

Терапевтический потенциал плазмафереза при красной волчанке: биомаркеры и динамика

Э.С. Михеева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8934-3197>, eleonora3001@mail.ru

А.С. Чех², <https://orcid.org/0009-0009-8985-3387>, cheh.a@bk.ru

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

И.М. Корсунская^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 30

Резюме

Введение. Красная волчанка (КВ) представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют провоспалительные цитокины. Несмотря на значительное количество исследований, особенности цитокинового профиля при кожной форме КВ (ККВ), а также его изменения в ответ на плазмаферез остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить уровни IL-17A, IL-31, IL-13 и IL-10 у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной (СКВ) формами КВ, а также их динамику после мембранного плазмафереза.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов (21 – с ДКВ, 9 – с СКВ), проходивших лечение в МНПЦДК ДЗМ. Уровни цитокинов определялись до начала лечения, после первой процедуры плазмафереза и через 14 дней. Результаты сопоставлялись с референсными значениями.

Результаты. У пациентов с ДКВ исходно выявлено повышение IL-17A и IL-31. После первой процедуры отмечено снижение уровня IL-17A и IL-13 при резком увеличении IL-31. Через 14 дней сохранялось снижение IL-17A и IL-10, IL-13 восстановился до исходного уровня, IL-31 оставался повышенным. При СКВ отмечалось умеренное снижение IL-17A и повышение IL-13 и IL-10. Через 14 дней IL-17A и IL-10 снижались, IL-13 демонстрировал выраженные колебания, а IL-31 оставался стабильным в обоих случаях.

Выводы. Плазмаферез оказывает модулирующее влияние на уровни цитокинов у пациентов с КВ. IL-31 и IL-10 могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры активности и системного прогрессирования. Полученные данные подтверждают целесообразность включения плазмафереза в терапию резистентных форм КВ.

Ключевые слова: красная волчанка, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, кожная форма волчанки, IL-17A, IL-31, IL-13, IL-10, плазмаферез, цитокины, аутоиммунные заболевания

Для цитирования: Михеева ЭС, Чех АС, Жукова ОВ, Корсунская ИМ. Терапевтический потенциал плазмафереза при красной волчанке: биомаркеры и динамика. *Медицинский совет.* 2025;19(14):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2025-372>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of plasmapheresis in lupus erythematosus: Biomarkers and follow-up control

Eleonora S. Mikheeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8934-3197>, eleonora3001@mail.ru

Alexander S. Cheh², <https://orcid.org/0009-0009-8985-3387>, cheh.a@bk.ru

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Introduction. Lupus erythematosus (LE) is a heterogeneous autoimmune disease, and pro-inflammatory cytokines play important roles in its pathogenesis. Despite numerous studies, the features of the cytokine profile in cutaneous LE (CLE), as well as its changes in response to plasmapheresis, remain unclear.

Aim. To assess the levels of IL-17A, IL-31, IL-13 and IL-10 in patients with discoid (DLE) and systemic (SLE) LE, as well as changes in their levels at different time points after membrane plasmapheresis.

Materials and methods. The study included 30 patients (21 with DLE, 9 with SLE), who were treated at the Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cardiology of the Moscow Health Department. Cytokine levels

were assessed before treatment, after the first plasmapheresis procedure, and at 14 days. The results were compared with reference values.

Results. Patients with DLE showed elevated levels of IL-17A and IL-31 at baseline. After the first procedure, a decrease in IL-17A and IL-13 with a sharp increase in IL-31 were observed. At 14 days, IL-17A and IL-10 levels continued to decrease, IL-13 levels recovered to baseline, and IL-31 levels remained elevated. In patients with SLE, a moderate decrease in IL-17A and an increase in IL-13 and IL-10 were observed. At 14 days, IL-17A and IL-10 levels decreased, IL-13 levels demonstrated significant fluctuations, and IL-31 levels remained stable in both cases.

Conclusions. Plasmapheresis has been shown to have a modulating effect on cytokine levels in patients with LE. IL-31 and IL-10 can be considered potential biomarkers of disease activity and systemic progression. The data obtained support the feasibility of plasmapheresis in the therapy of resistant forms of LE.

