

Нетоз при волчаночном нефрите

Т.М. Решетняк^{1,2}, К.С. Нурбаева^{1,2}, И.В. Пташник³, А.А. Кудряева³, А.А. Белогуров^{3,4}, А.М. Лила^{1,2},
Е.А. Насонов^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить уровень комплекса миелопероксидаза (МПО)-ДНК в крови у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и его связь с волчаночным нефритом (ВН).

Материалы и методы. В исследование включены 77 пациентов с СКВ – 30 с СКВ без антифосфолипидного синдрома, 47 с СКВ + антифосфолипидный синдром и 20 практически здоровых человек в качестве контрольной группы. Комплекс МПО-ДНК исследован в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови оказался достоверно выше у больных СКВ по сравнению со здоровым контролем ($p=0,001$). Среди пациентов с СКВ 30 (39%) имели повышенный уровень комплекса МПО-ДНК. Повышение уровня комплекса МПО-ДНК оказалось достоверно связано с ВН в анамнезе ($p=0,009$). Среди пациентов, включенных в исследование, 20 имели активный ВН, и вероятность наличия активного ВН у пациентов с повышенным уровнем комплекса МПО-ДНК оказалась выше, чем у пациентов без повышения концентрации комплекса МПО-ДНК: 12 (40%) из 30 против 8 (17%) из 47 ($\chi^2=5,029$; $p=0,034$). Обнаружена ассоциация между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и наличием протеинурии, гематурии, цилиндратурии, асептической лейкоцитурии. Выявлена прямая корреляция комплекса МПО-ДНК с индексом SLEDAI-R у пациентов с активным ВН ($r_s=0,497$; $p=0,026$).

Заключение. У 39% больных СКВ выявлены повышенные уровни комплекса МПО-ДНК. Эти пациенты чаще имели ВН в анамнезе и на момент включения в исследование. Корреляция между уровнем комплекса МПО-ДНК и активностью ВН согласно SLEDAI-R указывает на потенциальную роль комплекса МПО-ДНК в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, NETs, нетоз, комплекс МПО-ДНК

Для цитирования: Решетняк Т.М., Нурбаева К.С., Пташник И.В., Кудряева А.А., Белогуров А.А., Лила А.М., Насонов Е.А. Нетоз при волчаночном нефрите. Терапевтический архив. 2024;96(5):453–458. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202699

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

NETosis in lupus nephritis

Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Kamila S. Nurbaeva^{1,2}, Ivan V. Ptashnik³, Anna A. Kudriaeva³, Alexey A. Belogurov^{3,4},
Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,5}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the levels of MPO-DNA complex in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its association with the presence of lupus nephritis (LN).

Materials and methods. The study included 77 patients with SLE, of whom 30 had SLE without anti phospholipid syndrome (APS), 47 had SLE with APS, and 20 were healthy individuals serving as the control group. The MPO-DNA complex in the serum was investigated using ELISA.

Results. The levels of MPO-DNA complex in serum were significantly higher in patients with SLE compared to healthy controls ($p=0.001$). Among the patients with SLE, 30 (39%) had elevated levels of MPO-DNA complex. The presence of elevated MPO-DNA complex was significantly associated with the presence of a history of LN ($p=0.009$). Moreover, among the patients included in the study, 20 had active LN, and patients with elevated MPO-DNA complex levels were more likely to have active LN than patients without elevated MPO-DNA complex concentrations [12 (40%) of 30 vs 8 (17%) of 47, $\chi^2=5.029$; $p=0.034$]. An association was found between elevated levels of MPO-DNA complex and the presence of proteinuria, hematuria, cellular hematic/granular casts and aseptic leukocyturia. A direct correlation of MPO-DNA complex with SLEDAI-R was found in patients with active LN ($r_s=0.497$; $p=0.026$).

Conclusion. Elevated levels of MPO-DNA complex were detected in 39% of patients with SLE. These patients had a higher prevalence of LN in their medical history and at the time of inclusion in the study. The correlation between MPO-DNA complex levels and the activity of LN according to SLEDAI-R indicates the potential role of MPO-DNA complex as a biomarker for assessing the activity of renal damage in SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, NETs, NETosis, MPO-DNA complex

For citation: Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, Ptashnik IV, Kudriaeva AA, Belogurov AA, Lila AM, Nasonov EL. NETosis in lupus nephritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):453–458. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202699

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: reshetnyak.tatjana@yandex.ru

✉ Tatiana M. Reshetnyak. E-mail: reshetnyak.tatjana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся нарушением толерантности к широкому спектру компонентов клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей [1]. В структуре органных поражений при СКВ одним из наиболее частых, тяжелых и прогностически неблагоприятных проявлений является волчаночный нефрит (ВН) [2]. ВН – одна из наиболее частых причин смерти, а также важный предиктор последующей смертности при СКВ [3]. В настоящее время одним из потенциальных механизмов развития ВН является избыточный нетоз [4].

