

ческую составляющую (по Н.И.Гурвичу): достоверно увеличивает число лиц, относящихся к категории лиц с нормальным состоянием адаптации, соответствующим среднему уровню здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere, C. Cooper, J. Brauco [et al.] // Seminar sin arthritis and rheumatism. – 2014. – Vol. 44. – №3. – P.253-263.
2. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей. 2-е изд. / В.И. Мазуров. – Изд-во: Фолиант, 2005. – 520с.
3. Амирджанова, В.Н. Применение модифицированной Станфордской анкеты оценки здоровья у больных ревматоидным артритом / В.Н.Амирджанова // Ревматология. – 1989. – №3. – С.56-61.
4. Практикум по психологии здоровья / под ред. Г.С.Никифорова. – СПб.: Изд-во Питер, 2005. – 353с.
5. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакина, Т.С.Кузьменко [и др.]. – М.: «ИМЕДИС», 1998. – 656с.

6. Месникова, И.Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендации / И.Л.Месникова – Минск: Бел. гос. мед. ун-т, 2005. – 20с.

EFFECT OF TRAINING ON OSTEOARTHRITIS PATIENTS' QUALITY OF LIFE AND ORGANISM ADAPTATION

Mesnikova I.L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A study of the training program effect on osteoarthritis (OA) patients' quality of life (QOL) and organism adaptation was carried out. The School for patients with OA was found to reliably improve virtually all indicators of quality of life, the state of the immune and endocrine adaptation level (by L.H.Garkavi) and neuropsychological level (by N.I.Gurvich) and can be recommended for rehabilitation on an outpatient basis.

Keywords: osteoarthritis, training program, quality of life, organism adaptation.

ДИНАМИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

**А.А.Меснянкина, С.К.Соловьев, Е.Н.Александрова, А.П.Алексанкин,
Е.А.Асеева, Е.Л.Насонов**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой),
г.Москва, Российская Федерация

Системная красная волчанка остается одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных системных заболеваний, в основе развития которого лежит гиперпродукция аутоантител активированными В-лимфоцитами, что в свою очередь приводит к развитию воспаления и повреждению тканей и органов. Препараты, ориентированные на подавление определенных субпопуляций В-лимфоцитов, позволили достигнуть быстрого подавления аутореактивного процесса, улучшения качества жизни пациента.

Ключевые слова: системная красная волчанка, субпопуляции В-лимфоцитов, генно-инженерные биологические препараты

По современным представлениям, в патогенезе системной красной волчанки (СКВ) участвуют множественные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета: персистирующая активация макрофагов/моноцитов, дендритных клеток, синтез интерферона 1-го типа, дефекты В-Т-клеточных взаимодействий, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и широко спектра аутоантител (АТ), инициирующих повреждение органов и тканей [1, 2]. Особую же роль в формировании воспалительного процесса при СКВ уделяют аутореактивным В-лимфоцитам. Они участвуют в синтезе цитокинов, презентации антигена Т-лимфоцитам и, самое главное, секретируют аутоантитела, среди которых доминируют антитела к двуспиральной ДНК (АТ к дс-ДНК), как известно, являющиеся основным диагностическим маркером СКВ и уровень которых в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания [3]. В процессе развития В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, приобретая на своей поверхности молекулы иммуноглобулинов различных классов и определенный набор мембранных CD-антигенов (CD19, CD20, CD38, CD27, IgD), что позволяет определять и классифицировать отдельные субпопуляции В-лимфоцитов [4].

На настоящий момент существует два генно-инженерных биологических препарата (ГИБП), активно применяемых для лечения СКВ: ритуксимаб (РТМ) и белимумаб (БЛМ). Механизмы действия этих препаратов различны и направлены на подавление определенных субпопуляций В-лимфоцитов. К РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти, имеющие на своей поверхности мембранные CD20 антигены. Эффективность такой терапии с иммунологической точки зрения оценивается по уровню и длительности В-клеточной деплеции [3]. Примечательно, что у пациентов, леченных РТМ, одновременно с деплецией В-лимфоцитов через 3-4 месяца в плазме увеличивается в несколько раз уровень BlyS [5]. БЛМ, блокируя связывание растворимого протеина BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и ПК, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [6, 7]. Кроме того, блокада протеина BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов.