Keywords: lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, cutaneous form of lupus, IL-17A, IL-31, IL-13, IL-10, plasmapheresis, cytokines, autoimmune diseases

For citation: Mikheeva ES, Cheh AS, Zhukova OV, Korsunskaya IM. Therapeutic potential of plasmapheresis in lupus erythematosus: Biomarkers and follow-up control. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-372>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Красная волчанка (КВ) – это хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого варьируют в зависимости от степени и характера вовлечения внутренних органов и систем. Выделяют несколько подтипов КВ, включая неонатальную волчанку, лекарственно-индуцированную форму, системную красную волчанку (СКВ) и кожную форму красной волчанки (ККВ) [1]. При системной красной волчанке (СКВ) кожные проявления регистрируются у 70–85% пациентов в течение заболевания и могут служить первым клиническим симптомом примерно в 25% случаев [2, 3]. Выявление достоверных биомаркеров активности и риска обострений остается одной из ключевых нерешенных задач, особенно в контексте кожной формы красной волчанки (ККВ).

На сегодняшний день установлено, что патогенез как системной, так и кожной форм красной волчанки (СКВ и ККВ) включает множественные нарушения как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Ключевыми звеньями считаются активация плазматоидных дендритных клеток (pDC), гиперпродукция интерферонов I типа, дисрегуляция T- и B-лимфоцитов, а также формирование аутоантител к ядерным антигенам и двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) [4–6]. Традиционно для оценки активности СКВ применяются показатели уровня комплемента (C3, C4) и титры антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), однако в последнее время все большее внимание уделяется анализу цитокинового профиля. Было установлено, что концентрации таких цитокинов, как IL-6, IL-10, IL-17A, интерферон-индуцируемых хемокинов (CXCL10, CCL2 и CCL19), а также и IFN- α , тесно связаны с индексом активности заболевания (SLEDAI), частотой обострений и степенью органного поражения [2, 6–10].

Интерлейкины (IL) – это группа цитокинов, синтезируемых не только лейкоцитами, но и другими клетками организма. На сегодняшний день описано более 40 различных интерлейкинов, обладающих разнообразными биологическими функциями. Они регулируют ключевые процессы иммунного ответа: активацию, пролиферацию,

дифференцировку и миграцию иммунокомпетентных клеток. Интерлейкины обладают как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами, взаимодействуют с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней и действуют преимущественно в рамках паракринной и аутокринной регуляции. Благодаря своей биологической активности интерлейкины активно применяются в экспериментальных моделях для изучения механизмов воспаления и иммунных нарушений [11, 12].

Так, IL-6 и IL-10 достоверно повышены при активных формах СКВ и ассоциированы с титрами анти-dsDNA и снижением уровней комплемента (C3, C4), а IL-17A играет значимую роль в активации Th17-ответа, в т. ч. при поражении суставов [13]. IL-13 также вовлечен в воспалительный каскад при СКВ, особенно при нарушении регуляции CD8⁺ T-клеток и активации STAT6-GATA-3-системы [14]. Несмотря на наличие значительного количества публикаций, посвященных изучению цитокинового профиля при системной красной волчанке, в литературе по-прежнему недостаточно данных об уровнях и патофизиологическом значении таких интерлейкинов, как IL-31, IL-13, IL-17A и IL-10, особенно в контексте кожной формы заболевания (ККВ). Интерлейкин-10 (IL-10) – плейотропный цитокин с выраженной иммунорегуляторной функцией, играющий двойственную роль в патогенезе системной и кожной форм красной волчанки (СКВ и ККВ). Он синтезируется преимущественно Th2-лимфоцитами, регуляторными T-клетками, B-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [15].

IL-10 подавляет антигенпрезентирующую функцию клеток, ингибирует активацию Th1-клеток и снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , а также факторов роста G-CSF и GM-CSF [16–18]. Его иммуномодулирующий эффект реализуется через ингибирование продукции провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии молекул MHC II и ко-стимулирующих рецепторов, а также подавление активации и пролиферации T-лимфоцитов [15]. Несмотря на противовоспалительные свойства, IL-10 также усиливает гуморальный иммунный ответ, стимулируя дифференцировку B-клеток в плазматические клетки и продукцию

аутоантител. Он является ключевым медиатором экстрафолликулярного ответа, поддерживающего образование аутоиммунных плазмобластов вне герминативных центров, что является характерной особенностью патогенеза СКВ. Повышенные уровни IL-10 в сыворотке были обнаружены у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой и положительно коррелировали с активностью заболевания, уровнем СРБ, фибриногеном, СОЭ, а также с титрами антител к SS-A/Ro [16].

В исследовании W. Quan et al. 2021 г. также показано, что IL-10 достоверно повышен у детей с активной и неактивной формами СКВ, причем более высокие уровни IL-10 характерны для активной фазы болезни. Уровень IL-10 положительно коррелировал с индексом активности заболевания SLEDAI-2K [19]. Подобные данные получены и в работе L. Perray et al. 2025 г.: уровень IL-10 был выше у пациентов с кожной формой волчанки, ассоциированной с СКВ, по сравнению с пациентами с изолированной ККВ и здоровыми добровольцами [2]. Дополнительные данные показывают, что IL-10 может изменяться под влиянием внешних факторов: после восьминедельной аэробной и анаэробной тренировки уровень IL-10 достоверно увеличивался в контрольной группе [20].