Нетоз – это процесс, при котором активированными нейтрофилами во внеклеточном пространстве формируются сетеподобные структуры – нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps – NETs), состоящие из деконденсированного хроматина, гистонов и гранулярных белков – миелопероксидазы (МПО), нейтрофильной эластазы и др. [5]. NETs служат «ловушкой», которая ограничивает распространение микроорганизмов и способствует их уничтожению [6]. Однако роль NETs не ограничивается противомикробной защитной функцией. Чрезмерное образование или нарушение клиренса NETs способствуют развитию и поддержанию многих хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и аутоиммунных [7]. Известно, что при СКВ NETs являются источниками аутоантигенов [8–10], компоненты NETs способны активировать иммуновоспалительные клетки [9, 10], систему комплемента [11], индуцировать синтез интерферона α [11–13], активировать систему свертывания крови и вызывать дисфункцию эндотелия и повреждение тканей [8, 14]. Несмотря на важность исследования ВН, лишь немногие работы сосредоточены на изучении связи между NETs и люпус-нефритом.

Нетоз можно оценить косвенно путем измерения маркеров – компонентов NETs, которые поступают в кровоток при образовании или разрушении NETs [15]. Комплекс МПО-ДНК – один из компонентов NETs, который может обнаруживаться в сыворотке или плазме крови с помощью иммуноферментного анализа [16]. В настоящее время

принято считать, что комплекс МПО-ДНК является более характерным маркером образования NETs, чем любой отдельный компонент, высвобождаемый в ходе нетоза, – свободно циркулирующие ДНК, МПО, нейтрофильная эластаза и другие компоненты [17].

Цель исследования – оценить уровень комплекса МПО-ДНК у пациентов с СКВ и его ассоциацию с ВН.

Материалы и методы

В исследование включены 77 пациентов с СКВ – 30 с СКВ без антифосфолипидного синдрома (АФС), 47 – с СКВ и АФС и 20 практически здоровых человек (контрольная группа). Все пациенты и здоровый контроль подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 23.12.2021).

Пациенты и здоровые доноры сопоставимы по полу [60 женщин (78%)/17 мужчин (22%) против 14 женщин (70%)/6 мужчин (30%) соответственно; $p=0,56$]. Пациенты с СКВ – старше здоровых доноров (38 лет [32; 46] против 32 лет [25; 39] соответственно; $p=0,016$).

Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1997 г. [18]. Общая характеристика пациентов с СКВ представлена в **табл. 1**.

Для оценки активности СКВ использовался индекс активности СКВ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K, 2000) [19]. Для оценки необратимых повреждений органов использовался индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics)/ACR [20]. ВН определялся согласно критериям ACR как персистирующая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут, и/или выявление >5 эритроцитов и/или >5 лейкоцитов либо цилиндров в поле зрения в общем анализе мочи при отсутствии инфекции мочевых путей, или как иммунокомплексный гломерулонефрит по данным биопсии почки [21]. Биопсия почки выполнялась при отсутствии противопоказаний и с согласия пациента. Результаты биопсии оценивались по классификации International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS, 2003) с определением морфологического

Информация об авторах / Information about the authors

Нурбаева Камила Сериковна – мл. науч. сотр. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», аспирант каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Пташник Иван Вадимович – инженер, сотр. лаб. белков гормональной регуляции ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Кудряева Анна Анатольевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. белков гормональной регуляции ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Белогуров Алексей Анатольевич – проф. РАН, д-р хим. наук, зам. дир. по науке, зав. лаб. белков гормональной регуляции ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», зав. каф. биологической химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Лиля Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Kamila S. Nurbaeva. ORCID: 0000-0001-6685-7670