В настоящее время разрабатываются новые схемы терапии СКВ с последовательным приме-

нением одновременно двух ГИБП – инициация терапии РТМ для достижения быстрого подавления активности с последующим ведением пациента на БЛМ с целью поддержания эффекта и достижения ремиссии. Различные и перекрывающие друг друга механизмы действия этих препаратов способствуют более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток.

Исходя из того, что В-лимфоциты являются основной мишенью для РТМ и БЛМ, чрезвычайно актуальными представляется детальное исследование субпопуляций В-лимфоцитов как до применения ГИБП, так и в динамике. Определение влияния различных групп препаратов на определенные субпопуляции В-лимфоцитов имеет важное значение для подбора терапии и раннего прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

Цель: исследовать динамику субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов СКВ на фоне лечения ГИБП за период 12 месяцев наблюдения.

Методы. В исследование было включено 10 пациентов (1 мужчина и 9 женщин), от 15 до 54 лет, с достоверным диагнозом СКВ с высокой (SLEDAI2K>10 – 9 пациентов) и средней (SLEDAI2K<10 – 1 пациент) степенью активности заболевания. Из них 7 пациентов получали терапию РТМ 1000-2000мг, 2 пациента – комбинированную терапию РТМ 500-1000мг с последующим назначением БЛМ из расчета 10 мг/кг 1 раз в месяц, 1 – БЛМ (имеющий среднюю активность заболевания). Срок наблюдения составлял 1 год. Все пациенты получали стандартную терапию: глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессивная терапия, согласно международным рекомендациям. Предшествующей терапии ГИБП не было ни у одного пациента. Исходно и через каждые 3 месяца после инициации РТМ проводилась оценка эффективности и переносимости терапии, а также осуществлялся забор крови на исследование аутоантител, комплемента и субпопуляций В-лимфоцитов. Исследовали абсолютное количество CD19+В-клеток, В-клеток памяти (CD19+CD27+), «непереклоченных» (CD19+IgD+CD27+) и «переклоченных» (CD19+IgD-CD27+) В-клеток памяти, наивных (CD19+IgD+CD27-), транзиторных (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-клеток, плазмобластов (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), короткоживущих плазматических клеток (КПК) (CD19+,CD38+), долгоживущих плазматических клеток (ДПК) (CD19+CD138+), двойных негативных В-клеток (CD19+CD27-IgD). Все субпопуляции В-клеток определялись методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных анти-

Исходные клинические признаки у 10 пациентов

Клинические признаки		Пациенты N
1	Поражение кожи (острое или хроническое)	6
3	Язвы слизистых	3
4	Алопеция	3
5	Артрит	4
6	Серозит	0
7	Поражение почек	5
8	Нейропсихическое поражение	2
9	Гематологические нарушения	1

тел к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов.

Результаты. Со стороны клинических симптомов до инициации терапии ГИБП у пациентов, включенных в исследование, наблюдалось преимущественно поражение почек, кожи и суставов (табл.).

На фоне проводимой терапии ГИБП у всех пациентов наблюдалось снижение клинико-лабораторной активности СКВ к 3-му месяцу после ГИБП (SLEDAI2K 0 месяцев – М 17 [6; 24], 3 месяца – М 10 [2;18], 6 месяцев – М 10 [2; 26], 9 месяцев – М 6 [0; 20], 12 месяцев – М 5 [0; 14] $p < 0.05$) (рис.1). Повторное введение РТМ 500–1000мг потребовалось четырем пациентам в связи с обострением заболевания к 6-му месяцу наблюдения (поражение почек у 3 пациентов, нейропсихические проявления у 1 пациента) и одному к 9-му месяцу (поражение почек). На фоне терапии удалось снизить дозу пероральных ГК у представленных пациентов.

