

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ BAFF И APRIL У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Т.А.Панафидина, М.А.Сохова, Т.В.Попкова, М.В.Черкасова,
А.А.Новиков, Е.Н.Александрова, Е.Л.Насонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», г.Москва, Российская Федерация

СКВ характеризуется патологической активацией и дифференцировкой В-лимфоцитов. BLyS/BAFF и его гомолог APRIL играют ключевую роль в селекции и выживаемости В-лимфоцитов. Концентрация APRIL была выше у пациентов с СКВ (n=26), чем у здоровых доноров (n=47) (p<0,05). Уровень BAFF ассоциирован с индексом активности SLEDAI-2K, повышение концентрации BAFF и APRIL – с гематологическими нарушениями и показателями, отражающими нарушения функции почек при СКВ.

Ключевые слова: BAFF/BLyS, APRIL, СКВ, SLEDAI-2K

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров аутоантител, патологической активацией и дифференцировкой В-лимфоцитов [1, с.340].

Стимулятор В-лимфоцитов (BLymphocyte Stimulator (BLyS)), также известный как В Cell-Activating Factor (BAFF), и его гомолог APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) являются одними из лигандов семейства фактора некроза опухоли (ФНО) и играют ключевую роль в селекции и выживаемости В-лимфоцитов [2, с.1747; 3, с.260; 4, с.9156].

Патогенетические аспекты аутоиммунных заболеваний, результаты исследований BAFF и APRIL *in vitro* и на экспериментальных моделях легли в основу изучения этих лигандов и рецепторов к ним у пациентов с различными аутоиммунными болезнями [5, с.545]. Полученные данные противоречивы. Одни работы демонстрируют повышенные уровни BAFF и/или APRIL у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [6, с.3083-8, с.6], синдромом Шёгрена [9, с.189], СКВ [8, с.6; 10, с.3475,-18,с.1], системной склеродермией (ССД) [15, с.192], дерматомиозитом (ДМ) [15, с.192], псориазом [18, с.1], диффузным токсическим зобом (болезнь Грэйвса) [19, с.73;20, с.755], корреляцию с показателями активности аутоиммунных болезней, специфическими аутоантителами, другие же наоборот – нормальные значения BAFF [7, с.167] или APRIL [7, с.167;17, с.118;21, с.1096], отсутствие ассоциации с клиническими и серологическими проявлениями заболеваний.

Целью нашего исследования было определить концентрацию BAFF и APRIL в сыворотке крови больных СКВ, не принимающих патогенетическую терапию, и выявить возможную ассоциацию с клиническими и лабораторными показателями болезней.

Материал и методы. В исследование включено 26 пациентов (22 женщины и 4 мужчин) в возрасте 30,0 [26,0; 33,0] лет, (медиана [25-й; 75-й перцентили]), наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г [22, с.1271;23, с.1725] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012г. [24, с.2677]. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 65 лет включительно, с достоверным диагнозом СКВ, не принимающие ГК или другие иммуносупрессивные препараты и ГИБП. Это были как впервые заболевшие СКВ пациенты, так и длительно болеющие, но отменившие назначенную ранее терапию. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в других клинических испытаниях.

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2К (SLEDAI-2K) [22,

с.1271], для оценки необратимых изменений применялся индекс SystemicLupusInternational Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [25, с.363]. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Как видно из таблицы, среди пациентов преобладали женщины (85,0%) с небольшой длительностью болезни и высокой активностью (SLEDAI-2K 10 [7; 19] баллов). Основными клиническими проявлениями СКВ были гематологические нарушения (69,0%), поражение почек (58,0%), суставов (46,0%) и кожи (46,0%). Все пациенты имели разнообразные иммунологические нарушения, сопутствующий АФС не был зарегистрирован ни у одного из них.

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

Концентрацию BAFF и APRIL определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов «Human BAFF InstantELISA» и «Human APRIL Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия).

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

корреляции Спирмена (r). Уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты с СКВ, не получавшие иммуносупрессивную терапию, имели повышенную концентрацию APRIL по сравнению с контрольной группой: медиана соответственно 3,06 [2,09; 4,05] и 0,01 [0,01; 4,16] нг/мл, $P < 0,05$. Различий по уровню BAFF в исследуемых группах не было: 0,06 [0,01; 0,68] и 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл соответственно, $p > 0,05$.

Обнаружена положительная корреляция между уровнем APRIL и концентрацией креатинина ($r = 0,635$, $p < 0,001$), мочевины ($r = 0,574$, $p < 0,01$), мочевой кислоты ($r = 0,633$, $p < 0,001$), отрицательная – с уровнем лейкоцитов ($r = -0,437$, $p < 0,05$), лимфоцитов ($r = -0,497$, $p < 0,05$) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,663$, $p < 0,001$). Концентрация BAFF положительно коррелировала с уровнем гематурии ($r = 0,591$, $p < 0,01$), значением SLEDAI-2K ($r = 0,413$, $p < 0,05$) и СОЭ ($r = 0,394$, $p < 0,05$), отрицательно – с концентрацией гемоглобина ($r = -0,2488$, $p < 0,05$) и СКФ ($r = -0,473$, $p < 0,05$).