Ivan V. Ptashnik. ORCID: 0000-0001-9975-1637

Anna A. Kudriaeva. ORCID: 0000-0003-1163-9929

Alexey A. Belogurov. ORCID: 0000-0002-2033-9621

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

Таблица 1. Клинико-лабораторные проявления СКВ за весь период заболевания по критериям ACR 1997 г. и проводимая терапия на момент включения

Table 1. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus during the entire period of the disease according to the ACR 1997 criteria and the current therapy at the time of inclusion

Параметры	Всего (n=77), абс. (%)
Эритема на лице	36 (46,8)
Дискоидная сыпь	2 (2,6)
Фотосенсибилизация	26 (33,8)
Язвы ротовой полости	18 (23,4)
Артриты	55 (71,4)
Серозит	44 (57,1)
Поражение почек	37 (48,1)
Неврологические проявления	11 (14,3)
Гематологические нарушения	55 (71,4)
Иммунологические нарушения	77 (100)
Повышение титров антинуклеарного фактора	77 (100)
SLEDAI-2K	6 [3; 13]
ИП SLICC/ACR	1 [0; 3]
Терапия*	72 (94)
Глюкокортикоиды	70 (91)
Гидроксихлорохин	59 (77)
БПВП	17 (22)
• ММФ	11
• ЦФ	4
• АЗА	2
ГИБП	13 (17)
• Ритуксимаб	12
• Белimumаб	1
Таргетный БПВП	
• Барицитиниб	1 (1,3)
Нелеченные	4 (5,2)

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ММФ – микофенолата мофетил, ЦФ – циклофосфамид, АЗА – азатиоприн, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; *проводимая терапия за последние 6 мес до момента забора крови.

класса нефрита [22]. Шкала почечного домена SLEDAI-2K (renal domain scores of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI-R) представляет собой сумму почечных пунктов шкалы SLEDAI-2K (диапазон 0–16). Если они присутствуют, каждый из четырех показателей SLEDAI-R получает 4 балла: протеинурия >0,5 г/сут, гематурия >5 эритроцитов в поле зрения, лейкоцитурия >5 лейкоцитов в поле зрения и клеточные цилиндры, максимально возможное количество баллов – 16 [19, 23].

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». До включения в исследование и в процессе наблюдения больным проводились стандартное кли-

ническое, лабораторное и инструментальное обследования, рекомендованные Ассоциацией ревматологов России.

Исследование комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови выполнено в ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» в лаборатории белков гормональной регуляции по методике, описанной нами ранее [24].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (IBM Corporation, USA). При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: медиана (*Me*), 25 и 75-й перцентили. Для описания распределения качественного признака рассчитывались его абсолютная и относительная (в %) частота встречаемости. Для анализа различия частот в 2 независимых группах объектов исследования использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), при наличии минимального предполагаемого числа меньше 10 применялся точный критерий Фишера. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью метода Спирмена. Референсные значения комплекса МПО-ДНК устанавливались на основании исследования образцов крови здоровых доноров с определением 5 и 95-го доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень комплекса МПО-ДНК оказался достоверно выше у больных СКВ по сравнению со здоровым контролем (0,076 оптическая плотность – OD₄₅₀ [0,049; 0,144] против 0,049 OD₄₅₀ [0,041; 0,060] соответственно; $p = 0,001$).

За повышенный уровень комплекса МПО-ДНК принимались значения комплекса МПО-ДНК выше 95 перцентилей здоровых доноров (>0,09335 OD₄₅₀); 30 (39%) пациентов из 77 больных СКВ имели повышенные уровни комплекса МПО-ДНК. Среди пациентов с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК ($n = 30$) преобладали пациенты с СКВ без АФС – 18 (60%) из 30 против 12 (40%) с СКВ с АФС из 30 ($p = 0,005$).

Тридцать семь больных СКВ имели ВН в анамнезе. Пациенты с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК достоверно чаще имели ВН в анамнезе по сравнению с пациентами без повышения комплекса МПО-ДНК: 20 (67%) из 30 больных против 17 (36%) из 47 соответственно ($\chi^2 = 6,823$; $p = 0,009$). Шансы наличия ВН в анамнезе среди пациентов с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК оказались в 3,53 раза выше, чем у пациентов без повышения комплекса МПО-ДНК (95% ДИ 1,35–9,26).

