

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.721-002-092:612.017.1]-078.33

Кузнецова Д.А.<sup>1</sup>, Лапин С.В.<sup>1</sup>, Гайдукова И.З.<sup>2</sup>, Ребров А.П.<sup>3</sup>, Маслянский А.Л.<sup>4</sup>

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АУТОАНТИТЕЛ К CD74 ПРИ АКСИАЛЬНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТАХ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 197015, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, 410012, Саратов;

<sup>4</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург

Современные диагностические подходы позволяют диагностировать аксиальные спондилоартриты (аксСпА) в рентгенологической стадии, соответствующей анкилозирующему спондилиту (АС), в то время как ранняя диагностика нерентгенологических аксСпА (nr-аксСпА) по-прежнему затруднительна. Это обуславливает потребность в поиске новых лабораторных биомаркеров для ранней диагностики спондилоартритов, к числу которых относятся недавно описанные аутоантитела к антигену CD74. Целью данного исследования была оценка клинико-диагностической значимости аутоантител IgA к антигену CD74 при аксСпА. Методом количественного иммуноферментного анализа мы измеряли содержание аутоантител IgA к CD74 в образцах сывороток 140 пациентов с аксСпА: 68 – с АС, 46 – с nr-аксСпА, 26 – с псориатическим артритом (ПсА) и 37 здоровых представителей контрольной группы, у которых клинически полностью были исключены признаки аксСпА. Средние значения концентрации аутоантител IgA к CD74 у пациентов с аксСпА и nr-аксСпА составили  $3,5 \pm 3,0$  и  $3,8 \pm 2,9$  Ед/мл соответственно, что достоверно значимо отличалось от пациентов с ПсА и здоровых лиц –  $2,1 \pm 1,4$  и  $1,3 \pm 1,4$  Ед/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). При пороговом значении содержания аутоантител IgA к CD74 более 2,0 Ед/мл при аксСпА диагностическая чувствительность составила 64,4%, специфичность – 89,2%, фактор риска положительного результата – 5,9, тогда как у пациентов с nr-аксСпА при концентрации 1,7 Ед/мл – 73,1%, 84% и 4,5 соответственно. Аутоантитела IgA к антигену CD74 ассоциированы с аксСпА, но не с ПсА, что позволяет использовать данный маркер для диагностики аксиальных спондилоартритов, а также при проведении дифференциальной диагностики между аксСпА и ПсА.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; антитела IgA к антигену CD74; иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Гайдукова И.З., Ребров А.П., Маслянский А.Л. Клинико-диагностическая значимость аутоантител к CD74 при аксиальных спондилоартритах. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 68 (5): 297-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301>

Kuznetsova D.A.<sup>1</sup>, Lapin S.V.<sup>1</sup>, Gaydukova I.Z.<sup>2</sup>, Rebrov A.P.<sup>3</sup>, Maslyansky A.L.<sup>4</sup>

### THE CLINICAL DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF AUTO ANTIBODIES TO CD74 AT AXIAL SPONDYLARTHROSIS

<sup>1</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of Minzdrav of Russia, 197022, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State medical University of Minzdrav of Russia, 191015, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The V.I. Razumovsky Saratov State Medical University" of Minzdrav of Russia, 410012, Saratov, Russia

<sup>4</sup>The Federal State Budget Educational Institution "The V.A. Almazov Federal Medical Research Center of Minzdrav of Russia, 197341, St. Petersburg, Russia

