

Заключение

**членов экспертной комиссии диссертационного совета Д.001.018.01
при ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой по диссертационной работе
Меснянкиной Анны Александровны
от «27» 11. 2018 года**

Комиссия в составе: доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук, профессора Чичасовой Натальи Владимировны, доктора медицинских наук, профессора Муравьева Юрия Владимировича, избрана для определения соответствия диссертации Меснянкиной А.А. «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, специальности 14.01.22 – «Ревматология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукописи диссертации и автореферата, ксероксы 5 публикаций и 5 тезисов по диссертации Меснянкиной Анны Александровны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами» выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.) и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология». Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Соловьев Сергей Константинович.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Меснянкиной А.А. посвящена *актуальной проблеме* изучения исходного содержания субпопуляций В-лимфоцитов и их динамики у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами; поиску среди них новых клинико-лабораторных показателей, способствующих прогнозированию течения системной красной волчанки и будущего ответа на терапию.

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. В основе патогенеза заболевания лежат множественные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, в результате которых происходит патологическая активация В-лимфоцитов с последующим синтезом аутоантител. В-лимфоциты также участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам. Эти данные обосновывают ведущую роль В-клеток в развитии СКВ, а в последующем предопределили создание и применение таргетных препаратов, влияющих непосредственно на В-клетки и их функцию. Подавление В-клеточного звена аутоиммунитета приводит к значительному снижению активности заболевания и длительной ремиссии. Однако, несмотря на успешное применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нередко наблюдается недостаточная эффективность или отсутствие эффекта от терапии, что может приводить к рецидиву СКВ и даже к ухудшению течения и прогноза заболевания. Поскольку В-клетки играют важную роль в развитии СКВ, а также тот факт, что современные методы терапии ГИБП ориентированы на их подавление, определение роли отдельных субпопуляций В-лимфоцитов у больных имеет большое значение для оценки течения СКВ и прогнозирования исходов терапии. Целью данного исследования была оценка совокупности изменений клинических, иммунологиче-

ских показателей активности и субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ и их динамики под влиянием анти-В-клеточной и анти-В_{LyS} терапии.

Изучение гомеостаза субпопуляций В-лимфоцитов у больных СКВ позволило установить, что количественное распределение различных популяций В-клеток отличается от здоровых доноров, а также зависит от активности, длительности, клинико-иммунологических параметров СКВ. Оценка динамики субпопуляций В-лимфоцитов на фоне терапии ГИБП способствовала выявлению возможных предикторов эффективности проводимого лечения.

При оценке исходного содержания субпопуляций В-лимфоцитов было отмечено низкое количество переключенных ($p < 0,0006$) и высокое количество двойных негативных (ДН) В-клеток памяти ($p < 0,04$) и плазмобластов (ПБ) ($p < 0,04$) у больных СКВ при сравнении со здоровыми донорами. Было выявлено, что в дебюте СКВ преобладали непереключенные клетки памяти ($p < 0,01$) и общая популяция В-лимфоцитов памяти ($p < 0,04$); а при высокой активности СКВ (SLEDAI-2К > 10 баллов) определяется повышенная процентная доля ДН В-клеток ($p < 0,015$) и низкое значение наивных В-лимфоцитов ($p < 0,0018$) по сравнению со средней степенью активности. Отмечена ассоциация между наличием активного волчаночного нефрита и количеством ДН В-клеток памяти ($r = 0,72, p < 0,05$), плазматических клеток (ПК) ($r = 0,52, p < 0,05$) и наивных В-лимфоцитов ($r = -0,71, p < 0,05$).

По результатам работы было отмечено, что более низкое процентное содержание непереключенных В-лимфоцитов памяти определялось у пациентов с низким титром АНФ ($p < 0,02$), повышенное содержание переключенных В-клеток памяти при низких значениях антител к дсДНК ($p < 0,014$), а низкий уровень С4 компонента комплемента при высоком количестве ПБ ($> 0,0002 \times 10^9/\text{л}, p < 0,00087$).

При динамическом наблюдении среди пациентов, получавших РТМ, замечено, что неполная деплеция В-лимфоцитов отмечалась при повышенном базальном количестве ПК (более 0,2%). Резидуальными клетками являлись наивные В-клетки и различные субпопуляции В-клеток памяти. Начало репопуля-

ции В-клеток после терапии РТМ характеризовалось нарастанием непереключенных и переключенных В-клеток памяти. Однако через год наблюдения выявлялось более низкое процентное количество общей популяции В-клеток памяти ($p < 0,000012$) при сравнении с базальными данными.

Согласно полученным данным, терапия БЛМ способствовала снижению клинико-лабораторной активности заболевания к 3-му месяцу наблюдения, а иммунологических показателей, начиная с 6-го месяца после инициации генно-инженерного биологического препарата, в то же время было зарегистрировано уменьшение количества ПК и ПБ. БЛМ может оказывать влияние на общее содержание CD19+ В-лимфоцитов и количество наивных В-лимфоцитов.

Применение комбинированной терапии приводило к более медленной репопуляции В-лимфоцитов, способствовало торможению роста числа ПК и ПБ, поддержанию низких концентраций общей популяции В-клеток памяти и наивных В-лимфоцитов. Наблюдалась тенденция к снижению клинико-лабораторной активности СКВ.

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. Количественные параметры субпопуляций В-лимфоцитов при СКВ отличаются от аналогичных показателей здоровых доноров. Существует зависимость между количеством В-клеток различных субпопуляций с активностью, длительностью, клинико-лабораторными данными СКВ.

2. Терапия РТМ приводит к снижению основных субпопуляций В-лимфоцитов. Неполная деплеция В-лимфоцитов после терапии РТМ наблюдается при повышенном базальном количестве ПК.

3. Особенностью начала репопуляции В-клеток после применения РТМ является увеличение либо непереключенных, либо переключенных В-клеток памяти. Долгосрочным эффектом терапии ГИБП является сокращение и длительное сохранение малого количества общей популяции В-клеток памяти.

4. Терапия БЛМ способствует снижению клинико-лабораторной активности СКВ с 3-го мес. наблюдения, а иммунологических показателей — с 6-го мес. после инициации ГИБП, в то же время отмечается уменьшение коли-

чества ПК и ПБ. БЛМ может оказывать влияние на общее содержание CD19+ В-лимфоцитов и количество наивных В-лимфоцитов.

5. Применение комбинированной терапии у пациентов с СКВ высокоэффективно и способствует снижению количества ПК и ПБ. По сравнению с монотерапией РТМ комбинированная терапия РТМ и БЛМ замедляет репопуляцию В-лимфоцитов и поддерживает низкие концентрации ПБ и ПК, общей популяции В-клеток памяти и наивных В-лимфоцитов.

Заключение

На основании экспертизы рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами», представленной А.А. Меснянкиной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология», представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует шифру специальности 14.01.22 – «Ревматология». В автореферате и материалах пяти статей опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, и пяти тезисах достаточно полно отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБУ НИИР имени В.А. Насоновой.


Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:


1. **Алексеева Екатерина Иосифовна**, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующую ревматологическим отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

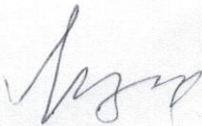
2. **Аршинов Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В качестве ведущего учреждения – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Члены экспертной комиссии
Диссертационного совета при
ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой:

Член комиссии  д.м.н., профессор Ананьева Л.П.

Член комиссии  д.м.н. профессор Чичасова Н.В.

Член комиссии  д.м.н. профессор Муравьев Ю.В.