, No. 1. P. 1–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.03.004
17. Rothfield N., Marino C. Studies of repeat skin biopsies of nonlesional skin in patients with systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 1982. Vol. 25, No. 6. P. 624–630. DOI: 10.1002/art.1780250604
18. Provost T.T., Andres G., Maddison P.J., Reichlin M. Lupus band test in untreated SLE patients: correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities // J. Invest. Dermatol. 1980. Vol. 74, No. 6. P. 407–412. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12544532
19. Crowson A.N., Magro C.M. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus // Diagnostic Histopathology. 2009. Vol. 15, No. 4. P. 157–185. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2009.02.006
20. Mehta V., Sarda A., Balachandran C. Lupus band test // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2010. Vol. 76, No. 3. P. 298–300. DOI: 10.4103/0378-6323.62983
21. Fabré V.C., Lear S., Reichlin M. et al. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence // Arch. Dermatol. 1991. Vol. 127, No. 7. P. 1006–1011. DOI: 10.1001/archderm.1991.01680060080008
22. Leibold A.M., Bennion S., David-Bajar K., Schleve M.J. Occurrence of positive immunofluorescence in the dermo-epidermal junction of sun-exposed skin of normal adults // J. Cutan. Pathol. 1994. Vol. 21, No. 3. P. 200–206. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1994.tb00261.x
23. Permin H., Juhl F., Wiik A. Immunoglobulin deposits in the dermo-epidermal junction zone. Nosographic occurrence in a number of medical diseases // Acta Med. Scand. 1979. Vol. 205, No. 4. P. 333–338. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb06058.x
24. Leibowitch M., Droz D., Noël L.H. et al. Clq deposits at the dermoepidermal junction: a marker discriminating for discoid and systemic lupus erythematosus // J. Clin. Immunol. 1981. Vol. 1, No. 2. P. 119–124. DOI: 10.1007/BF00915389
25. Minz R.W., Chhabra S., Singh S. et al. Direct immunofluorescence of skin biopsy: perspective of an immunopathologist // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2010. Vol. 76, No. 2. P. 150–157. DOI: 10.4103/0378-6323.60561
26. Ullman S., Halberg P., Wolf-Jürgensen P. Deposits of immunoglobulins and complement C3 in clinically normal skin of patients with lupus erythematosus // Acta Derm. Venereol. 1975. Vol. 55, No. 2. P. 109–112.
27. Akarsu S., Ozbagcivan O., Ilknur T. et al. Lupus band test in patients with borderline systemic lupus erythematosus with discoid lesions // Acta Dermatovenerol. Croat. 2017. Vol. 25, No. 1. P. 15–21.
28. Goldstein R., Thompson F.E., McKendry R.J. Diagnostic and predictive value of the lupus band test in undifferentiated connective tissue disease. A followup study // J. Rheumatol. 1985. Vol. 12, No. 6. P. 1093–1096.

REFERENCES

1. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:27–32. DOI: 10.2147/TCRM.S10145
2. Lapin SV, Totolyan AA. Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimmunnykh zabolevaniy. Saint Petersburg: Chelovek; 2010. (In Russ.)
3. Lila VA, Mazurov VI, Lapin SV, et al. Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):34–39. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39
4. George R, Kurian S, Jacob M, Thomas K. Diagnostic evaluation of the lupus band test in discoid and systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 1995;34(3):170–173. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01560.x
5. Makhneva NV. Cellular and humoral components of the immune system of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(1):12–17. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-1-12-17
6. Gangaram HB, Kong NC, Phang KS, Suraiya H. Lupus band test in systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia.* 2004;59(5):638–648.
7. Zecevic RD. Significance of deposits of immunoglobulins G, A, M and C3 complement component in the basal membrane zone of clinically unchanged skin for the diagnosis and evaluation of systemic lupus erythematosus activity. *Vojnosanit Pregl.* 2001;58(4):369–374. (In Serbian)
8. Lila VA. Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus.

Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):26–31. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-26-31
9. Davis BM, Gilliam JN. Prognostic significance of subepidermal immune deposits in uninvolved skin of patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal study. *J Invest Dermatol.* 1984;83(4):242–247. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12340246
10. Zecević RD, Pavlović MD, Stefanović D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(3):358–360. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02113.x
11. Luo YJ, Tan GZ, Yu M, et al. Correlation of cutaneous immunoreactants in lesional skin with the serological disorders and disease activity of systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2013;8(8):e70983. DOI: 10.1371/journal.pone.0070983
12. Al Attia HM. Borderline systemic lupus erythematosus (SLE): a separate entity or a forerunner to SLE? *Int J Dermatol.* 2006;45(4):366–369. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02508.x
13. Bourn R, James JA. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):433–439. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000199
14. Ananyeva LP. The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):5–10. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10
15. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1432–1439. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
16. Mosca M, Tani C, Neri C, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev*. 2006;6(1):1–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.03.004
17. Rothfield N, Marino C. Studies of repeat skin biopsies of nonlesional skin in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):624–630. DOI: 10.1002/art.1780250604
18. Provost TT, Andres G, Maddison PJ, Reichlin M. Lupus band test in untreated SLE patients: correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J Invest Dermatol.* 1980;74(6):407–412. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12544532
19. Crowson AN, Magro CM. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. *Diagnostic Histopathology*. 2009;15(4):157–185. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2009.02.006
20. Mehta V, Sarda A, Balachandran C. Lupus band test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(3):298–300. DOI: 10.4103/0378-6323.62983
21. Fabré VC, Lear S, Reichlin M, et al. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1006–1011. DOI: 10.1001/archderm.1991.01680060080008
22. Leibold AM, Bennion S, David-Bajar K, Schleve MJ. Occurrence of positive immunofluorescence in the dermo-epidermal junction of sun-exposed skin of normal adults. *J Cutan Pathol.* 1994;21(3):200–206. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1994.tb00261.x
23. Permin H, Juhl F, Wiik A. Immunoglobulin deposits in the dermo-epidermal junction zone. Nosographic occurrence in a number of medical diseases. *Acta Med Scand.* 1979;205(4):333–338. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb06058.x
24. Leibowitch M, Droz D, Noël LH, et al. Clq deposits at the dermoepidermal junction: a marker discriminating for discoid and systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 1981;1(2):119–124. DOI: 10.1007/BF00915389
25. Minz RW, Chhabra S, Singh S, et al. Direct immunofluorescence of skin biopsy: perspective of an immunopathologist. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(2):150–157. DOI: 10.4103/0378-6323.60561
26. Ullman S, Halberg P, Wolf-Jürgensen P. Deposits of immunoglobulins and complement C3 in clinically normal skin of patients with lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol.* 1975;55(2):109–112.
27. Akarsu S, Ozbagcivan O, Ilknur T, et al. Lupus band test in patients with borderline systemic lupus erythematosus with discoid lesions. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(1):15–21.
28. Goldstein R, Thompson FE, McKendry RJ. Diagnostic and predictive value of the lupus band test in undifferentiated connective tissue disease. A followup study. *J Rheumatol.* 1985;12(6):1093–1096.

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Александровна Лила**, аспирант;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5006-3358;
eLibrary SPIN: 8348-2910; e-mail: liu_lo@mail.ru

Вадим Иванович Мазуров, д-р мед. наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ, академик РАН;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0797-2051;
eLibrary SPIN: 6823-5482; Scopus Author ID: 16936315400;
ResearcherId: A-8944-2016; e-mail: maz.nwgmu@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Viktoria A. Lila**, MD, PhD student;
address: 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5006-3358;
eLibrary SPIN: 8348-2910; e-mail: liu_lo@mail.ru

Vadim I. Mazurov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Honoured Science Worker, Academician of the RAS;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0797-2051;
eLibrary SPIN: 6823-5482; Scopus Author ID: 16936315400;
ResearcherId: A-8944-2016; e-mail: maz.nwgmu@yandex.ru