The modern diagnostic approaches permit to diagnose axial spondylarthrosis (axSpA) at roentgenologic stage corresponding to ankylosing spondylitis (AS). While early diagnostic of non-roentgenologic axSpA (nr-axSpA) is still complicated. This situation conditions a need in searching new laboratory biomarkers for early diagnostic of spondylarthrosis, including auto-antibodies to antigen CD74 described recently. The purpose of study is to evaluate clinical diagnostic significance of auto-antibodies to antigen CD74 in case of axSpA. The technique of quantitative enzyme-linked immunosorbent assay was applied to measure content of auto-antibodies IgA to CD74 in samples of serum from 140 patients with axSpA: 68 with AS, 46 with nr-axSpA, 26 with psoriatic arthritis (PA) and 37 healthy representatives of control group with signs of axSpA totally clinically excluded. The average values of concentration of auto-antibodies IgA to CD74 in patients with axSpA and nr-axSpA made up to  $3,5 \pm 3,0$  and  $3,8 \pm 2,9$  U/ml correspondingly that reliably and significantly differed from patients with PA and healthy individuals -  $2,1 \pm 1,4$  and  $1,3 \pm 1,4$  U/ml correspondingly ( $p < 0,05$ ). At threshold value of content of auto-antibodies IgA to CD74 higher than 2.0 U/ml in case of axSpA diagnostic sensitivity made up to 64.4%, specificity - 89.2%, risk factor of positive result - 5.9 whereas in patients with nr-axSpA at concentration 1.7 U/ml - 73,1%, 84% and 4,5 correspondingly. The auto-antibodies IgA to antigen CD74 are associated with axSpA but not with PA that permits to use the given marker for diagnostic of axial spondylarthrosis and also in case of differential diagnostic between axSpA and PA.

Для корреспонденции: Кузнецова Дарья Александровна, врач клин. лаб. диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НИИЦ по молекулярной медицине; e-mail: [lariwar@mail.ru](mailto:lariwar@mail.ru)

**К e y w o r d s :** *axial spondylarthritis; ankylosing spondylitis; antibodies IgA to antigen CD74; enzyme-linked immunosorbent assay.*

**For citation:** *Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Maslyansky A.L. The clinical diagnostic significance of auto antibodies to CD74 at axial spondylarthritis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(5): 297-301. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301>*

**For correspondence:** *Kuznetsova D.A., physician of clinical laboratory diagnostic of the laboratory of diagnostic of autoimmune diseases of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University", e-mail: [lariwar@mail.ru](mailto:lariwar@mail.ru)*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 16.01.2018  
Accepted 29.02.2018

Спондилоартриты (СпА) (регистрационная категория по МКБ-10 – М46.8) представляют собой группу хронических, иммуноопосредованных воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. К СпА относят такие заболевания, как анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСпА), псориазический артрит (ПсА), реактивные артриты, артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, и недифференцированный СпА [2, 3]. При этом различают СпА с преимущественно периферическим (перСпА) и аксиальным вовлечением (аксСпА). Длительное малосимптомное течение и многообразие клинических симптомов аксСпА часто приводят к поздней постановке диагноза – в среднем через 8–10 лет после появления первых симптомов – и как следствие к позднему назначению патогенетически обоснованной терапии [4]. Традиционные диагностические подходы с использованием лучевых и лабораторных методов часто являются недостаточно объективными и информативными в ранних стадиях АС, не позволяя при этом проводить дифференциальную диагностику заболевания, а также оценку эффективности терапевтических мероприятий [4–6]. Вместе с тем современные генно-инженерные биологические препараты и малые молекулы показывают различную активность в зависимости от варианта СпА, поэтому корректное установление нозологической формы СпА представляется важным для эффективного лечения пациента [7].

Важнейшим иммунологическим биомаркером в лабораторной диагностике аксСпА является ген *HLA-B27*, выявление которого ассоциировано с высоким риском развития аксСпА, его тяжелым клиническим течением, прогрессированием нерентгенологической стадии в рентгенологическую и эффективным ответом на биологическую терапию [8]. Однако низкая диагностическая специфичность, а также значимая межпопуляционная гетерогенность встречаемости, диагностическая и прогностическая значимость гена *HLA-B27* не позволяют использовать его для подтверждения диагноза аксСпА [8–11].