У 20 пациентов с СКВ отмечен активный ВН на момент включения в исследование. У пациентов с высоким уровнем комплекса МПО-ДНК достоверно чаще выявлялся активный ВН по сравнению с пациентами без повышения уровня комплекса МПО-ДНК: 12 (40%) из 30 против 8 (17%) из 47 ($\chi^2 = 5,029$; $p = 0,034$). Шансы наличия активного ВН среди пациентов с повышенными значениями комплекса МПО-ДНК оказались в 3,33 раза выше, чем у пациентов без повышенных уровней комплекса МПО-ДНК (95% ДИ 1,16–9,56).

Обнаружена ассоциация между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и наличием протеинурии, гематурии, цилиндрурии и асептической лейкоцитурии на момент включения (табл. 2).

Принимая во внимание связь всех почечных компонентов SLEDAI-2K с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК, оценена корреляционная связь уровня комплекса МПО-ДНК с суммарными почечными показателя-

Таблица 2. Ассоциация между повышением комплекса МПО-ДНК и нарушениями в общем анализе мочи у пациентов с СКВ**Table 2. Association between elevated MPO-DNA complex levels and abnormalities in urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus**

Параметр, абс. (%)		Комплекс МПО-ДНК (+), (n=30)	Комплекс МПО-ДНК (-), (n=47)	χ^2	ОШ	95% ДИ	p
Протеинурия	Есть	12 (40)	8 (17)	5,029	3,25	1,132–9,33	0,034*
	Нет	18 (60)	39 (83)				
Гематурия	Есть	9 (30)	5 (11)	4,615	3,6	1,071–12,1	0,039*
	Нет	21 (70)	42 (89)				
Цилиндрурия	Есть	9 (30)	4 (9)	6,026	4,61	1,27–16,71	0,026*
	Нет	21 (70)	43 (91)				
Лейкоцитурия (асептическая)	Есть	6 (20)	0	10,19	–	–	0,003*
	Нет	24 (80)	47 (100)				

Примечание. ОШ – отношение шансов; * $p < 0,05$.

ми в SLEDAI-2K (SLEDAI-R), который включал только почечные компоненты – протеинурию (4 балла), гематурию (4 балла), асептическую лейкоцитурию (4 балла) и цилиндрурию (4 балла).

Обнаружена прямая корреляция комплекса МПО-ДНК с SLEDAI-R у пациентов с активным ВН ($r_s = 0,497$; $p = 0,026$); **рис. 1.**

Повышение комплекса МПО-ДНК не коррелировало с нарушением азотовыделительной функции почек ($p > 0,05$).

У 10 (50%) из 20 больных активным ВН выполнена нефробиопсия на момент включения. Выявлены следующие классы ВН – у 2 больных – III класс, у 4 больных – IV класс и у 4 – V класс. Хотя медиана уровня комплекса МПО-ДНК оказалась выше у пациентов с ВН IV класса (0,2175 OD₄₅₀ [0,0902; 0,3748]) по сравнению с пациентами с III (0,0648 OD₄₅₀ [0,043; 0,0865]) и V классами (0,047 OD₄₅₀ [0,0417; 0,0745]), достоверных различий не обнаружено ($p = 0,103$), что вероятно, связано с малым числом больных.

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что у пациентов с СКВ уровень специфического маркера нетоза – комплекса МПО-ДНК – значительно выше, чем у здоровых людей. Важно отметить, что повышенные уровни комплекса МПО-ДНК наблюдались у значительной части пациентов с СКВ – 39% больных. Это позволяет предположить, что комплекс МПО-ДНК потенциально может служить полезным биомаркером для выявления пациентов с СКВ. Кроме того, исследование комплекса МПО-ДНК позволит выделить отдельную группу больных СКВ с повышенным нетозом. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые также выявили более высокий уровень комплекса МПО-ДНК у больных СКВ [25–29].

Одним из важных результатов этого исследования стало выявление связи между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и ВН как в анамнезе, так и на момент включения в исследование, что свидетельствует о вкладе нетоза в патогенез почечного поражения при СКВ. Это позволяет предположить, что комплекс МПО-ДНК может служить потенциальным индикатором поражения почек при СКВ.

Наши данные о связи нетоза и ВН согласуются с результатами других авторов. Так, А. Накким и соавт. [30] первыми обнаружили NETs в биоптатах почек больных ВН. Интересным открытием стало, что у этих пациентов отмечалось нарушение деградации NETs сывороткой крови.