Интерлейкин-31 (IL-31) представляет собой цитокин из семейства IL-6, преимущественно продуцируется Th2-лимфоцитами. Он участвует в патогенезе различных воспалительных и фибротических заболеваний, в т. ч. через активацию Th2-ответа. Его сигнальный путь реализуется через гетеродимерный рецептор, состоящий из рецептора IL-31A (IL-31RA) и рецептора онкостатина М (OSMR), которые экспрессируются на дермальных фибробластах, макрофагах и других клетках. Сигнальная активация осуществляется через активатор фактора транскрипции 3 (STAT3), митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и другие пути, что приводит к продукции коллагена и провоспалительных медиаторов [21–23]. IL-31RA экспрессируется на сенсорных нейронах и кератиноцитах, обеспечивая плейотропный характер действия цитокина [24].

В клинических и экспериментальных моделях системной склеродермии (СС) выявлено достоверное повышение уровня IL-31 в сыворотке крови. Повышенные уровни IL-31 положительно коррелировали с показателями фиброза кожи и легких, высоким показателем общей толщины кожи по модифицированному показателю Rodnan skin score (MRSS) и концентрацией Th2-ассоциированных цитокинов: IL-4, IL-6 и IL-13 [21, 25, 26]. IL-31 индуцировал продукцию коллагена I и экспрессию провоспалительных цитокинов в фибробластах кожи, включая IL-6, IL-33 и CCL2, преимущественно через активацию сигнального пути STAT3 и взаимодействие с рецептором IL-31RA [21]. В исследовании B. Yaseen et al. 2020 г. показано, что IL-31 индуцирует у фибробластов фенотип, способствующий миграции и продукции коллагена, а также подавляет ангиогенез и восстановление сосудистой сети, усиливая тем самым фиброзные изменения [27]. Интерлейкин-13 (IL-13) – это цитокин, преимущественно продуцируемый Th2-лимфоцитами, а также NK-клетками, базофилами,

тучными клетками и эозинофилами. Он играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов, формировании фиброза, активации эозинофилов, выживании тучных клеток, а также индуцирует выработку IgE. Биологическое действие IL-13 реализуется через связывание с рецепторами IL-13R α 1 и IL-13R α 2 [12].

Повышенная экспрессия IL-13 ассоциируется с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, включая системную красную волчанку (СКВ). Согласно данным L.A. Damiani et al. 2023 г., уровень IL-13 в плазме пациентов с СКВ был достоверно выше, чем у здоровых лиц и пациентов с остеоартритом. Кроме того, IL-13 повышался параллельно с уровнем таких провоспалительных цитокинов, как TNF, IL-6, IFN- α , IL-4, и IL-5 [28]. IL-13 также обладает выраженными фиброгенными свойствами. В исследовании A. Kuzumi et al. 2021 г., посвященном системной склеродермии, отмечено, что IL-13 способствует активации дермальных фибробластов и индуцирует синтез коллагена, тем самым способствуя формированию кожного фиброза [21].

Интерлейкин-17A (IL-17A) – ключевой провоспалительный цитокин семейства IL-17, синтезируемый преимущественно Th17-клетками, а также другими популяциями иммунной системы, включая $\gamma\delta$ T-клетки, CD8⁺ T-лимфоциты и нейтрофилы [12]. В последние годы выявлена значимая роль IL-17A в патогенезе различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз и другие заболевания. Повышенные уровни IL-17A обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с СКВ [29].

Также следует подчеркнуть, что у пациентов, перенесших COVID-19, выявляется повышенная экспрессия IL-17A. В связи с этим блокада сигнального пути IL-17A рассматривается как потенциальная стратегия лечения пациентов с COVID-19 [30]. В частности, H.C. Chuang et al. 2024 г. продемонстрировали, что гиперэкспрессия псевдогена UHRF1P в T-лимфоцитах пациентов с СКВ стабилизирует киназу MAP4K3 (GLK), что приводит к усиленной продукции IL-17A и активации Th17-ответа. Блокада MAP4K3 в модели трансгенных мышей устраняла IL-17A-зависимую воспалительную реакцию [31]. IL-17A также ассоциирован с нарушением регуляторного баланса между Th17- и регуляторными T-клетками (Treg): гиперэкспрессия GLK подавляет развитие регуляторных T-клеток и способствует доминированию Th17-фенотипа, усиливая аутоиммунное воспаление [31]. Дополнительные данные представлены в работе N. Sippl et al. 2021 г., где показано, что при волчаночном артрите в синовиальной жидкости значительно повышены уровни IL-17A и IL-6. Популяции CD4⁺CCR6⁺ T-клеток, соответствующие Th17-клеткам, продуцировали IL-17A и IFN- γ *in vitro*, что подтверждает их участие в воспалении [13]. В исследовании S. Hashemi et al. 2022 г. было показано, что у пациентов с СКВ, проходивших восьминедельную программу аэробных и анаэробных тренировок, уровень IL-17A снизился без существенных различий между группами вмешательства и контроля [20].

