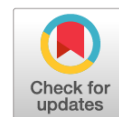


DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63358>

最可能的与靠谱系统性红斑狼疮患者皮肤活检中免疫学标志物的概述

© Viktoria A. Lila, Vadim I. Mazurov

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

这项研究的目的是研究最可能的与靠谱系统性红斑狼疮患者的完整皮肤免疫反应谱。这项研究涉及94名患者,他们接受了标准的临床和实验室检查,并在三角肌区域进行了皮肤活检(狼疮带试验)。在靠谱系统性红斑狼疮的患者组($n=56$),根据SLEDAI-2K,狼疮带试验在60.7%的病例中呈阳性,并与疾病活动相关($p=0.001$)。同时,皮肤活检常显示免疫反应性IgM(85.3%),其荧光程度与双螺旋DNA抗体水平的升高直接相关($p<0.05$)。在可能患有系统性红斑狼疮的检查患者中,47%的患者登记了狼疮带试验阳性,而72.2%的患者登记了IgM,这使他们更接近靠谱的 systemic 红斑狼疮患者组。然而,33.3%最可能的系统性红斑狼疮患者存在孤立的单一免疫反应物沉积,而靠谱系统性红斑狼疮的免疫反应(IgM + IgG)和(IgM + IgG + C3)的相关性分别为27.7例和5.5%。值得注意的是,C1q免疫反应在靠谱(38.2%)和可能的系统性红斑狼疮(39%)的皮肤活检中均检出。所获得的数据表明,具有特定免疫反应模式的狼疮带试验可作为诊断系统性红斑狼疮的一种附加试验。

关键词: 系统性红斑狼疮; 可能系统性红斑狼疮; 狼疮带试验; 直接免疫荧光。

引用本文:

Lila VA, Mazurov VI. 最可能的与靠谱系统性红斑狼疮患者皮肤活检中免疫学标志物的概述. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):39-48. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63358>

收稿日期: 2021年2月22日

审稿日期: 2021年3月15日

出版时间: 2021年3月31日



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

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

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

© В.А. Ли́ла, 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 флуоресценции 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 полосы; прямая иммунофлуоресценция.

Как цитировать:

Ли́ла 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>

绪论

系统性红斑狼疮 (SLE) 患者皮肤活检中直接免疫荧光法检测 IgA、IgM、IgG、C3、C1q 等免疫反应, 称为狼疮带试验 (LBT—lupus band test) [1-3]。最初, 该试验用于狼疮和盘状红斑狼疮皮肤病变的鉴别诊断。通常, 盘状系统性红斑狼疮患者未受影响皮肤区活检未检测到免疫反应物质 [4, 5]。进一步研究显示, 系统性红斑狼疮的患者未受影响的皮肤活检中免疫反应物的发生率较高 (50-77%) [6-8]。值得注意的是, 作者证实了狼疮带试验中的免疫反应物与系统性红斑狼疮的活性及治疗之间存在一定的相关性 [6, 8-11]。

尤其值得关注的是狼疮带试验对可能系统性红斑狼疮患者的评估, 其中在患者中检测到个体免疫标记物和一些类似于系统性红斑狼疮的临床症状, 但不完全符合美国风湿病协会 (American Rheumatism Association) 或系统性狼疮国际合作诊所

(SLICC—Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) 的分类标准 [8, 12-14]。最可能的系统性红斑狼疮最终可转化为靠谱系统性红斑狼疮或其他结缔组织疾病, 如干燥综合征和类风湿性关节炎。在某些情况下, 它可以长时间停留在免疫紊乱的阶段, 而不转化为某些疾病的形式 [12, 14-16]。

在文献中, 关于狼疮带试验可能伴可能的系统性红斑狼疮的指标的资料很少。在这方面, 通过评估免疫荧光的性质、数量、程度及其在皮肤活检中的检测位置来确定免疫反应谱不仅具有科学意义, 而且具有实际意义。

