Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)
А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437   **Актуальные проблемы современной ревматологии:** сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

ISBN 978-5-907192-54-6

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

**Гонтарь И.П.¹, Емельянова О.И.¹, Русанова О.А.¹,
Зборовская И.А.², Мякишев М.В.²**

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель исследования заключалась в изучении эффективного удаления свободно циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-12и ИЛ-23) у больных псориатическим артритом, перед применением генно-инженерной терапии.

Методы. У 10 больных псориатическим артритом проводили сорбцию сывороток, содержащих провоспалительные цитокины (интерлейкин-12 и интерлейкин-23) в колонке, оборудованной магнитом, в условиях *invitro*.

Результаты. Показана высокая эффективность сорбции провоспалительных цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) по сравнению с общеизвестными методиками. Помимо этого, оригинальный сорбент отличался малой травматичностью по отношению к форменным элементам крови, а также низкой неспецифической сорбционной способностью. В результате концентрация ИЛ-12 и ИЛ-23 в сыворотке крови больных псориатическим артритом достоверно уменьшалась.

Заключение. Таким образом, экстракорпоральная сорбция интерлейкина-12 и интерлейкина-23 может быть перспективным подготовительным этапом в патогенетическом лечении больных псориатическим артритом перед применением инфузионной терапии устеникумабом, способствуя удалению высокопатогенных провоспалительных цитокинов из кровотока, образования иммунных комплексов, блокируя при этом синтез этих цитокинов и способствуя патогенетическому этапу лечения.

Ключевые слова: интерлейкин-12, интерлейкин-23, сорбент, псориатический артрит

PRELIMINARY STAGE IN PATHOGENETIC TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

**Gontar I.P.¹, Emelyanova O.I.¹, Rusanova O.A.¹,
Zborovskaya I.A.², Myakishev M.V.²**

¹ FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

² FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia

The objective of the study was to investigate effective elimination of freely circulating inflammatory cytokines (IL-12 and IL-23) in patients with psoriatic arthritis prior to initiating gene therapy.

Methods. Sera containing proinflammatory cytokines (interleukin-12 and interleukin-23) obtained from 10 patients with psoriatic arthritis were subjected to sorption in a magnet equipped column *in vitro*.

Results. Sorption of proinflammatory cytokines (IL-12 and IL-23) showed a high effectiveness compared with conventional techniques. Besides, the original sorbent showed low-trauma effect in relation to blood corpuscles, as well as low nonspecific sorption capacity. As a result, the concentration of IL-12 and IL-23 in the blood serum of patients with psoriatic arthritis reduced reliably.

Conclusions. Thus, extracorporal sorption of interleukin-12 and interleukin-23 can be a promising preliminary stage in pathogenetic treatment of patients with psoriatic arthritis prior to administering infusion therapy with ustekinumab which promotes elimination of highly pathogenic proinflammatory cytokines from blood circulation, formation of immune complexes and promoting the pathogenetic stage of treatment.

Keywords: interleukin-12, interleukin-23, magnetic sorbent, psoriatic arthritis

Введение/цель

Известно, что ведущим звеном патогенеза многих аутоиммунных заболеваний, включая псориатический артрит (ПсА), является активация клеточного иммунитета, с последующей выработкой провоспалительных цитокинов [1].

При ПсА, как и при других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерлейкина-23 (ИЛ-23). О роли ИЛ-12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований. Было выявлено, что уровень ИЛ-12 коррелирует с уровнями ФНО, ИЛ-8 и

ИЛ-10. Повышенное содержания ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ и ФНО обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА [2,3].

ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилированных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую для обоих цитокинов субъединицу р40. При связывании общей субъединицы р40 с субъединицей р35 образуется ИЛ-12, а с субъединицей р19- ИЛ23, каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой. Эти цитокины продуцируются преимущественно макрофагами, дендритными клетками.

В настоящее время для лечения ПсА широко используется парентеральное введение ингибитора ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб, CILAG, Швейцария). Этот коммерческий препарат – ингибитор интерлейкинов, представляющий собой человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице р40 интерлейкинов человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R-бетта1, экспрессируемый на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб связывается с субъединицей р40 ИЛ-12 и ИЛ-23, одновременно нейтрализуя обе молекулы. У этого препарата особо выражен положительный лечебный эффект: быстрое и выраженное снижение активности заболевания, а также значительное замедление деструкции суставов [4]. Однако существующие ингибиторы ИЛ-12 и ИЛ-23 обладают большим количеством побочных эффектов, связанных с введением иммуногенных молекул в организм пациента (синтез антител к ингибиторам ИЛ-12 и ИЛ-23, частые аллергические и инфузионные реакции) и высокая стоимость этих препаратов.

Перспективным и удобным инструментом снижения активности цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) при аутоиммунных заболеваниях является

удаления этих цитокинов крови с помощью магнитоуправляемых гранул, путем пропускания биологических жидкостей через предварительно полученный методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота оригинальный сорбент, представляющий собой магнитоуправляемые полиакриламидные гранулы (МПГ) с иммобилизованными антителами к ИЛ-12 и ИЛ-23, что обеспечивает выраженное одномоментное уменьшение концентрации цитокинов в перфузируемой крови.

Целью нашего исследования является изучение эффективного удаления свободно циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-12и ИЛ-23) у больных псориатическим артритом, перед применением генно-инженерной терапии.

Материал и методы

Перфузия крови через магнитоуправляемые полиакриламидные гранулы осуществлялась *invitro* следующим образом:

В колонку объемом 10 мл, оборудованную электромагнитом, вносили МПГ с иммобилизованными антителами к ИЛ-12 и ИЛ-23. Используя колонку, проведена обработка *invitro* гепаринизированной крови 10 больных псориатическим артритом различной степени активности, которым в течение 12 месяцев не проводилось парентеральное введение ингибиторов цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) (устекинумаба). Через колонку перфузировали 20 мл нативной гепаринизированной крови со скоростью 10 мл/ч. В качестве контроля выступала перфузия крови 10 здоровых доноров, параметры процедуры перфузии были аналогичными. После окончания перфузии МПГ отмывали от несвязавшихся белков забуференным физиологическим раствором pH 7,4 и проводили регенерацию 1М глицин-HCl буфером pH 2,2 двукратно по 10мин. Концентрацию цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) плазмы крови определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов (BenderMed.Systems, США для ИЛ-12 и BenderMed. Systems, Vienna, Austria для ИЛ-23), также оценивали содержание форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов). Значения всех иссле-

двумых показателей для каждого образца измеряли двукратно – до и после перфузии.

Результаты/обсуждение

Динамика плазменной концентрации ИЛ-12 доноров и больных ПсА в результате перфузии приведена в таблице 1, а ИЛ-23 – в таблице 2. Из таблиц видно, что при перфузии через магнитоуправляемый сорбент достигается значимое снижение содержания ИЛ-12 от исходного на 99,8% (для здоровых лиц) и 99,9% (для больных ПсА) от исходного, а снижение концентрации ИЛ-23 для больных ПсА – 99,9%. Поэтому максимально возможное снижение уровня цитокинов имеет большое практическое значение, так как они играют ведущую роль в патогенезе ПсА.

Содержание форменных элементов после проведенной перфузии также не меняется (табл.3)

Таблица 1

Изменение концентрации ИЛ-12 в результате перфузии через МПГ с иммобилизованными антителами к ИЛ-12

Группа	ИЛ-12 Исходно	ИЛ-12 После перфузии через образец	P*
Здоровые лица (n=10) значение ($M \pm \sigma$) темп прироста, %	63,23±14,17 -	0,04±0,02 -99,8%	<0,001
Больные ПсА (n=10) значение ($M \pm \sigma$) темп прироста, %	85,16±39,28 -	0,02±0,01 -99,9	<0,001

*- парный критерий Стьюдента

Таблица 2

**Изменение концентраций ИЛ-23 в результате перфузии через
МПП с иммобилизованными антителами к ИЛ-23**

Группа	ИЛ-23 Исходно	ИЛ-23 После перфузии через образец	P*
Здоровые лица (n=10) значение ($M \pm \sigma$) темп прироста, %	50,12 $\pm$ 12,16 -	0,03 $\pm$ 0,01 -99,9	<0,001
Больные ПсА (n=10) значение ($M \pm \sigma$) темп прироста, %	70,53 $\pm$ 28,14 -	0,04 $\pm$ 0,01 -99,9	<0,001

*-парный критерий Стьюдента

Таблица 3

**Изменение концентраций форменных элементов крови
в результате перфузии через МПП с иммобилизованными
антителами к ИЛ-12 и ИЛ-23**

Показатель	Исходно	После перфу- зии	P*
Эритроциты, $\times 10^{12} \text{ л}^{-1}$	3,8 $\pm$ 0,07	3,7 $\pm$ 0,06	<0,05
Лейкоциты, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	5,9 $\pm$ 0,21	5,6 $\pm$ 0,21	<0,05
Тромбоциты, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	250 $\pm$ 8,89	245 $\pm$ 8,41	<0,05

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности сорбции интерлейкина-12 и интерлейкина-23 с помощью разработанного магнитоуправляемого сорбента по сравнению с известными методами парентерального введения устекинумаба. Помимо этого, оригинальный сорбент отличался малой травматичностью по отношению к форменным элементам крови, а также низкой неспецифической сорбционной способностью.

Выводы/заключение

Таким образом, экстракорпоральная сорбция интерлейкина-12 и интерлейкина-23 может быть перспективным подготовительным этапом в патогенетическом лечении больных псориазическим артритом перед применением инфузионной терапии устеникумабом, способствуя удалению высокопатогенных провоспалительных цитокинов из кровотока, образования иммунных комплексов, блокируя при этом синтез этих цитокинов и способствуя патогенетическому этапу лечения.

Список литературы

1. Корсакова Ю.Л., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Устеникумаб - новый препарат для лечения псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология 2013.
2. Молочнов В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориазический артрит. М.: Товарищество научных изданий к.м.к. Авторская академия.2007, с.332.
3. Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al. The epidemiology of psoriatic in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. J. Rheumatol 2000; 27: 1247-50.
4. Способ одновременного удаления интерлейкина-12 и интерлейкина-23 из биологических жидкостей с помощью магнитоуправляемых гранул //Патент России №2670674. Дата гос. регистрации РФ 24октября 2018 г. / Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., Маслакова Л.А., Зборовская И.А.