Заключение. Принимая во внимание тот факт, что гиперпродукция BAFF может потенцировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [26, с.812], а APRIL в модели *in vitro* оказывает стимулирующее действие на В-лимфоциты [27, с.235], мы ожидали получить повышенный уровень этих биомаркеров у пациентов с СКВ. В нашем исследовании концентрация APRIL была выше в сыворотке крови больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами, различий в концентрации BAFF не обнаружено. Отсутствие повышенной концентрации BAFF у пациентов с СКВ

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

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

можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, сывороточная концентрация BAFF не точно отражает его полный синтез и концентрацию цитокина в тканях. Во-вторых, это можно объяснить различными иммунохимическими свойствами молекулы BAFF и, в-третьих, – чувствительностью реагентов тест-систем, используемых в исследовании.

Согласно нашим данным, повышенные уровни BAFF и APRIL ассоциированы с показателями, отражающими снижение функции почек, и гематологическими нарушениями, вызванными СКВ. На основании полученных данных целесообразно выделять определенные клинические фенотипы СКВ, ассоциированные с повышенным содержанием BAFF/APRIL, для персонализированного применения ингибиторов BAFF и APRIL с целью достижения максимального терапевтического эффекта.

Выводы. У пациентов с СКВ, не получающих иммуносупрессивную терапию и, соответственно, имеющих высокую активность болезни, концентрация APRIL выше, чем у здоровых доноров ($p < 0,05$). Уровень BAFF ассоциирован с индексом активности SLEDAI-2K. Повышение концентрации BAFF и APRIL ассоциировано с гематологическими нарушениями и показателями, отражающими нарушения функции почек при СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

- Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):340-50.
- Schneider P, MacKay F, Steiner V. [et al.] BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med.* 1999 Jun 7;189(11):1747-56.
- Moore P.A., Belvedere O., Orr A. [et al.] BlyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science.* 1999 Jul 9;285(5425):260-3.
- Shu H.B., Johnson H. B cell maturation protein is a receptor for the tumor necrosis factor family member TALL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 1;97(16):9156-61.
- Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):545–552. [Suponitskya EV, Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):545–552 (In Russ)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-545-552>.
- Seyler T.M., Park Y.W., Takemura S. [et al.] BlyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2005 Nov;115(11):3083-92. Epub 2005 Oct 20.
- Vallerskog T., Heimburger M., Gunnarsson I. [et al.] Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R167. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2076>.
- Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2001;166(1):6–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.6>.
- Jonsson M.V., Szodoray P., Jellestad S., Jonsson R., Skarstein K. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol.* 2005 May;25(3):189-201.
- Stohl W., Metyas S., Tan S.M. [et al.] B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(12):3475–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11354>.
- Koyama T., Tsukamoto H., Miyagi Y. [et al.] Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(7):1065–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.022491>. Epub 2004 Dec 2.
- Pers tibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun; 1050:34-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1313.004>.
- Becker-Merok A., Nikolaisen C., Nossent H.C. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus.* 2006; 15(9):570. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306071871>.
- Elbirt D., Asher I., Mahlab-Guri K. [et al.] BlyS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological correlation. *Isr Med Assoc J.* 2014 Aug; 16(8):491-6.
- Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan; 54(1):192-201.
- Morel J., Roubille C., Planelles L. [et al.] Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLyS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun; 68(6):997-1002. doi: 10.1136/ard.2008.090928. Epub 2008 Aug 2.
- Hegazy M., Darwish H., Darweesh H. [et al.] Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity indices. *Clin Immunol.* 2010 Apr; 135(1):118-24. doi: 10.1016/j.clim.2009.12.012. Epub 2010 Feb 8.
- Salah SeifEldin N., Bendary E.I. Sayed S., Reda Nasr R.A. Serum BAFF Levels In Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Psoriasis, And Alopecia Areata. *Journal of Microbiology Research and Reviews* www.resjournals.org/JMR. 2013 March; 1(1):1-11.

19. Sunagawa S., Kouki T., Taira.[et al.] Serum levels of B-Cell activating Factor of TNF family (BAFF) as a useful indicator for the activity of Graves' disease. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011 June; 1(2):73-78.,
20. Vannucchi G., Covelli D., Curro N. [et al.] Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May; 97(5):E755-9. doi: 10.1210/jc.2011-2614. Epub 2012 Mar 7.
21. Stohl W., Metyas S., Tan S-M. [et al.] Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1096-103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018663>.
22. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. [et al.] The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7. DOI: 10.1002/art.1780251101.
23. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: 10.1002/art.1780400928.
24. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S.[et al.] Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
25. Gladman D.D., Ginzler E., Goldsmith C. [et al.] The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
26. Batten M., Fletcher C., Ng L.G.[et al.] TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. *J Immunol*. 2004;172(2):812-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.812>.
27. Dillon S.R., Gross J.A., Ansell S.M., Novak A.J. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Mar;5(3):235-46.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BAFF AND APRIL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS NOT RECEIVING PATHOGENETIC THERAPY

Panafidina T.A., Sokhova M.A., Popkova T.V., Cherkasova M.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

V.A.Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

SLE is characterized by pathological activation and differentiation of B lymphocytes. BlyS/BAFF and its homologue APRIL has an important role in the selection, maturation and survival of B lymphocytes. SLE patients (n=26) had higher levels of APRIL as compared to healthy donors (n=47) (p<0.05). BAFF level is associated with SLEDAI-2K activity index, increased levels of BAFF and APRIL with hematological indicators of kidney damage in SLE.

Keywords: BAFF/BlyS, APRIL, SLE, SLEDAI-2K.