材料与方法

本研究纳入了94例抗核因子滴度升高的患者, 其中56例被诊断为靠谱系统性红斑狼疮, 因为他们至少有2012年系统性狼疮国际合作诊所的四个分类

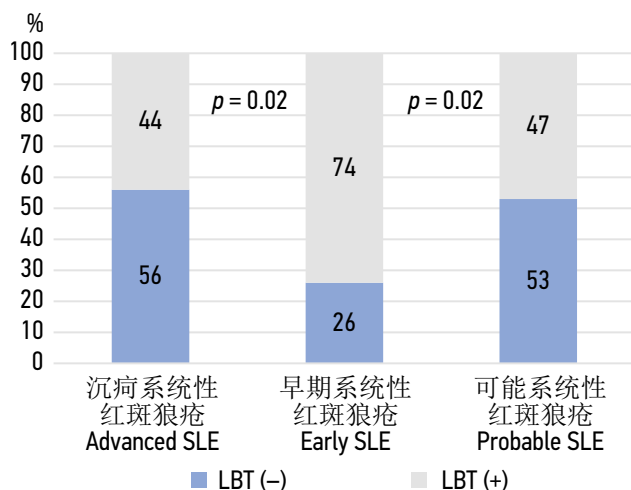


图1 两组患者的狼疮带试验 (LBT) 结果。SLE—系统性红斑狼疮

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

标准。可能系统性红斑狼疮的组包括38例低于2012年系统性狼疮国际合作诊所四项标准的患者。

该研究没有包括年龄小于18岁的系统性红斑狼疮患者, 孕期和哺乳期妇女, 同时患有严重的心血管系统、胃肠道、肝脏、肾脏和恶性肿瘤的患者。这项研究得到了North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov地方委员会的批准。

在研究的下一阶段, 靠谱系统性红斑狼疮的患者组被分为两个亚组。第一个亚组由25例接受糖皮质激素和基本抗炎药物治疗的晚期系统性红斑狼疮患者组成, 第二亚组包括新发现 (早期) 系统性红斑狼疮患者 (31例)。

所有患者均接受了临床、实验室和仪器检查, 使用普遍接受的研究方法。采用2K修正的系统性红斑狼疮疾病活动度评分 (SLEDAI-2K) 评价疾病活动性, 双手性DNA抗体采用酶免疫分析法 (参考值为0-25 U/ml) 测定。与此同时, 他们接受了肩膀上三分之一外表面 (三角肌区域) 的完整皮肤活检。免疫球蛋白IgA、IgM、IgG和补体成分C3、C1q (狼疮带试验) 在The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg分子医学科学与方法学中心实验室使用免疫组化方法在皮肤活检中检测。当活检中检测到免疫反应时, 认为狼疮带试验呈阳性。狼疮带试验是根据IgA/IgM/IgG/C1q-/C3-补体成分沉积物的类型、它们的发光强度 (从+到+++)、发光的性质 (细粒度的, 颗粒状的, 线性的) 和免疫反应物沉积物的位置 (真皮的小血管; 真皮乳头层; 基膜—真皮与表皮交界) 来评估的。

使用统计数据分析软件包Statistica 10.0 for Windows (Statsoft Inc., USA) 对结果进行了统计处理, 包括参数分析和非参数分析方法。p<0.05为差异有统计学意义。

研究成果

在56例靠谱系统性红斑狼疮患者中, 86%为女性, 平均年龄为37.3岁, 疾病持续时间是2.5年。根据SLEDAI-2K指数, 疾病活动性平均为9.2±5.9分, 而25例 (73.5%) 患者出现双螺旋DNA (dsDNA) 抗体水平升高。在可能系统性红斑狼疮患者组 (n=38) 中, 92.1%为女性, 疾病持续时间是9个月, 平均年龄为38.1岁。10例 (26.3%) 系统性红斑狼疮患者的疾病活动性明显低于靠谱系统性红斑狼疮组, 对应于4.3±2.4分, dsDNA抗体水平升高。

对数据进行分析后发现, 34例 (60.7%) 靠谱系统性红斑狼疮患者和18例 (47%) 可能系统性红斑狼疮患者中均检出狼疮带试验阳性。对确诊系统性红斑狼疮患者亚组的研究结果分析显示, 23例 (74%) 早期系统性红斑狼疮患者狼疮带试验呈阳性, 仅11例 (44%) 患者有详细的疾病临床和实验室背景 (图1)。