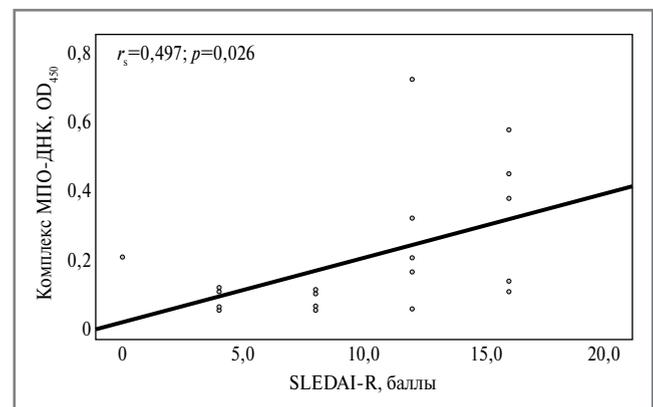


Рис. 1. Корреляция комплекса МПО-ДНК с SLEDAI-R у пациентов с активным ВН (n=20).

Fig. 1. Correlation of MPO-DNA complex with SLEDAI-R in patients with active lupus nephritis (n=20).

Другие исследователи также подтвердили [11, 31, 32], что NETs можно обнаружить в биоптатах почек больных люпус-нефритом, при этом процент NETs-позитивных гломерул может варьировать от 18 до 75% [32]. E. Villanueva и соавт. обнаружили [31], что процент гломерул, инфильтрированных NETs, выше у пациентов с ВН IV класса, чем у пациентов с ВН III класса, что указывает на потенциальную корреляцию между наличием NETs и тяжестью поражения почек. J. Leffler и соавт. [11] также выявили, что ВН IV класса достоверно чаще выявлялся в группе больных со сниженной деградацией NETs. Хотя нами не отмечена достоверная разница между уровнями комплекса МПО-ДНК в зависимости от класса ВН, мы обнаружили более высокую медиану комплекса МПО-ДНК у больных нефритом IV класса по сравнению с больными с III и V классами ВН. Отсутствие статистической значимости, вероятно, обусловлено малым числом больных с выполненной нефробиопсией.

Мы обнаружили ассоциацию между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и маркерами активности ВН, такими как протеинурия, гематурия, цилиндрурия и асептическая лейкоцитурия. Как и в нашем исследовании, J. Leffler и соавт. [33] обнаружили, что нетоз связан с изменением мочевого осадка при СКВ. В реальной клинической практике проведение биопсии почки не всегда возможно

даже при отсутствии у пациента противопоказаний. Шкала почечного домена SLEDAI-2K (SLEDAI-R) служит суррогатным маркером активности ВН, хотя и имеет ряд ограничений и уступает по информативности нефробиопсии [23]. Нами обнаружена корреляция между уровнем комплекса МПО-ДНК и активностью ВН согласно SLEDAI-R (см. рис. 1), что указывает на потенциальную роль комплекса МПО-ДНК в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ.

Связь маркеров нетоза с ВН изучена рядом авторов. В исследованиях М. Bruschi и соавт. [27] и С. Moore и соавт. [28] обнаружено, что у пациентов с СКВ уровни комплекса МПО-ДНК оказались значительно выше у пациентов с ВН по сравнению с пациентами без поражения почек. Однако в работе N. Hanata и соавт. [29] не выявлена связь между высоким уровнем комплекса МПО-ДНК и поражением почек при СКВ. Авторы предположили, что полученные результаты связаны с особенностями изученной ими когорты – большинство пациентов имели «воспалительный» фенотип СКВ с лихорадкой, серозитом, артритом, миозитом и реже – ВН. Действительно, противоречивость результатов исследований, касающихся ассоциации между NETs и ВН, могут обуславливаться различиями в изучаемой популяции пациентов с СКВ – гетерогенностью клинической симптоматики, разной продолжительностью заболевания, уровнем активности и проводимой терапии. Кроме того, отсутствие стандартизации в измерении маркеров нетоза и общепринятого «золотого стандарта» затрудняет интерпретацию результатов исследований.

Заключение

У 39% больных СКВ выявлены повышенные уровни комплекса МПО-ДНК. Эти пациенты чаще имели ВН в анамнезе и на момент включения в исследование. Корреляция между уровнем комплекса МПО-ДНК и активностью ВН согласно SLEDAI-R указывает на потенциальную роль комплекса МПО-ДНК в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 23.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Protocol №25, 23.12.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы №122040400024-07.