На фоне ограниченной эффективности стандартных иммуносупрессивных схем при тяжелых формах СКВ, особенно сопровождающихся органными поражениями, все больше внимания уделяется эфферентным методам лечения, в частности плазмаферезу. Плазмаферез – один из видов эфферентной терапии, направленной на удаление из организма плазмы и содержащихся в ней патогенных веществ, включая иммунные комплексы, аутоантитела, провоспалительные цитокины и многие другие медиаторы воспаления, с последующей инфузией плазмозамещающих растворов [32].

В современной клинической практике применяется несколько вариантов плазмафереза. Существенным преимуществом обладает мембранный (фильтрационный) плазмаферез, принцип которого основан на фильтрации крови в специальных плазмофильтрах [32, 33]. Технология мембранных плазмофильтров позволяет удалять в т. ч. и такие высокомолекулярные соединения, как интерлейкины (молекулярная масса цитокинов обычно варьируется от нескольких килодальтонов до сотен килодальтонов), которые почки самостоятельно элиминировать не в состоянии, и их механическое выведение из организма доступно только с помощью плазмафереза [34, 35]. Для полноценной санации внутренней среды обычно требуется 4 сеанса плазмафереза, за которые удаляется в общей сложности 1–1,5 объема циркулирующей плазмы. Наиболее приемлемой с патогенетической точки зрения является методика проведения сеансов плазмафереза с интервалами между процедурами от 2 до 7 дней [36].

Согласно исследованию T. Saito et al. 2024 г., фильтрационный плазмаферез (ПФ) у пациентов с СКВ достоверно снижает биодоступность интерферонов I типа (IFN-I) и активность индуцирования IFN-I, что реализуется преимущественно через подавление сигнального пути STING (Stimulator of interferon genes; белок-стимулятор генов интерферона) вследствие удаления плазменной двухцепочечной ДНК – ключевого триггера активации врожденного иммунного ответа [37]. Эффективность ПФ была также продемонстрирована при лечении тяжелых форм волчаночного нефрита. В исследовании X. Lin et al. 2024 г. пациенты с тяжелым волчаночным нефритом, получавшие ПФ в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии, демонстрировали значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), аутоантител (анти-dsDNA), СОЭ и индекса активности заболевания (SLEDAI), а также улучшение функций почек и уровня комплемента C3/C4 [38].

Подобные данные подтверждаются и другими исследованиями, где было показано, что применение ПФ в сочетании с гормональной и иммунодепрессивной терапией может способствовать стабилизации клинического состояния, уменьшению активности заболевания и снижению уровня воспалительных медиаторов у пациентов с СКВ и его тяжелыми проявлениями, включая нейропсихиатрические формы [39], а также случаи вовлечения сердечно-сосудистой системы у новорожденных с неонатальной формой волчанки [40].

Целью настоящего исследования является оценка уровней IL-17A, IL-31, IL-13 и IL-10 у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной (СКВ) формами КВ, а также анализ их динамики после проведения процедуры мембранного плазмафереза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование, направленное на оценку динамики сывороточных уровней провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ) в ответ на плазмаферез, как потенциальный подход к таргетной иммуномодуляции.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом дискоидной или системной красной волчанки (в соответствии с критериями EULAR/ACR 2019), направленные на проведение плазмафереза по клиническим показаниям (в т. ч. наличие активного кожного процесса, высокий уровень циркулирующих аутоантител, системные проявления).

Всего в исследование вошли 30 пациентов, из них 21 – с ДКВ и 9 – с СКВ, проходивших лечение в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦДК ДЗМ).

Всем пациентам выполнялась одна процедура мембранного плазмафереза по одноигольной методике на аппарате «ГЕМОС», с использованием плазмофильтра «Гемос-ПФС». Объем эксфузии плазмы рассчитывался индивидуально на основании стандартных формул (в среднем за один сеанс удалялась 1/3 объема циркулирующей плазмы), с плазмозамещающей целью применялся 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Продолжительность процедуры у большинства пациентов не превышала 90 мин.

Динамическое наблюдение проводилось в течение 14 дней.