У всех пациентов был выполнен анализ крови на определение субпопуляций В-лимфоцитов по запланированным визитам. Исходно уровень общей популяции В-лимфоцитов составлял $Me 0,18 [0,05; 0,29]$, преимущественно за счет «наивных» ($Me 0,08 [0,02; 0,2]$), «двойных негативных» ($Me 0,04 [0,02; 0,07]$), «переключенных» В-клеток памяти ($Me 0,015 [0,008; 0,023]$) (рис.2).

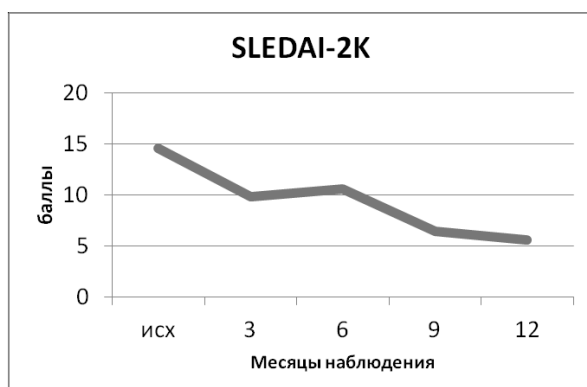


Рис. 1. Динамика индекса SLEDAI2K у 10 пациентов на фоне терапии ГИБП

У 1 пациентки со средней степенью активности СКВ, с преимущественным поражением кожи и суставов, находившейся на терапии БЛМ, несмотря на достижение улучшения со стороны клинических проявлений, нормализации иммунологических показателей крови, процентное и абсолютное значение В-клеток оставалось без значительных изменений на протяжении всего периода наблюдения.

У 6 из 9 пациентов через 3 месяца наблюдалась полная деплеция В-лимфоцитов после первой инфузии РТМ, из них 4 получали РТМ, 2 комбинированную терапию РТМ и БЛМ. Репопуляция В-лимфоцитов у таких пациентов к 6-му и 9-му месяцу происходила за счет: «наивных» ($Me 0,0007 [0; 0,006]$), «переключенных» ($Me 0,0006 [0; 0,005]$), «двойных негативных» В-клеток памяти ($Me 0,0006 [0; 0,001]$). У обеих групп наблюдалось восстановление одинаковых субпопуляций В-лимфоцитов. Но у 4 пациентов, находя-

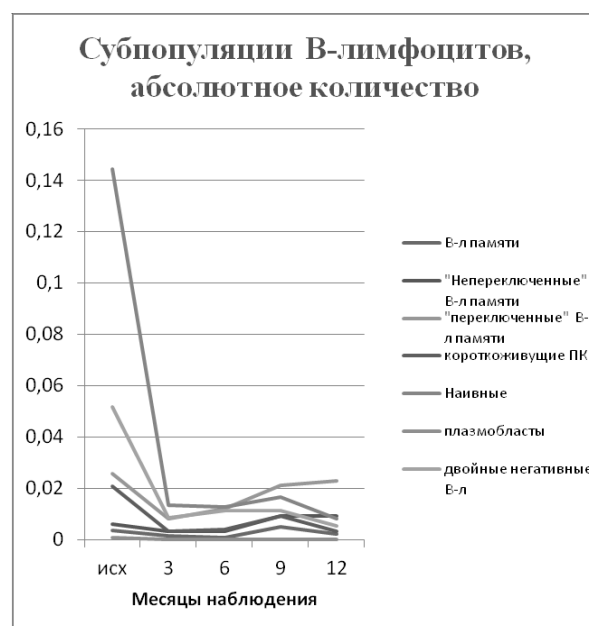


Рис. 2. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов 9 пациентов по визитам. «В-л» – В-лимфоциты

щихся на терапии только РТМ наблюдалось обострение СКВ к 6-му месяцу после инициирования терапии ГИБП, что потребовало проведения повторных курсов РТМ. У 2 пациентов, находящихся на комбинированной терапии, обострения основного заболевания не выявлено.