表1 狼疮带试验阳性患者皮肤活检中可检测的免疫反应谱

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

来自免疫组化研究的数据	系统性红斑狼疮			
	晚期 (n = 11)	早期 (n = 23)	靠谱 (n = 34)	可能 (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)
		一个免疫反应物		
	1 (9.1)	5 (21.7)	6 (17.6)	6 (33.3)
		几个免疫反应物		
	10 (90.9)	18 (78.3)	28 (82.4)	12 (66.7)
		两个免疫反应物		
IgG + IgM	8 (72.7)*	13 (56.5)	21 (61.8)*	5 (27.7)*
		三个免疫反应物		
IgG + IgM + C3	4 (36.4)*	7 (30.4)*	11 (32.4)*	1 (5.5)*

* $p < 0.05$.

表2 狼疮带试验阳性患者的免疫反应产物的性质、定位和强度, n (%)

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

变数	系统性红斑狼疮		
	晚期 (n = 11)	早期 (n = 23)	可能 (n = 18)
IgA, 化学发光免疫分析法:			
低灵敏度 (1+)	3 (27.3%)	1 (4.3%)	4 (22%)
中灵敏度 (2+)	0 (0)	1 (4.3%)	0 (0)
高灵敏度 (3+)	0 (0)	1 (4.3%)	3 (16.7%)
IgG, 化学发光免疫分析法:			
低灵敏度	4 (36.4%)	4 (17.4%)	6 (33.3%)
中灵敏度	3 (27.3%)	9 (39.1%)*	1 (5.6%)*
高灵敏度	1 (9.1%)	1 (4.3%)	1 (5.6%)
IgM, 化学发光免疫分析法:			
低灵敏度	3 (27.3%)	3 (13%)	6 (33.3%)
中灵敏度	3 (27.3%)	14 (61%)*	3 (16.7%)*
高灵敏度	4 (36.4%)	2 (8.7%)	3 (16.7%)
补体C3, 化学发光免疫分析法:			
低灵敏度	3 (27.3%)	6 (26%)	5 (27.8%)
中灵敏度	3 (27.3%)	7 (30.4%)	2 (11.1%)
高灵敏度	1 (9.1%)	0 (0)	1 (5.6%)
补体C1q, 化学发光免疫分析法:			
低灵敏度	3 (27.3%)	7 (30.4%)	4 (22.2%)
中灵敏度	1 (9.1%)	2 (8.7%)	3 (16.7%)
高灵敏度	0 (0)	0 (0)	0 (0)
沉积类型:			
细粒	6 (54.5%)	17 (74%)	9 (50%)
颗粒状	5 (45.5%)	6 (26%)	7 (39%)
线状	0 (0)	0 (0)	2 (11.1%)
免疫反应物的定位:			
在真皮层的小血管中	2 (18.2%)	7 (30.4%)	5 (27.8%)
在真皮层的乳头层中	1 (9.1%)	2 (8.7%)	1 (5.6%)
沿表皮的基膜	8 (73%)	14 (61%)	12 (66.7%)

* $p < 0.05$.

因此,与晚期的($p=0.02$)和可能的系统性红斑狼疮($p=0.02$)组相比,狼疮带阳性试验在早期系统性红斑狼疮组中更频繁地记录。晚期系统性红斑狼疮患者皮肤活检中较低的免疫反应检出率可能与这组患者的病因治疗有关[84%的患者接受了低到剂量的口服糖皮质激素,36%—大剂量甲基泼尼松龙和环磷酰胺的联合脉冲治疗,40%—细胞抑制治疗(甲氨蝶呤,硫唑嘌呤或霉酚酸酯),64%—羟化氯喹(硫酸羟氯喹片),24%—非甾体抗炎药,8%—基因工程生物药物利妥昔单抗]。

各组特异性免疫反应物检测频率、性质及不同组合见表1。所有组中均检测到1种以上的免疫反应(IgA、IgM、IgG、C3、C1q),包括66.7%系统性红斑狼疮的患者。最常见的免疫反应是IgM,与可能的系统性红斑狼疮(27.7%)($p=0.02$ 和 $p=0.018$)相比,靠谱(61.8%)和晚期的(72.7%)系统性红斑狼疮中各种组合(如IgM + IgG)的记录频率明显更高。早期和可能系统性红斑狼疮患者组比较,差异无统计学意义($p=0.066$)。与可能的系统性红斑狼疮相比,三种免疫反应(IgG + IgM + C3)的组合在靠谱、晚期和早期系统性红斑狼疮检查组中明显更频繁地检测到。在患有可能的系统性红斑狼疮组中这种组合仅出现在5.5%的病例中(分别为 $p=0.03$,

$p=0.03$ 和 $p=0.046$)。在研究两组其他免疫反应物组合时,未发现明显差异。

尽管狼疮带阳性试验在早期系统性红斑狼疮患者中比在晚期系统性红斑狼疮患者中更常见(分别为74和44%, $p=0.02$),在评估皮肤活检中特异性免疫反应的性质和频率时,两组的数据具有可比性。在早期系统性红斑狼疮中,IgG和IgM更常被发现(分别为60.9和82.6%),在可能的系统性红斑狼疮—IgM(72.2%的病例)。

所获得的数据是研究对照组患者未受影响皮肤活检中免疫反应物分布特征的基础,并考虑其分布的定位、强度和性质(表2)。晚期系统性红斑狼疮以不同程度发光强度的免疫反应物IgG(72.7%)、IgM(90.9%)、C3(63.6%)为主,而早期系统性红斑狼疮患者明显比可能患有系统性红斑狼疮的患者更易出现中度强度的IgG($p=0.01$)和IgM($p=0.004$)发光。同时,各组患者主要在表皮基膜处观察到细粒和颗粒状的免疫反应物沉积。值得注意的是,在真皮的小血管中也检测到免疫反应物的沉积,这可能间接提示免疫复合物血管炎的存在。

在分析狼疮带试验结果时,根据狼疮带的活动和dsDNA抗体水平,建立狼疮带试验阳性与疾病SLEDAI-2K的活动以及dsDNA抗体滴度之间的关系。

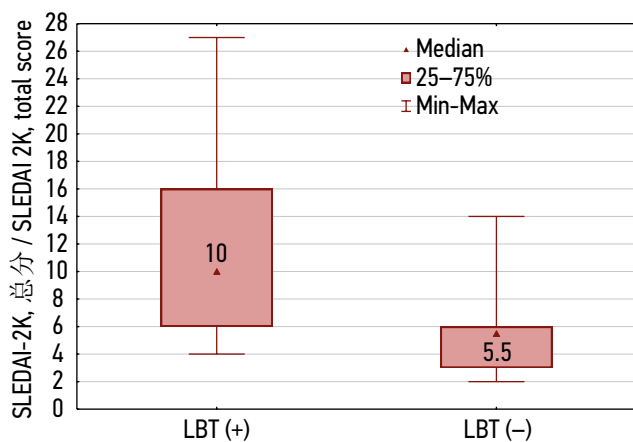


图2 根据SLEDAI-2K (Me [25%; 75%])数据,在靠谱系统性红斑狼疮患者中,狼疮带试验阳性[LBT(+)]和阴性[LBT(-)]组的系统性红斑狼疮活动性($n=56$)

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

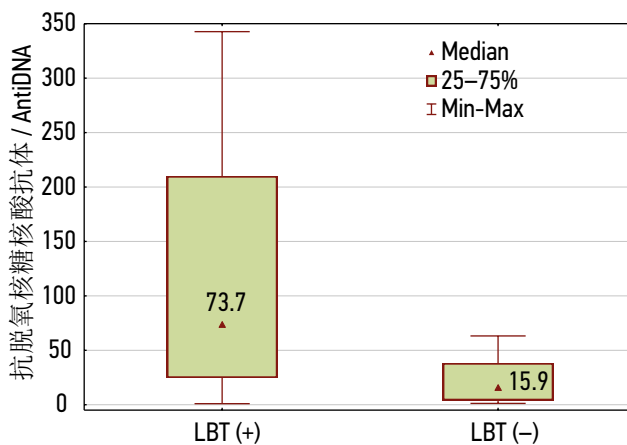


图3 狼疮带试验阳性[LBT(+)]和阴性[LBT(-)]组中56例靠谱系统性红斑狼疮患者的dsDNA (Me [25%; 75%])抗体滴度

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

表3 显著系统性红斑狼疮患者不同免疫反应物组合与抗DNA滴度升高之间的相关性($n = 56$)

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

指标	狼疮带试验的结果, n (%)								
	LBT (-)	IgM + IgA	IgM + C3	IgM + C1q	IgM + IgG	IgM + IgG + C3	IgM	C1q	IgM + C3 + C1q
	$n = 22$	$n = 6$	$n = 17$	$n = 10$	$n = 21$	$n = 11$	$n = 29$	$n = 13$	$n = 7$
Anti-dsDNA > 25 U/ml	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)*

注: LBT(-)—狼疮带试验阴性。* $p < 0.05$ 与LBT(-)组比较。

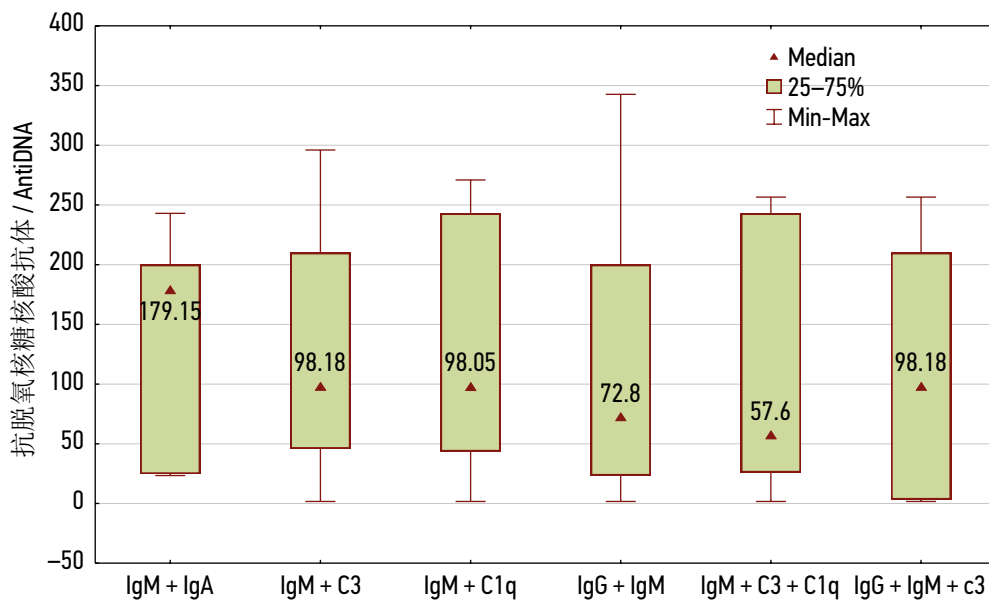


图4 靠谱系统性红斑狼疮患者 ($n=56$) 皮肤活检中免疫反应物的不同关联决定了dsDNA (Me [25%; 75%]) 抗体水平

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

表4 靠谱系统性红斑狼疮患者 ($n=56$) 皮肤活检中免疫反应物的不同关联决定了dsDNA (Me [25%; 75%]) 抗体水平

Table 4. Relationship between the degree of IgM immunofluorescence and the increase in anti-dsDNA of the patients with systemic lupus erythematosus ($n = 56$)

指标	IgM免疫荧光, n (%)			
	LBT (-) $n = 22$	1+ (低) $n = 6$	2+ (中) $n = 17$	3+ (高) $n = 6$
Anti-dsDNA > 25 U/ml	7 (31.8)	4 (66.7)	13 (76.5)*	5 (83.3)*

注: LBT(-) — 狼疮带试验阴性。* $p < 0.05$ 与 LBT(-) 组比较。

因此, 狼疮带试验(+)系统性红斑狼疮患者活动性为10分, 而在狼疮带试验(-)为5分 ($p=0.001$) (图2)。同时, 狼疮带试验(+)的系统性红斑狼疮患者对dsDNA抗体滴度为73.7 [24.7; 210] U/ml, 与狼疮带试验(-)仅15.9 [4.1; 38.2] U/ml ($p=0.001$) (图3)。

在系统性红斑狼疮患者中最常见的免疫反应是IgM (29—85.3%), 而在25例 (73.5%) 患者中观察到dsDNA抗体水平的升高。在IgM存在的情况下, 以及在其与其他种类免疫球蛋白和补体成分的各种组合中, dsDNA抗体的滴度明显增加 ($p < 0.05$) (表3)。同时, IgM + IgA相关患者的dsDNA水平较高 (dsDNA抗体中位数为179.15 U/ml) (图4)。同时, dsDNA抗体水平的增加与中等 ($p < 0.05$) 或高 ($p < 0.05$) 程度的IgM免疫荧光之间建立了联系 (表4)。

讨论

本研究发现系统性红斑狼疮患者中免疫反应物的发生率较高 (60.7%), 这一结论已被多位国外作者的资料证实。因此, R.D. Zecevic (2001) 发现38例系统性红斑狼疮患者中有23例 (60.5%) 存在免

疫反应[7], H.B. Gangaram等人 (2004) 发现63%系统性红斑狼疮患者在未受光照暴露的皮肤部位存在免疫反应[6]。在晚期系统性红斑狼疮患者中, 阳性检测频率较低 (44%), 这可以解释为复合治疗对所研究的免疫反应物表达的影响。然而, 治疗对狼疮试验参数影响的可能性仍在讨论中。因此, 根据B. Davis与J. Gilliam (1984), 当系统性红斑狼疮患者在接受泼尼松 (每日剂量为40mg) 或细胞抑制药物治疗期间重复进行皮肤活检时, 最初的狼疮带试验(+)或狼疮带试验(-)通常为不变的[9]。其他作者认为, 免疫反应物的水平与系统性红斑狼疮的活性有直接关系 [10, 17]。此外, T. Provost等人 (1980) 表明, 随着系统性红斑狼疮活性或缓解的减少, 免疫反应物可能消失或数量减少, 以及其荧光的强度[18]。

在我们的研究中, 根据SLEDAI-2K ($p=0.001$) 狼疮带试验阳性与疾病活动之间建立了关系, 与狼疮带试验相比, 也增加了对dsDNA ($p=0.001$) 的抗体滴度(-)。H. Gangaram和N. Kong (2004) 的一项研究也发现, 皮肤中的狼疮带试验(+)和dsDNA抗体之间存在显著相关性 ($p=0.02$), 但是作者没有观察到狼

疮带试验和疾病活动之间的关系,以及肾脏和皮肤损伤的存在。这是狼疮带试验可用于诊断系统性红斑狼疮,但不能用于评估疾病活动的基础[6]。

狼疮带试验中,狼疮患者最常检测到的免疫反应是IgM(约占病例的90%),IgA则少得多[19,20]。我们的研究也证实了这些数据,因为85.3%患有靠谱系统性红斑狼疮患者的皮肤活检中发现了IgM,仅17.6%患者为IgA。IgM的检出率如此之高,可能是由于其相对于其他蛋白体积较大,因此比其他代表免疫试剂在真皮表皮化合物中停留的时间更长[5,18]。需要注意的是,系统性红斑狼疮患者皮肤中免疫球蛋白和补体成分的沉积是一个动态的过程,可以根据各种因素(环境、压力、感染、药物等)的影响而改变[5,18]。

此前,大多数研究人员注意到,随着系统性红斑狼疮活动的增加,以及肾脏损害的存在和dsDNA抗体的高滴度,IgG更经常在皮肤活检中检测到,而IgM沉积与更有利的病程有关,没有肾脏损伤[11,18]。皮肤活检时弱免疫荧光检测单免疫反应性IgM对系统性红斑狼疮的特异性较低,在近20%的病例中,包括健康人在内的真皮与表皮交界处可检测到微弱的间歇性IgM和C1q沉积免疫荧光[21,22]。相比之下,H. Permin等人(1979)在500例系统性红斑狼疮和其他疾病患者的皮肤活检中发现, $\frac{3}{4}$ 系统性红斑狼疮患者狼疮带试验呈阳性,而补体C1q组分的沉积主要见于系统性红斑狼疮,从未在糖尿病、过敏性疾病或药物诱导的系统性红斑狼疮样综合征患者中发现。这表明C1q免疫反应物对系统性红斑狼疮的特异性[23]。Leibowitch等人(1981)在一项研究中发现,90%系统性红斑狼疮患者存在C1q沉积,而29%的盘状红斑狼疮患者存在C1q沉积。作者认为,皮肤中的C1q沉积可能是系统性红斑狼疮的一个相当有价值的标记[24]。