Наряду с генетическими факторами, ассоциированными с акс-СпА, продемонстрирована диагностическая и прогностическая значимость различных серологических маркеров, в частности антител к различным микробным агентам (*Klebsiella pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Mycobacterium* и др.). Однако установлено, что данные антитела отмечались и

при других СпА, ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника [4, 12–14].

Кроме того, в последние годы была показана роль различных аутоантител, ассоциированных с риском развития, особенностями клинического течения и эффективностью терапии АС (аутоантитела к магнийзависимой протеинфосфатазе 1А (PPM1A), белку 14-3-3η), что в свою очередь ставит вопрос о наличии аутоиммунных этиопатогенетических факторах АС [4]. При этом аутоантитела к антигену CD74, впервые выявленные в 2014 г. N.T. Vaeglecken и соавт. [15], в настоящее время рассматриваются в качестве кандидатного биомаркера для диагностики аксСпА, в особенности нр-аксСпА. Биологическая функция CD74, также известного как антиген γ-цепи (инвариантной цепи) человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA class II γ-chain), состоит в его важной роли в сборке структур второго класса главного комплекса гистосовместимости (MHC class II) и предотвращения преждевременного связывания пептидов с ним в фаголизосомах антигенпрезентирующих клеток [20]. Кроме того, CD74 выступает в роли бактериального и интерлейкинового рецептора, участвующего в механизмах врожденного и адаптивного иммунитета, поддержании хронического воспаления, а также вовлечён во многие внутриклеточные сигнальные пути. Внеклеточная часть антигена CD74 состоит из тиреоглобулина I типа и класс II-ассоциированного пептида инвариантной цепи (class II-associated invariant chain peptide, CLIP). Аутоантитела IgG к антигену CD74 при АС обладают высокой аффинностью к внеклеточному домену CLIP, что приводит к активации клеточных мишеней (NF-κB, стимуляция S-фазы клеточного цикла, повышение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-X<sub>l</sub>) и производству большого количества провоспалительных цитокинов [4, 21].

Цель нашего исследования – оценить клинико-диагностическую значимость выявления аутоантител (IgA) к антигену CD74 при аксСпА.

**Материал и методы.** В исследование было включено 140 пациентов с аксСпА, которые были госпитализированы в ревматологическое отделение Областной клинической больницы (Саратов) в период 2013–2017 гг. и участвовали в проспективном когортном одноцентровом исследовании «ПРОГРЕСС» (ПРОГраммa монитоРинга активности и функционального статуса пациентов со Спондилоартритами в Саратовской области; регистрация на сайте [www.citis.ru](http://www.citis.ru), № 01201376830 от 09.12.2013). Все пациенты отвечали критериям ASAS для аксСпА (2009). Основную группу составили 68 пациентов с АС, у которых диагноз установлен на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев АС (1984). Кроме того, бы-

**Диагностические параметры выявления аутоантител IgA к антигену CD74 у пациентов с аксСпА**

Пациенты	AUC (95% ДИ)	ДЧ, %	ДС, %	ФР	Референсные значения, Ед/мл	<i>p</i>
АксСпА	0,74 (0,67–0,82)	64,4	89,2	5,9	2,0	< 0,0001
АС	0,68 (0,59–0,79)	60,3	89,2	5,6	2,0	0,001
нр-аксСпА	0,78 (0,58–0,83)	73,1	84,0	4,5	1,73	< 0,0001
ПсА	0,7 (0,69–0,89)	96,1	45,9	1,8	0,7	0,005

ли обследованы 46 пациентов с нр-аксСпА и 26 – с псориатическим артритом (ПсА), диагнозы которых были установлены в соответствии с критериями ASAS для аксСпА при отсутствии достоверного сакроилеита согласно описанию Kellgren с комментариями Bennet (1966) и классификации CASPAR (2006) соответственно [17–19]. Контрольная группа была представлена 37 здоровыми лицами, у которых на момент исследования клинически полностью отсутствовали указанные критерии СпА.