Определение уровней цитокинов

Уровни цитокинов IL-17A, IL-31, IL-13 и IL-10 определялись в сыворотке крови до начала плазмафереза (исходный уровень), через 24 ч после первой процедуры и на 14-й день наблюдения. Для количественного определения использовали твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) с использованием коммерчески доступных наборов, в соответствии с инструкциями производителя. Анализы проводились в условиях сертифицированной лаборатории.

Данные представлены в виде средних значений (М) и процентных изменений по отношению к исходному уровню.

Пробы крови для исследования содержания IL брали утром натощак из локтевой вены, забор материала осуществлялся в стерильные пробирки с активатором свертывания. После образования сгустка получали сыворотку крови обычным методом. Исследование было проведено на реактивах ELISA (Immunotech, Франция), а также с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Вид измерений – фотометрия, метод двухволновой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с дискоидной кожной волчанкой (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ) были проанализированы сывороточные уровни провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов (IL-17A, IL-31, IL-13, IL-10) до проведения плазмафереза, после первой процедуры и в динамике через 14 дней. Полученные данные сопоставлялись с установленными референсными значениями: для IL-17A – 7,945–10,91 пг/мл, IL-31 – 31,3–74,3 пг/мл, IL-13 – 0–44,4 пг/мл, IL-10 – 0–31 пг/мл.

Исходные значения цитокинов

Как представлено в *табл. 1*, у пациентов обеих групп до начала плазмафереза были зафиксированы отклонения от референсных значений. Уровень IL-17A у пациентов с ДКВ составил в среднем 58,72 пг/мл, тогда как у пациентов с СКВ – 108,47 пг/мл, что существенно превышает норму. Уровни IL-31 также были повышены в обеих группах: при ДКВ – 101,6 пг/мл, а при СКВ – 316,73 пг/мл. IL-13 находился в пределах нормы, при этом у пациентов с ДКВ его уровень был значительно выше – 12,7 пг/мл, чем при СКВ, – 3,7 пг/мл. IL-10 сохранялся в пределах референсных значений у обеих групп, однако при ДКВ его уровень был выше – 16,7 пг/мл, чем при СКВ, – 13,47, как и в случае IL-13.

Динамика изменений цитокинов после плазмафереза

После первой процедуры плазмафереза наблюдалось снижение уровней IL-17A, IL-13 и IL-10 у пациентов с ДКВ на 66,49%, 72,44% и 25,75% соответственно, тогда как у пациентов с СКВ IL-17A снизился на 20,95%, уровень IL-13, напротив, увеличился более чем в 3 раза, – на 308,11%, а IL-10 повысился на 32,07%. Уровни IL-31 значительно возросли у пациентов с ДКВ, продемонстрировав прирост на 1028,94% от исходного уровня, и незначительно – у пациентов с СКВ – на 2,71%.

Через 14 дней от начала лечения у пациентов с ДКВ сохранялось снижение уровней IL-17A и IL-10 – на 10,59% и 5,39% соответственно относительно исходного уровня. IL-13 восстановился до начальных значений, в то время как IL-31 демонстрировал тенденцию к росту и составлял прирост на 615,85% от исходного. У пациентов с СКВ уровень IL-17A снизился на 13,29% от начального уровня, IL-13 резко снизился по сравнению со

значениями после первой процедуры и исходным уровнем на 8,11%, IL-31 стабилизировался, составляя прирост на 0,44%, тогда как IL-10 значительно снизился – на 73,27% (*табл. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют выраженные изменения цитокинового профиля у пациентов с дискоидной (ДКВ) и системной красной волчанкой (СКВ) в ответ на терапию плазмаферезом. Характер и степень изменений варьировали в зависимости от формы заболевания и этапа наблюдения.

Уровень IL-17A, основного эффекторного цитокина Th17-оси, был исходно повышен у большинства пациентов, особенно в группе с СКВ. У пациентов с ДКВ уже после первой процедуры плазмафереза наблюдалось значительное снижение уровня IL-17A на 66,49% с последующим частичным восстановлением через 14 дней: сохранялось снижение показателей на 10,59% от исходного уровня, что может указывать на эффективность метода в прерывании Th17-опосредованного воспаления при кожной форме заболевания. В группе с СКВ динамика IL-17A была менее выраженной, снижение составило 20,95% после первой процедуры и 13,29% – через 14 дней. Это, вероятно, отражает системный источник продукции IL-17A и более устойчивую активацию Th17-клеток, характерную для органных форм волчанки [13, 31].

Профиль IL-31 также оказался чувствительным к вмешательству. У пациентов с ДКВ уровень IL-31 резко возрос после первой процедуры на 1028,94% и оставался на высоком уровне через 14 дней – 615,85%. У пациентов с СКВ изменения IL-31 были минимальными, не превышая 3% на обоих этапах наблюдения. Учитывая известную роль IL-31 как медиатора зуда, фиброзных изменений и маркера Th2-ответа, его подъем при ДКВ можно интерпретировать как реактивацию эпителиальных и сенсорных структур кожи на фоне временного цитокинового дисбаланса, более выраженную при кожной форме волчанки, что ранее отмечалось при склеродермии и дерматомиозите [21, 24]. Это позволяет рассматривать IL-31 как потенциальный маркер кожной активности или реактивации.

Уровень IL-13, цитокина Th2-ответа и потенциального фиброгенного медиатора, у пациентов с ДКВ после резкого снижения на 72,44% уже через 14 дней

- **Таблица 1.** Исходные значения цитокинов у пациентов с дискоидной и системной формами красной волчанки
- **Table 1.** Baseline cytokine values in patients with discoid and systemic lupus erythematosus

Цитокин	Референсные значения (пг/мл)	Количество пациентов (ДКВ)	Средний уровень до процедуры (ДКВ) (пг/мл)	Количество пациентов (СКВ)	Средний уровень до процедуры (СКВ) (пг/мл)
IL-17A	7,945–10,91	21	58,72	9	108,47
IL-31	31,3–74,3	21	101,6	9	316,73
IL-13	0–44,4	21	12,7	9	3,7
IL-10	0–31	21	16,7	9	13,47

Примечание. Уровни цитокинов выражены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). ДКВ – дискоидная красная волчанка; СКВ – системная красная волчанка.

● **Таблица 2.** Динамика уровней цитокинов после лечения
 ● **Table 2.** Changes in cytokine levels after treatment

Цитокин	Форма КВ	До лечения (пг/мл)	После 1 процедуры (пг/мл)	Через 14 дней (пг/мл)	Изм. после 1 процедуры (%)	Изм. через 14 дней (%)
IL-17A	Дискоидная	58,72	19,68	52,5	↓ 66,49%	↓ 10,59%
	СКВ	108,47	85,75	94,05	↓ 20,95%	↓ 13,29%
IL-31	Дискоидная	101,6	1147	727,3	↑ 1028,94%	↑ 615,85%
	СКВ	316,73	325,32	318,13	↑ 2,71%	↑ 0,44%
IL-13	Дискоидная	12,7	3,5	12,7	↓ 72,44%	↓ 0,0%
	СКВ	3,7	15,1	3,4	↑ 308,11%	↓ 8,11%
IL-10	Дискоидная	16,7	12,4	15,8	↓ 25,75%	↓ 5,39%
	СКВ	13,47	17,79	3,6	↑ 32,07%	↓ 73,27%

Примечание. Уровни цитокинов выражены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). КВ – красная волчанка; СКВ – системная красная волчанка

демонстрировал восстановление показателей до исходного значения. При СКВ концентрация IL-13 значительно увеличилась – на 308,11%, а через 14 дней наблюдалось резкое снижение показателей ниже исходного уровня – на 8,11%. Эти особенности могут отражать дифференциальное вовлечение Th2-оси в зависимости от формы заболевания.

Динамика IL-10 продемонстрировала двойственные изменения. При ДКВ уровень IL-10 снижался на протяжении всего периода наблюдения на 25,75% и 5,39%, тогда как при СКВ наблюдался кратковременный рост после первой процедуры – 32,07% и последующее резкое снижение на 73,27% через 14 дней. Интересно, что абсолютные значения IL-10 при ДКВ были изначально выше, чем при СКВ, несмотря на соответствие нормативным значениям. Это может иметь диагностическое значение и указывать на более выраженную В-клеточную активацию с доминированием внецентрового (экстрафолликулярного) ответа при кожной форме заболевания. Учитывая роль IL-10 как ключевого медиатора гуморального иммунитета и регулятора продукции аутоантител, различия в его уровнях могут рассматриваться как прогностический маркер перехода ККВ в системную форму [15, 16].

Принципиально важно отметить, что уже после выполнения одной сессии плазмафереза регистрируются значимые изменения цитокинового профиля, однако в ряде случаев, особенно при СКВ, эффект носит кратковременный характер. Это указывает на важность проведения нескольких процедур для достижения устойчивого клинического и иммунологического ответа. Возврат или частичное восстановление исходных уровней ряда

цитокинов (например, IL-13 и IL-17A) через 14 дней после первой процедуры подтверждает необходимость в многоэтапной коррекции системного воспаления, в т. ч. с применением программного плазмафереза (plasma-pheresis intermittent).