R.W. Minz等人(2010)对系统性红斑狼疮的研究中,最常检测到的是免疫反应性IgM(85%),77%的病例中发现IgM联合IgG,46%的病例中发现IgM联合IgG和C3[25]。J. Luo(2013)报道,在系统性红斑狼疮患者中,86%的病例在皮肤活检中检测到IgM,28%的患者检测到IgM合并C3。同时,多种免疫反应物同时存在与疾病的活性相关,而仅检测一种免疫反应物的信息不足以预测系统性红斑狼疮的活性[11]。

在我们的研究中,确诊系统性红斑狼疮患者的皮肤活检中分离的免疫球蛋白G和M几乎没有发现,IgG与其他种类的免疫球蛋白和补体成分结合。同时,61.8%患有靠谱诊断系统性红斑狼疮的

患者中检测到IgG + IgM组合,31.4%的患者检测到IgG + IgM + C3组合。C1q的发生率为38.2%。

尤其值得关注的是狼疮带试验在狼疮患者中的评估。文献中有几项研究。根据S. Ullman(1975),在血清中有抗核抗体且症状类似于系统性红斑狼疮的患者中,但尚不足以确定本病的诊断, $\frac{1}{3}$ 的患者未受影响皮肤活检中发现免疫反应[26]。在S. Akarsu等人(2017)的一项研究中,研究了边缘性系统性红斑狼疮(存在抗核抗体和皮肤粘膜表现)和盘状病变系统性红斑狼疮患者的狼疮带试验,发现在皮肤活检中IgM和IgG的沉积与系统性红斑狼疮相似,但与系统性红斑狼疮相比,他们不太可能有多种结合物的沉积[27]。根据R. Goldstein等人(1985)在检查33例未分化结缔组织病(包括可能系统性红斑狼疮)患者时,狼疮带试验的结果没有显著差异。然而,该组中18%的患者随后出现严重的系统性红斑狼疮,6%的患者为类风湿关节炎[28]。M. Leibowitch等人(1981)进行的一项前瞻性研究结果显示,42例盘状型系统性红斑狼疮患者中,4例(9.5%)皮肤活检中有C1q的患者转化为系统性红斑狼疮。作者认为,皮肤活检中C1q的存在可能与发展为系统性自身免疫性疾病的风险直接相关[24]。

在我们的研究中,系统性红斑狼疮患者未受影响的皮肤活检免疫反应检出率为47%。最常见的免疫反应是IgM(72.2%),而16.6%的病例中分离出现,5例(27.7%)患者合并IgG,仅1例(5.5%)患者合并IgM + IgG + C3。本组受试者免疫反应物M和G具有弱免疫荧光特征。7例(39%)系统性红斑狼疮患者在皮肤活检中检测到C1q。他们中有多少人会因靠谱的系统性红斑狼疮而去治疗,这个问题可以在进一步的观察过程中得到解决。

结论

对可能系统性红斑狼疮患者的狼疮带试验结果分析表明,与靠谱的系统性红斑狼疮有一定的相似性(47%的病例狼疮带检测呈阳性,72.2%的患者检测到IgM)。然而,在33.3%的系统性红斑狼疮患者中,皮肤活检中发现单一免疫反应物的孤立沉积,而系统性红斑狼疮的特征是多种免疫反应物的组合(IgM + IgG; IgM + IgG + C3)。

因此,考虑到检测到的免疫反应、它们之间的关联、免疫荧光的程度和皮肤活检中沉积的位置,狼疮带试验可被认为是验证患有有可能和靠谱的系统性红斑狼疮诊断的额外试验。

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 syste-

- mic 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 auto-immune 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 non-lesional 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. Fabrè 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, Ozbacivan O, Ilknur T, et al. Lupus band test in patients with borderline systemic lupus erythematosus with discoid lesions. *Acta Dermatovenereol 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.

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. Ли́ла 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.000000000000199
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.jmpdhp.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. Fabrè 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., Ozbacivan O., Ilknur T. et al. Lupus band test in patients with borderline systemic lupus erythematosus with discoid lesions // *Acta Dermatovenereol. 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.

AUTHORS INFO

***Viktorija 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.nwgm@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Александровна Ли́ла**, 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.nwgm@yandex.ru