Для измерения содержания аутоантител (IgA) к антигену CD74 в полученных образцах сывороток пациентов применялся количественный иммуноферментный метод с использованием реагентов AESKULISA® SpAdetect («AESKU», Германия) согласно прилагаемой к набору инструкции.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением пакетов программ MS Excel (2016) и GraphPad 7.0. Для анализа данных, не удовлетворяющих нормальному распределению, а также количественных значений использовали критерии Манна – Уитни, для сравнения качественных значений – критерий  $\chi^2$  с соответствующими поправками. Для определения предсказательной ценности положительного результата теста рассчитывался фактор риска (ФР) положительного результата, который представляет собой частное от деления диагностической чувствительности (ДЧ) на единицу минус диагностическая специфичность (ДС).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

**Результаты.** Измерение содержания аутоантител IgA к антигену CD74 было проведено у 114 пациентов с аксСпА (включая пациентов с нр-аксСпА и АС), 26 пациентов с ПсА и 37 здоровых лиц.

Установлено, что среднее значение концентрации аутоантител IgA к CD74 в группе пациентов с аксСпА составило  $3,5 \pm 3,0$  Ед/мл по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ПсА –  $2,1 \pm 1,4$  Ед/мл ( $p < 0,05$ ) и контрольной группой –  $1,3 \pm 1,4$  Ед/мл ( $p < 0,05$ ). При этом достоверно значимые различия в содержании аутоантител к CD74 у пациентов с ПсА по сравнению с контрольной группой отсутствовали (рис. 1, а).

Нами было показано, что среднее содержание аутоантител IgA к CD74 как среди пациентов с АС, так и среди пациентов с нр-аксСпА было достоверно значимо выше по сравнению с показателями в контрольной группе –  $3,1 \pm 3,0$ ,  $3,8 \pm 2,9$  и  $1,3 \pm 1,4$  Ед/мл соответственно (рис. 1, б).

Для оценки диагностических параметров выявления аутоантител IgA

к антигену CD74 у пациентов с аксСпА, нр-аксСпА и ПсА проведен ROC-анализ. Установлено, что максимальное значение площади AUC с 95% доверительным интервалом (ДИ) исследуемого теста зарегистрировано у пациентов с нр-аксСпА – 0,78 (95% ДИ 0,58–0,83) и у пациентов с аксСпА – 0,74 (95% ДИ 0,67–0,82), тогда как у пациентов с ПсА и в группе контроля оно было практически одинаковым – 0,68 (95% ДИ 0,59–0,79) и 0,7 (95% ДИ 0,69–0,89) соответственно (см. таблицу).

Показано, что при пороговом значении содержания аутоантител IgA к антигену CD74 более 2,0 Ед/мл в группе пациентов с аксСпА по сравнению с контрольной группой ДЧ теста составила 64,4%, ДС – 89,2%, тогда как у пациентов только с нр-аксСпА при концентрации 1,7 Ед/мл показатель ДЧ повышается до 73,1%, а ДС составляет 84% (рис. 2, а). При этом у пациентов с ПсА при содержании IgA 0,7 Ед/мл значение ДЧ составило 96,1%, а ДС – в 2 раза меньше (рис. 2, б).

При оценке прогностической ценности определения содержания IgA к антигену CD74 при аксСпА и нр-аксСпА было установлено, что при практически одинаковых референсных значениях концентрации аутоантител (2 Ед/мл) ФР положительного результата был значимо выше в группе пациентов с аксСпА и у пациентов с нр-аксСпА по сравнению с контролем – 5,9 ( $p < 0,0001$ ) и 4,5 ( $p < 0,0001$ ) соответственно, в то время как у пациентов с ПсА данный показатель был существенно ниже – 1,8 ( $p < 0,005$ ).

**Обсуждение.** Диагностика и дифференциальная диагностика аксСпА представляет собой сложную задачу современной ревматологии [4, 12]. Многообразие, большая продолжительность и субклинический характер течения аксСпА, недостаточная эффективность традиционных инструментально-лабораторных методов диагностики в ранних стадиях заболевания определяют потребность в поиске новых диагностических биомаркёров, позволяющих проводить оценку риска развития, прогноза клинического течения

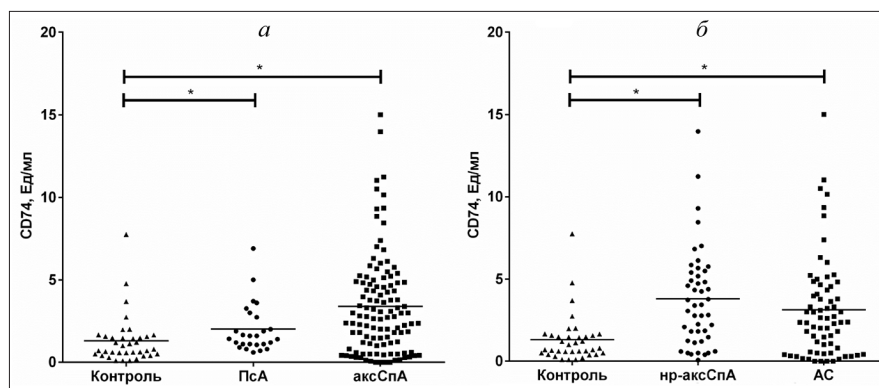


Рис. 1. Содержание аутоантител IgA к антигену CD74 (в Ед/мл) в группе пациентов с аксСпА, ПсА (а) и пациентов с нр-аксСпА и АС (б) в сравнении с контрольной группой. Достоверность различия средних  $p < 0,05$ .

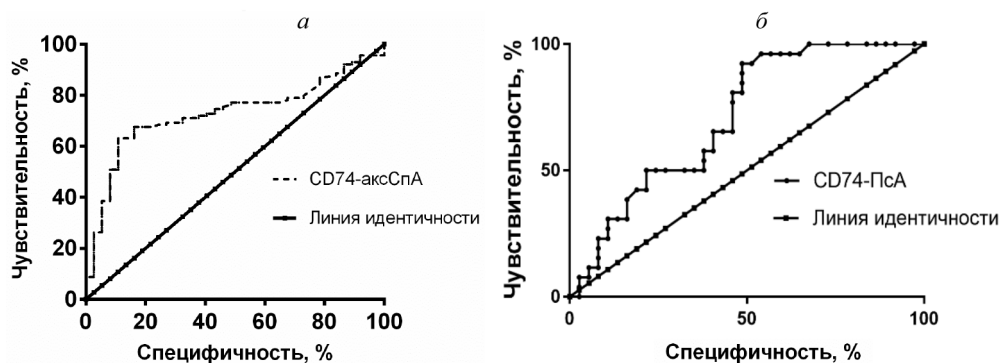


Рис. 2. ROC-кривые показателей содержания аутоантител IgA к антигену CD74 в группе пациентов с аксСпА (а) и у пациентов с ПсА (б).

и эффективности терапии аксСпА [22]. По мнению зарубежных исследователей, наибольшей клинико-диагностической значимостью при АС обладают аутоантитела к антигену CD74 [4, 15, 16, 21, 22].

Нами было показано, что концентрация аутоантител IgA к антигену CD74 была достоверно значимо (в 2,7 и 1,7 раза) выше у больных аксСпА по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с ПсА соответственно и существенно не различалась у здоровых лиц и пациентов с ПсА ( $2,1 \pm 1,4$  и  $1,3 \pm 1,4$  Ед/мл соответственно;  $p \geq 0,05$ ). Наряду с этим было обнаружено, что у пациентов с нр-аксСпА содержание аутоантител к CD74 было в 1,3 раза выше по сравнению с пациентами с АС и в 3 раза выше по сравнению со здоровыми лицами. Диагностическая ценность определения содержания аутоантител к CD74 у пациентов с ПсА отсутствовала.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными зарубежных исследователей, показавших высокую чувствительность и специфичность IgG к CD74 у больных с аксСпА, что подтверждает клинико-патогенетическую и диагностическую значимость аутоантител к антигену CD74 при АС, в особенности при нр-аксСпА. Это, в свою очередь, позволяет пересмотреть традиционные взгляды на механизмы развития аксСпА – группы заболеваний, которые ранее в связи с отсутствием специфических аутоантител совокупно назывались «серонегативными спондилоартропатиями» в отличие от ревматоидного артрита, характеризующегося широким спектром серологических показателей [13, 14]. Кроме того, отсутствие аутоантител при аксСпА позволяло предполагать «аутовоспалительный характер» СпА, выделяя их среди других аутоиммунных заболеваний [7].

При проведении ROC-анализа мы установили, что наибольшей диагностической ценностью аутоантитела IgA к антигену CD74 обладают у пациентов с нр-аксСпА и АС по сравнению со здоровыми лицами, что позволяет использовать выявление данных аутоантител для диагностики АС, включая его нерентгенологические формы. При этом диагностическая значимость аутоантител IgA к CD74 для ПсА была менее значимой, что делает возможным определение данного биомаркера при проведении дифференциальной диагностики некоторых видов СпА.

**Заключение.** Аутоантитела IgA к антигену CD74 обладают клинико-патогенетической и диагностической значимостью при АС и нр-СпА, но не ассоциированы с риском развития ПсА. Определение содержания аутоантител IgA к антигену CD74 в совокупности с традиционными диагностическими подходами позволяет

использовать данный маркер в клинической практике для ранней и дифференциальной диагностики различных вариантов СпА, а также служит предпосылкой для разработки новых подходов к фармакотерапии данной группы заболеваний.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2 – 11, 15 – 22  
см. REFERENCES)

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(6): 657-60.
12. Александрова Е.Н., Новиков А.А. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2017; (55)1: 96-103.
13. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Иливанова Е.Л., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита. *Медицинская иммунология*. 2003; 5(5-6): 599-608.
14. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Иливанова Е.Л., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ревматоидном артрите. *Медицинская иммунология*. 2004; 6(1-2): 57-66.

## REFERENCES

1. Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaydukova I.Z., Godzenko A. A. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya*. 2015; 53(6):657-660. (in Russian)
2. El. Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern Med*. 2011; 22(6): 554-60.
3. Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A., Lui A., Ermann J., Gensler L.S. et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(2): 282-298.
4. Quaden D.H., De Winter L.M., Somers V. Detection of novel diagnostic antibodies in ankylosing spondylitis: An overview. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(8): 820-832.
5. Feldtkeller E., Khan M.A., van der Heijde D., van der Linden S., Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol.Int*. 2003; 23(2): 61-66.
6. Maksymowych W.P. An update on biomarker discovery and use in axial spondyloarthritis. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2017; 17(11): 965-74.

7. Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(26): 2563-74.
8. Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D., Listing J., Brandt J., Braun J. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6): 770-6.
9. Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R., Goldberg M., Henny J., Chiochia G. et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(4): 689-93.
10. Otsuka A., Morita M., Yamada H. Clinical characteristics of Japanese patients with axial spondyloarthritis, and short-term efficacy of adalimumab. *J. Orthop. Sci.* 2015; 20(6): 1070-7.
11. Omair M.A., AlDuraibi F.K., Bedaiwi M.K., Abdulaziz S., Husain W., El Dessougi M. et al. Prevalence of HLA-B27 in the general population and in patients with axial spondyloarthritis in Saudi Arabia. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36(7): 1537-43.
12. Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Laboratornye biomarkery ankirozirujushhego spondilita. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; (55)1: 96-103. (in Russian)
13. Masljanskij A.L., Lapin S.V., Ilivanova E.L., Mazurov V.I., Totoljan A.A. Antikeratinovye antitela i antiperinuklearnyj faktor javljajutsja markerom aggressivnogo techenija revmatoidnogo artrita. *Meditsinskaya immunologiya.* 2003; 5(5-6): 599-608. (in Russian)
14. Lapin S.V., Masljanskij A.L., Ilivanova E.L., Mazurov V.I., Totoljan A.A. Klinicheskoe znachenie antitel k ciklicheskomu citrullinirovanomu peptidu pri rannem revmatoidnom artrite. *Meditsinskaya immunologiya.* 2004; 6(1-2): 57-66. (in Russian)
15. Baerlecken N.T., Nothdorft S., Stummvoll G.H., Sieper J., Rudwaleit M., Reuter S. et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(6): 1211-4.
16. Baraliakos X., Baerlecken N., Witte T., Heldmann F., Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(6): 1079-82.
17. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27 (4): 361-8.
18. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2665-73.
19. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., Akkoc N., Brandt J., Chou C.T. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 70(1): 25-31.
20. Beswick E.J., Reyes V.E. CD74 in antigen presentation, inflammation, and cancers of the gastrointestinal tract. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(23): 2855-61.
21. Prajzlerová K., Grobelná K., Pavelka K., Šenolt L., Filková M. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15(6): 501-9.
22. Baerlecken N. T., Witte T. Methods and means for diagnosing spondyloarthritis using autoantibody markers. *Patent EP, № 2420834A1*; 2010.

Поступила 16.01.18  
Принята к печати 23.01.18

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.24-002.5-07:616.155.1

Рясенский Д.С., Асеев А.В., Эльгали А.И.

## СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 170100, Тверь, Россия

Обследовано 308 больных лекарственно-чувствительным (или с отсутствием сведений об устойчивости) туберкулёзом лёгких без распада лёгочной ткани с целью определения особенностей изменения состава и структурной организации моноцитарных мембран до лечения, а также на фоне приёма химиотерапевтических препаратов по 1 стандартному режиму. Были использованы данные клинико-рентгенологического обследования больных, бактериоскопии, молекулярно-генетического исследования, а также исследования фосфолипидного спектра мембран мононуклеаров периферической крови. Для определения отдельных классов фосфолипидов использовали тонкослойную проточную хроматографию. Определяли следующие фракции фосфолипидов: суммарные лизофосфолипиды, сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин. Для оценки структурно функционального состояния мононуклеаров периферической крови при туберкулёзе нами были использованы коэффициенты активности фосфолипаз и проницаемости мембран. Выявлено, что при туберкулёзной инфекции наблюдается изменение функциональной активности и перестройка мембран мононуклеаров периферической крови, выражающаяся в повышении процентного содержания фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина и снижении уровня сфингомиелина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина. У больных туберкулёзом до лечения наблюдается снижение коэффициента проницаемости мембран, а после проведения химиотерапии коэффициент проницаемости возвращается к норме. Противотуберкулёзная химиотерапия вызывает активацию фосфолипазы A2, что оказывает мембранодеструктивное воздействие на мононуклеары периферической крови и ведёт к дезорганизации их мембран, выражающейся в накоплении лизофосфолипидов при одновременном снижении процентного содержания фосфатидилсерина и фосфатидилхолина. Токсический эффект противотуберкулёзной химиотерапии не отражается на количестве моноцитов периферической крови, при этом происходит дезорганизация мембранных структур этих клеток и, вероятно, угнетение их функциональной активности.

Ключевые слова: туберкулез; фосфолипиды; мононуклеары; клеточный иммунитет; противотуберкулёзная химиотерапия.

Для корреспонденции: Рясенский Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии; e-mail: meddim3@mail.ru