У 3 пациентов с неполной деплецией В-клеток к 3-му месяцу резидуальные В-лимфоциты составляли $M 0,0095 [0,0009; 0,001]$ и были представлены главным образом В-клетками памяти («непереключенные», «переключенные», «двойные негативные»), «наивными» В-лимфоцитами.

У 9 пациентов общая популяция В-лимфоцитов не достигала исходных значений после курса РТМ (В-лимфоциты общая популяция 0 месяцев – $Me 0,18 [0,05; 0,29]$, 3 месяца – $Me 0 [0; 0,0009]$, 6 месяцев – $Me 0,007 [0; 0,01]$, 9 месяцев – $Me 0,004 [0; 0,002]$, 12 месяцев – $Me 0,005 [0; 0,007]$, $p < 0,05$). Количество КПК оставалось низким в течение всех 12 месяцев наблюдения после инициации терапии ГИБП (КПК 0 месяцев – $Me 0,01 [0,001; 0,02]$, 3 месяца – $Me 0 [0; 0]$, 6 месяцев – $Me 0,000009 [0; 0,0002]$, 9 месяцев – $Me 0,000006 [0; 0,0003]$, 12 месяцев – $Me 0,000007 [0; 0,00001]$, $p < 0,05$).

Заключение. К 3-му месяцу наблюдения у всех пациентов наблюдалось уменьшение клинико-лабораторной активности СКВ. В течение всех 12 месяцев терапия БЛМ на количество В-лимфоцитов не влияла. На фоне лечения РТМ у всех пациентов выявлено снижение уровней короткоживущих полипотентных клеток и сохранение низкого их количества на протяжении всего периода наблюдения. После курса РТМ нарастает доля В-лимфоцитов памяти и наивных клеток, однако полного восстановления В-клеток до исходных значений не происходит. Ассоциации динамики определенных субпопуляций с обострением и течением СКВ на настоящий момент не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim J.M., Park S.H., H.Y. Kim H.Y. [et al.] A plasmacytoid dendritic cells type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Mol.* 2015. – №16. – 14158-14170 pp; doi:10.3390/ijms160614158.
1. Squatrito D., Emmi G., Silvestri E. [et al.] Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights.* – 2014.- №5(2). – 33-45 pp. DOI: 10.1007/s13317-014-0058-y. eCollection 2014.
2. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Соловьев С.К. [и др.] В-клетки при аутоиммунных ревматических

заболеваниях. Насонов Е.Л. – редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва; ИМА-ПРЕСС – 2012. – 8-45с. [Alexandrova EN, Novikov AA, Soloviev SK et al. V-kletki pri autoimmunnyh revmaticheskih zabolevaniyah. Nasonov E.L. – redaktor. Anti-V-kletochnaja terapija v revmatologii: fokus na rituksimab. Moskva; IMA-PRESS – 2012. – s.8-45.

3. Dorner T., Jacobi A.M., Lipsky P.E. B cells in autoimmunity. review *Arthritis Res Ther.* – 2009. – №11. – 247P pp. DOI: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
4. Vallerskog T., M. Heimbyrger, I. Gunnarsson, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* – 2006. – №8. – 167p.
5. Bekar K.W., Owen T., Dunn R. [et al.] Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* – 2010. – №62. – 2443–57pp. DOI: 10.1002/art.27515.
6. Jacobi A.M., Huang W., Wang T. [et al.] Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* – 2010. – №62(1). – 201-10pp. DOI: 10.1002/art.27189.

DYNAMICS OF B-LYMPHOCYTES SUBPOPULATIONS SECONDARY TO TREATMENT WITH GENE ENGINEERING BIOLOGICAL PREPARATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mesnyankina A.A., Soloviev S.K., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P., Aseeva E.A., Nasonov E.L.

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most severe and prognostically adverse systemic disease which is underlain with overproduction of autoantibodies by activated B-lymphocytes leading to the development of inflammation and damage of tissues and organs. Drugs targeting to the suppression of certain subpopulations of B-lymphocytes has allowed for achieving rapid suppression of the autoreactive process, improving quality of life of the patient.

Keywords: systemic lupus erythematosus, subpopulations of B-lymphocytes, gene engineering biological preparations.