ВЫВОДЫ

Несмотря на очевидное положительное влияние плазмафереза на воспалительный профиль, данный метод не входит в перечень стандартных схем терапии красной волчанки. Результаты настоящей работы подтверждают необходимость пересмотра существующих рекомендаций и рассмотрения включения плазмафереза в схему комплексной терапии как перспективного вспомогательного метода, особенно в лечении тяжелых или рефрактерных форм кожной и системной волчанки. Также важно подчеркнуть, что плазмаферез представляется простым, безопасным и доступным для применения не только в крупных специализированных центрах, но и в малобюджетных медицинских организациях любой формы собственности.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают перспективность плазмафереза как иммунокорректирующего вмешательства при КВ, способного снижать активность ключевых провоспалительных цитокинов, стабилизировать гуморальный ответ и, вероятно, снижать риск системной трансформации кожной формы волчанки.



Поступила / Received 19.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2025

Принята в печать / Accepted 23.08.2025

Список литературы / References

- Abdelmalik B, Svoboda S, Gurnani P, Motaparathi K. Successful treatment of recalcitrant cutaneous lupus erythematosus with anifrolumab in patients without systemic lupus erythematosus. *JAAD Case Rep.* 2024;55:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2024.11.014>.
- Perray L, Dorgham K, Mathian A, Grolleau C, Le Buanec H, Bouaziz JD et al. Identification of Serum IFN-α and BAFF Levels as Potential Biomarkers of Activity and Severity in Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2025;145(8):2078–2082.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.11.022>.
- Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol.* 2023;50(1):27–35. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220089>.
- Zhang SJ, Xu RY, Kang LL. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12(10):e70022. <https://doi.org/10.1002/iid3.70022>.
- Mathian A, Mouriès-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Yssel H, Garrido Castillo L et al. Ultrasensitive serum interferon-α quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis.*

- 2019;78(12):1669–1676. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215571>.
6. Murat de Montai Q, Masseran C, Perray L, Mathian A, Dorgham K, Gorochov G et al. Interferon- α biological activity is associated with disease activity and risk of flare in cutaneous lupus erythematosus: A monocentric study of 184 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92(5):1039–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.12.041>.
7. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slaterry C et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3098–3107. <https://doi.org/10.1002/art.24803>.
8. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun JM, Jeon JY, Ye YM et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27(5):461–466. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9104-0>.
9. Mathian A, Mouries-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Barnabei L, Ben Salah E et al. Monitoring Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus With Single-Molecule Array Digital Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Quantification of Serum Interferon- α . *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(5):756–765. <https://doi.org/10.1002/art.40792>.
10. Chasset F, Mathian A, Dorgham K, Ribi C, Trendelenburg M, Huynh-Do U et al. Serum interferon- α levels and IFN type I-stimulated genes score perform equally to assess systemic lupus erythematosus disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):901–903. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221835>.
11. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
12. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):701–721. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>.
13. Sippl N, Faustini F, Rönnelid J, Turcinov S, Chemin K, Gunnarsson I, Malmström V. Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(1):44–52. <https://doi.org/10.1111/cei.13585>.
14. Kato H, Perl A. Double-Edged Sword: Interleukin-2 Promotes T Regulatory Cell Differentiation but Also Expands Interleukin-13- and Interferon- γ -Producing CD8⁺ T Cells via STAT6-GATA-3 Axis in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:635531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635531>.
15. Biswas S, Bieber K, Manz RA. IL-10 revisited in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:970906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970906>.
16. Winikajitis-Burzyńska A, Brzozko M, Przepiera-Będzak H. Increased Serum Interleukin 10 Levels Are Associated with Increased Disease Activity and Increased Risk of Anti-SS-A/Ro Antibody Positivity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2023;13(6):974. <https://doi.org/10.3390/biom13060974>.
17. McCarthy EM, Smith S, Lee RZ, Cunnane G, Doran MF, Donnelly S et al. The Association of Cytokines with Disease Activity and Damage Scores in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Rheumatology*. 2014;53:1586–1594. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket428>.
18. Iyer SS, Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32:23–63. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>.
19. Quan W, An J, Li G, Qian G, Jin M, Feng C et al. Th cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02659-3>.
20. Hashemi S, Habibbaghi Z, Heidari M, Abdollahpour-Alitappeh M, Karimi MH. Effects of combined aerobic and anaerobic exercise training on cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a randomized controlled trial. *Transl Immunol*. 2022;70:101516. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101516>.
21. Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and Th helper 2 polarization in systemic sclerosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):5947. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26099-w>.
22. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.
23. Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, Lüscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol*. 2012;91(6-7):552–566. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.07.006>.
24. Takahashi S, Ochiai S, Jin J, Takahashi N, Toshima S, Ishigame H et al. Sensory neuronal STAT3 is critical for IL-31 receptor expression and inflammatory itch. *Cell Rep*. 2023;42(12):113433. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113433>.
25. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1892–1896. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308774>.
26. O'Reilly S, Hügler T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology*. 2012;51(9):1540–1549. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes090>.
27. Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA et al. Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma. *Rheumatology*. 2020;59(9):2625–2636. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa195>.
28. Damiani LA, Denetiu I, Bahlas S, Damiani S, Pushparaj PN. Immunoprofiling of cytokines, chemokines, and growth factors in female patients with systemic lupus erythematosus – a pilot study. *BMC Immunol*. 2023;24(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00551-6>.
29. Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, Rauf A, Mitra S, Emran TB et al. Role of Th17 and IL-17 Cytokines on Inflammatory and Auto-immune Diseases. *Curr Pharm Des*. 2023;29(26):2078–2090. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230904150808>.
30. Shibabaw T. Inflammatory Cytokine: IL-17A Signaling Pathway in Patients Present with COVID-19 and Current Treatment Strategy. *J Inflamm Res*. 2020;13:673–680. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278335>.
31. Chuang HC, Lan KY, Hsu PM, Chen MH, Chen YM, Yen JH et al. UHRF1P contributes to IL-17A-mediated systemic lupus erythematosus via UHRF1-MAP4K3 axis. *J Autoimmun*. 2024;146:103221. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103221>.
32. Altobelli C, Anastasio P, Perrone A, Signoriello E, Lus G, Pluvio C et al. Therapeutic Plasmapheresis: A Revision of Literature. *Kidney Blood Press Res*. 2023;48(1):66–78. <https://doi.org/10.1159/000528556>.
33. Dong J, Huang L, Li C, Wu B, Yang X, Ge Y. Clinical efficacy of centrifugal-membranous hybrid double filtration plasmapheresis and membranous double filtration plasmapheresis on severe lupus nephritis. *Lupus*. 2023;32(9):1066–1074. <https://doi.org/10.1177/09612033231187229>.
34. Ahmed S, Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1364–1370. <https://doi.org/10.2215/CJN.12501019>.
35. Ponce D, Zamoner W, Magalhães LE, de Oliveira PGS, Polla P, Barbosa AN et al. Kinetics of Plasma Cytokines During Two Different Modalities of Extracorporeal Blood Purification in the Critically Ill Covid 19 Patients: A Cohort Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15:309–317. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S382776>.
36. Калинин НН (ред.). *Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения*. М.: 2006. 164 с.
37. Saito T, Takatsujii R, Murayama G, Yamaji Y, Hagiwara Y, Nishioka Y et al. Double-filtration plasmapheresis reduces type I interferon bioavailability and inducing activity in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2024;47(4):264–274. <https://doi.org/10.1080/25785826.2024.2372918>.
38. Lin X, Tang X, Su F, Shi T, Zeng D, Liu S. Efficacy of double filtration plasmapheresis combined with immunosuppressive agents in the treatment of severe lupus nephritis. *Am J Transl Res*. 2024;16(12):7757–7764. <https://doi.org/10.62347/SSTO6670>.
39. Tsai PS, Chen Y, Chen SY, Hsu CY, Wu JE, Lee CC, Chan TM. Plasmapheresis for a Patient with Catatonia and Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med*. 2022;11(22):6670. <https://doi.org/10.3390/jcm11226670>.
40. Liu Y, Li W, Zhou K, Hu Z. Reverse complete heart block using transcatheter pacing and repeated plasmapheresis in a neonate with lupus: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00920-w>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, О.В. Жукова

Написание текста – Э.С. Михеева

Обзор литературы – Э.С. Михеева

Сбор и обработка материала – А.С. Чех

Анализ материала – А.С. Чех

Статистическая обработка – Э.С. Михеева

Редактирование – И.М. Корсунская

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Корсунская, О.В. Жукова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova

Text development – Eleonora S. Mikheeva

Literature review – Eleonora S. Mikheeva

Collection and processing of material – Alexander S. Cheh

Material analysis – Alexander S. Cheh

Statistical processing – Eleonora S. Mikheeva

Editing – Irina M. Korsunskaya

Approval of the final version of the article – Irina M. Korsunskaya, Olga V. Zhukova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Михеева Элеонора Станиславовна, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; eleonora3001@mail.ru

Чех Александр Сергеевич, врач-трансфузиолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; cheh.a@bk.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 30; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Eleonora S. Mikheeva, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; eleonora3001@mail.ru

Alexander S. Cheh, Transfusiologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; cheh.a@bk.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; marykor@bk.ru