Funding source. The article was prepared within the framework of the scientific topic No. 122040400024-07.

Список сокращений

АФС – антифосфолипидный синдром
ВН – волчаночный нефрит
ДИ – доверительный интервал
МПО – миелопероксидаза
СКВ – системная красная волчанка
ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

OD – оптическая плотность
NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки
SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки
SLEDAI-R – шкала почечного домена индекса активности системной красной волчанки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-74 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, et al. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95:365-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202246
2. Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A Review of Lupus Nephritis. *J Applied Lab Med*. 2022;7(6):1450-67. DOI:10.1093/jalm/jfac036
3. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62. DOI:10.1093/rheumatology/kev311
4. Juha M, Molnár A, Jakus Z, et al. NETosis: an emerging therapeutic target in renal diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1253667. DOI:10.3389/fimmu.2023.1253667
5. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry*. 2020;85:1178-90. DOI:10.1134/S0006297920100065
6. Schultz BM, Acevedo OA, Kalergis AM, et al. Role of Extracellular Trap Release during Bacterial and Viral Infection. *Front Microbiol*. 2022;13:798853. DOI:10.3389/fmicb.2022.798853
7. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Решетняк Т.М., и др. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-30 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-53 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-513-530
8. Wang M, Ishikawa T, Lai Y, et al. Diverse Roles of NETosis in the Pathogenesis of Lupus. *Front Immunol*. 2022;13:895216. DOI:10.3389/fimmu.2022.895216

9. Chen SY, Wang CT, Chen CY, et al. Galectin-3 Mediates NETosis and Acts as an Autoantigen in Systemic Lupus Erythematosus-Associated Diffuse Alveolar Haemorrhage. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9493. DOI:10.3390/ijms24119493
10. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, et al. Netting Neutrophils Activate Autoreactive B Cells in Lupus. *J Immunol.* 2018;200:3364-71. DOI:10.4049/jimmunol.1700778
11. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil Extracellular Traps That Are Not Degraded in Systemic Lupus Erythematosus Activate Complement Exacerbating the Disease. *J Immunol.* 2012;188:3522-31. DOI:10.4049/jimmunol.1102404
12. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils Activate Plasmacytoid Dendritic Cells by Releasing Self-DNA-Peptide Complexes in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3:73ra19. DOI:10.1126/scitranslmed.3001180
13. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting Neutrophils Are Major Inducers of Type I IFN Production in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3:73ra20. DOI:10.1126/scitranslmed.3001201
14. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13581. DOI:10.3390/ijms241713581
15. Masuda S, Nakazawa D, Shida H, et al. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta.* 2016;459:89-93. DOI:10.1016/j.cca.2016.05.029
16. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-5. DOI:10.1038/nm.1959
17. Wang W, Peng W, Ning X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(2):415-21. DOI:10.1111/1756-185X.13226
18. Hochberg MC. 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
19. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
20. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9. DOI:10.1002/art.1780390303
21. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(11):857-60. DOI:10.1191/0961203304lu2023oa
22. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
23. Mina R, Abulaban K, Klein-Gitelman MS, et al. Validation of the Lupus Nephritis Clinical Indices in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(2):195-202. DOI:10.1002/acr.22651
24. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, et al. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9210. DOI:10.3390/ijms24119210
25. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med.* 2016;22:146-53. DOI:10.1038/nm.4027
26. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis.* 2019;78:238-48. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213181
27. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Rheumatol.* 2020;47:377-86. DOI:10.3899/jrheum.181232
28. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps Regarding Patients at Risk of Increased Disease Activity and Cardiovascular Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2020;47:1652-60. DOI:10.3899/jrheum.190875
29. Hanata N, Ota M, Tsuchida Y, et al. Serum extracellular traps associate with the activation of myeloid cells in SLE patients with the low level of anti-DNA antibodies. *Sci Rep.* 2022;12:18397. DOI:10.1038/s41598-022-23076-1
30. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:9813-8. DOI:10.1073/pnas.0909927107
31. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting Neutrophils Induce Endothelial Damage, Infiltrate Tissues, and Expose Immunostimulatory Molecules in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2011;187:538-52. DOI:10.4049/jimmunol.1100450
32. Pieterse E, Rother N, Garsen M, et al. Neutrophil Extracellular Traps Drive Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1371-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.309002
33. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R84. DOI:10.1186/ar4264

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU