

АНТИТЕЛА К ИНФЛИКСИМАБУ И К АНТИГЕНАМ HLA I–II КЛАССА КАК СВИДЕТЕЛИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Князев О.В., Ефремов Л.И.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологи ДЗ г. Москвы

Сагынбаева Венера Эсенбаевна.

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3026

E-mail: I venera_32@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на комбинированную терапию с использованием иммуносупрессоров, у ряда больных ВЗК отмечается образование антител к инфликсимабу — у 32,5% больных. Синхронное изучение концентрации лекарственного препарата (инфликсимаба), ФНО- α и антител к нему в сыворотке крови позволяет судить не только об эффективности антицитокиновой терапии, но и о целесообразности дальнейшего ее проведения. Повышенный уровень АИНФ может приводить к инфузионным реакциям, уменьшению эффективности и продолжительности ответа на данную терапию. Трансплантация МСК способствует снижению уровня антител к инфликсимабу, однако у 2 (5%) больных отмечено постепенное повышение содержания названных антител. При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме. После инфузии инфликсимаба от 4 до 8 недель уровень препарата в сыворотке крови увеличивается от 45 мкг/мл и выше, далее серологическая концентрация инфликсимаба постепенно снижается и затем падает ниже порога. Высокие концентрации инфликсимаба (> 45 мкг/мл) в образцах крови при комбинированной иммуносупрессивной терапии (инфликсимаб + глюкокортикоиды + цитостатики) необходимо рассматривать как признак потенциальных осложнений. Отсутствие антител к антигенам HLA I и II класса после системной трансплантации аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга свидетельствует не только об эффективности, но и о безопасности трансплантации аллогенных МСК, в связи с чем специального подбора доноров при трансплантации аллогенных МСК не требуется.

Ключевые слова: антитела к антигенам HLA I–II класса; антитела к инфликсимабу; болезнь Крона; инфликсимаб; концентрация инфликсимаба; мезенхимальные стромальные клетки; ФНО- α ; язвенный колит.

SUMMARY

Despite combination therapy with immunosuppressive agents, 32.5% of patients with IBD showed the formation of antibodies to infliximab. Simultaneous study of the concentration of the drug (infliximab), TNF- α and antibodies to it in the blood serum allows to judge not only on the effectiveness of anticytokine therapy, but also on the advisability of further conducting therapy.

Elevated levels of AINF may lead to infusion reactions, reducing the effectiveness and duration of response to this therapy. Transplantation of MSCs reduces the level of antibodies to infliximab, but in 2 (5%) patients noticed a gradual increase of these antibodies. After infliximab infusion from 4 to 8 weeks the level in serum increased up to 45 mg/ml and higher, further serological concentration of infliximab is gradually reduced and then falls below the-horn. High concentrations of infliximab (> 45mkg/ml) in blood samples at combined immunosuppressive therapy (infliximab + glucocorticoids + cytotoxic agents) should be considered as a sign of potential complications. The absence of antibodies to antigens of HLA I and class II after systemic transplantation of allogeneic mesenchymal stromal cells (MSCs) of bone marrow demonstrates not only the effectiveness but also the safety of transplantation of allogeneic MSCs, in relation with that the special selection of donors for transplantation of allogeneic MSCs is not required.

Keywords: antibodies to the antigens of HLA I-II-class; antibodies to infliximab; Crohn's disease; infliximab; infliximab concentrations; mesenchymal stromal cells; TNF- α ; ulcerative colitis.

Основным клеточным субстратом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) — является инфильтрат, состоящий главным образом из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

ФНО- α (TNF — tumor necrosis factor) продуцируется активированными моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, НК-клетками, кератиноцитами, астроцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. В сыворотке крови здоровых доноров биологически активный ФНО- α определяется в очень низких концентрациях (0–5 пг/мл). Он обуславливает выраженную потерю массы тела — кахексию (отсюда его старое название — кахектин) и развитие септического шока, сопровождающегося лихорадкой, коллапсом и ДВС-синдромом. ФНО- α вместе с ИЛ-1, ИЛ-6 вынуждает печень продуцировать белки острой фазы, такие как С-реактивный белок, действуют на гипоталамус как эндогенный пептид, вызывая лихорадку и лейкоцитоз. ФНО- α вместе с ИЛ-1 повышает проницаемость сосудов, облегчает миграцию клеток в ткань. В отношении воспалительных заболеваний толстой кишки ФНО- α обладает способностью направлять циркулирующие воспалительные клетки в очаг воспаления, что вызывает отек, инициирует коагуляцию и играют важную роль в образовании гранулемы [1; 2; 6].

Теория селекции клонов Ф.М. Бернета дала ответ на вопрос, почему, попадая в организм, антиген вызывает синтез именно тех антител, которые специфично реагируют только с ним. Последующие эксперименты полностью подтвердили положение о том, что антитела формируются до встречи с антигеном и независимо от нее. В 1975 г. был открыт способ создания идентичных, или моноклональных антител (МКА). Десятки новых МКА находятся на стадии разработки или клинической проверки. Уже в 2004 г. Janice M. Reichert из Центра по изучению процесса разработки лекарственных препаратов при Университете Тафта предположила, что 16 из них получат лицензии FDA в течение трех лет. В 2008 г. объем торговли МКА составил во всем мире около 17 млрд долларов. По молекулярным меркам МКА — просто гиганты, каждое из них представляет собой комплекс из двух тяжелых и двух легких полипептидных цепей, свернутых замысловатым образом и снабженных сложными сахарами. Чтобы создать лекарство на основе МКА, ученые обычно начинают с антитела, взятого от мыши. Затем они гуманизируют молекулу, манипулируя с кодирующими ее генами, чтобы заменить часть или весь белок аминокислотными последовательностями, скопированными из человеческих антител. Названия препаратов, созданных на основе МКА, отражают их структуру и основные свойства. Так, препараты с окончанием «-цепт» при взаимодействии задним своим концом цепляются к цитокину, блокируя его, и соответственно предотвращают кооперацию клеток; препараты с окончанием «-ксимаб» содержат

животные МКА и, связываясь с ФНО- α , блокируют его; с окончанием «-муаб» — только человеческие (гуманизированные) МКА с аналогичным механизмом действия.

Первые широко внедренные в клиническую практику моноклональные антитела к ФНО- α получили название инфликсимаб. Инфликсимабы (ИНФЛ) представляют собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к ФНО- α , соединенных с фрагментом молекулы человеческого IgG1 k (25% мышинного белка и 75% человеческого иммуноглобулина), в целом занимающей 2/3 молекулы антитела и обеспечивающей ее эффекторные функции. ИНФЛ связывается с ФНО- α с высокой специфичностью, аффинностью и авидностью, образует стабильные комплексы с ФНО- α , подавляет биологическую активность свободного и мембраноассоциированного ФНО- α , не взаимодействует с лимфотоксином (ФНО- β), лизирует (или индуцирует) апоптоз ФНО-продуцирующих клеток [7; 8; 9].

По данным фармакокинетических исследований, максимальная концентрация ИНФЛ в плазме пропорциональна вводимой дозе, объем распределения соответствует внутрисосудистому, а период полужизни составляет 8–12 дней. При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме, его концентрация в крови соответствует вводимой дозе. ИНФЛ вводится внутривенно в дозе 3 мг/кг или 5 мг/кг как в режиме монотерапии, так и в сочетании с базисными препаратами (метотрексат или сульфасалазин). Длительность инфузии около двух часов. Инфузии повторяют через 2 недели, через 6 недель, далее один раз в два месяца. Концентрация ИНФЛ в сыворотке дозозависимо увеличивалась после инфузии ИНФЛ или 5 мг/кг при измерении через 6-недельные интервалы (инфузии в 0,2 и 6 нед.) и стабилизировалась на 24-й нед. Средняя концентрация на 24-й нед. была 3,4 и 7,5 мг/кг для групп, получавших 3 и 5 мг/кг ИНФЛ, соответственно. После последней инфузии ИНФЛ на 24-й нед. серологическая концентрация ИНФЛ постепенно снижалась и затем падала ниже порога обнаружения на 36-й нед. (в группе, получавшей 3 мг/кг ИНФЛ) и в неделю 44 (в группе, получавшей 5 мг/кг ИНФЛ) [3; 4].

Терапевтический эффект ИНФЛ при воспалительных процессах зависит от концентрации лекарственного препарата в сыворотке крови. Определенные проблемы могут возникать в связи с иммуногенностью МКА, индуцирующих синтез антител против вводимых МКА. Очевидно, что синтез этих антител может приводить к снижению эффективности лечения, индуцировать образование иммунных комплексов [3]. Эпизодические инфузии ИНФЛ в большинстве случаев — до 55% — приводят к образованию антител к ИНФЛ (АТ к ИНФ). У многих больных лечение имеет ограниченный успех из-за быстрой деградации лекарственного

препарата или образования антител к лекарственным средствам. Это может привести к серьезным осложнениям, вплоть до системной анафилаксии с возможным летальным исходом [10–12].

При применении ИНФЛ иногда организм начинает вырабатывать на это лекарство антитела, что снижает эффект от его применения. В журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* недавно назад была опубликована статья о том, что у тех из пациентов с болезнью Бехтерева, у которых через 54 недели применения ИНФЛ эффект оказывается не очень хороший, в сыворотке крови часто обнаруживается высокий уровень АТ к ИНФЛ, а сам ИНФЛ не обнаруживается вовсе. На основании этого в статье делается такой вывод: «При болезни Бехтерева высокий уровень ИНФЛ коррелирует с хорошими клиническими результатами. Обнаружение АТ к ИНФЛ в течение 54 нед. ассоциируется с необнаружением ИНФЛ в сыворотке крови, уменьшенным ответом на лечение и повышенным риском инфузионных реакций» [13; 14].

HLA-диагностика, или тканевое типирование, применяется в современных условиях для решения вопросов трансплантации костного мозга, солидных органов и создания регистров неродственных доноров. У человека гены главного комплекса гистосовместимости локализованы на 6-й хромосоме и кодируют так называемые лейкоцитарные антигены — HLA, human leucocyte antigens — историческое название, обусловленное способом их идентификации. Различают два основных класса HLA-антигенов. Антигены HLA класса I экспрессируются преимущественно на Т-лимфоцитах, класса II — преимущественно на В-лимфоцитах. Для решения клинических задач подбора доноров при трансплантации внутренних органов и костного мозга проводят типирование антигенов HLA I класса (локусов А, В и С) и HLA II класса (локусов DR, DQ и редко DP) [5; 15; 16]. Известно, что аллогенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) не обладают иммуностимулирующими свойствами *in vitro*: они не индуцируют пролиферацию лимфоцитов в реакции смешанной культуры и не являются мишенями для действия NK-клеток. Комплекс HLA — главная антигенная система, определяющая выживаемость неродственного трансплантата. Антитела к антигенам HLA I и II класса могут появляться в организме после трансплантации гемопоэтических МСК, полученных от неродственных несовместимых доноров. При появлении антител к антигенам HLA I и II класса после системной трансплантации аллогенных МСК происходит разрушение клеток с увеличением риска осложнения [17; 18; 19].

В патогенезе ВЗК доказана важная роль ФНО- α , который является новой мишенью для современной биологической терапии. Однако в литературе отсутствуют данные по фармакокинетике инфликсимаба, его концентрации, уровню АТ к ИНФЛ при проведении антицитокиновой терапии и антител к антигенам HLA I и II класса в сыворотке крови

при проведении клеточной терапии у больных ВЗК. Вышеизложенные обстоятельства определили цель настоящего исследования.

Цель исследования: определить синхронно уровень ФНО- α , инфликсимаба и титр антител к нему в сыворотке крови для изучения эффективности антицитокиновой терапии; изучить наличие антител (IgG) к антигенам HLA I и II класса в образцах крови для изучения эффективности и безопасности трансплантации аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК), полученных от HLA-несовместимых доноров при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 40 больных ВЗК, получавших инфликсимаб, из них 22 с язвенным колитом (ЯК) (12 мужчин, 10 женщин) и 18 больных с болезнью Крона (БК) (7 мужчин, 11 женщин). Возраст больных 16–70 лет, средний возраст — $37,8 \pm 2,5$ ($M \pm \sigma$).

Обследовано 25 больных с ВЗК после трансплантации аллогенных МСК, из них 19 с язвенным колитом (ЯК) (13 мужчин, 6 женщин) и 6 с болезнью Крона (БК) (5 мужчин, 1 женщина). Возраст больных 16–70 лет, средний возраст — $33,5 \pm 2,1$ ($M \pm \sigma$). Из 19 больных ЯК у 13 наблюдалось тотальное поражение, у 2 — левосторонне поражение, у 4 — дистальное поражение. Среди 6 больных БК у 5 имело место поражение толстой кишки, у одного — поражение тонкой и толстой кишок.

Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, гистологических и инструментальных методов исследования.

Для суждения об эффективности проводимой терапии у больных, получавших ИНФЛ, одновременно определяли уровень ФНО- α , лекарственного препарата (инфликсимаб) и антитела к нему в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), *Matriks biotek* (Турция), *Immunodiagnostik* (Германия). Для суждения об эффективности и безопасности трансплантации аллогенных МСК определяли IgG HLA антител I и II класса в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением тест-систем *GTi_r Diagnostics* (Бельгия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы *Statistica 6.0*, достоверность полученных величин определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты настоящего исследования, у больных ВЗК, в стадии обострения отмечалось увеличение продукции провоспалительного ФНО- α ,

после проводимой терапии отмечалось постепенно снижение продукции фНО- α (рис. 1).

Через 5–10 введений ИНФЛ среди 39 больных ВЗК у 13 (32,5%) выявлен повышенный титр антител к этому препарату — от 69 до 314 нг/мл при норме менее 5 нг/мл. Содержание АТ к ИНФЛ в среднем составило $177,8 \pm 30,6$ нг/мл. У данных больных повышение уровня АТ к ИНФЛ сопровождалось ухудшением клинической картины: появление болевого синдрома, увеличение частоты стула с примесью крови и слизи, снижение уровня гемоглобина, аллергические реакции по типу крапивницы и отека Квинке.

При ЯК среди 22 больных у 8 (36,3%) выявлены АТ к ИНФЛ, в среднем их концентрация составила $187,9 \pm 38,2$ нг/мл. При БК из 18 больных у 5 (27,7%) выявлены АТ к ИНФЛ, в среднем — $85,6 \pm 48,4$ нг/мл (норма < 5 нг/мл) (рис. 2). Необходимо отметить, что наиболее высокая концентрация АТ к ИНФЛ выявлялась при ЯК, а при БК выявлялся более низкий уровень.

Больным, у которых были выявлены АТ к ИНФЛ, осуществлена одно- и двухкратная системная трансплантация аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга с целью повышения эффективности проводимой антицитокиновой

терапии. Через 4 нед. уровень АТ к ИНФЛ у всех больных снизился с 285 до 0–0,8 нг/мл, в среднем до $8,5 \pm 2,2$ нг/мл. Данное снижение сопровождалось уменьшением активности ВЗК.

При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме.

После инфузии ИНФЛ от 4 до 8 недель уровень препарата в сыворотке крови увеличивается от 45 мкг/мл и выше, в последующем серологическая концентрация ИНФЛ постепенно снижалась и затем падала ниже порогового уровня (рис. 3).

После 5–10-го введения ИНФЛ среди 39 больных ВЗК, получавших ИНФЛ, его уровень в сыворотке крови колебался от 0 до 45 мкг/мл (максимальная концентрация), при средних значениях $10,8 \pm 2,7$ мкг/мл. У 7 больных (17,9%) из 40 обследованных, получавших ИНФЛ, выявлен повышенный титр препарата от 45 до 360 мкл/мл, при этом АТ к ИНФЛ не выявлялись, а титр АТ к ИНФЛ был минимальным: 0–1,2 нг/мл. При выявлении АТ к ИНФЛ уровень лекарственного препарата (инфликсимаба) снизился с 45 до 0–5 мкг/мл, в среднем до $1,3 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3). Данное снижение сопровождалось повышением активности заболевания, а

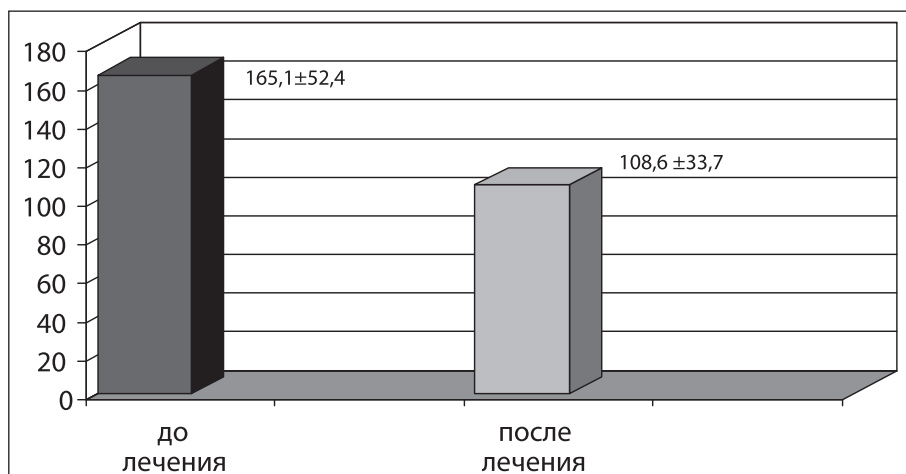


Рис. 1. Уровень фНО- α в сыворотке крови у больных ВЗК, получавших ИНФЛ, в зависимости от продолжительности терапии

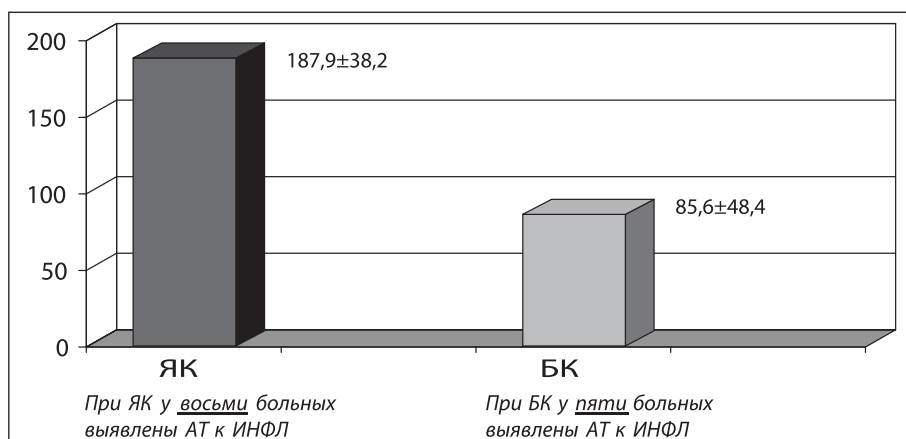


Рис. 2. Антитела к инфликсимабу (при исследовании из 40 больных ВЗК у 13 выявлены АТ к ИНФЛ)

также как ухудшением клинической картины, так и лабораторных показателей (повышение уровня СРБ, лейкоцитов, СОЭ).

Необходимо отметить, что 5 больных с высокой концентрацией ИНФЛ (> 45 мкг/л) одновременно получали азатиоприн + глюкокортикостероиды (с постепенной отменой ГКС). Подобная комбинированная иммуносупрессивная терапия значительно увеличивает клиническую эффективность, однако следует помнить, что при этом может возрастать риск осложнений, обусловленных вторичным иммунодефицитом (на фоне несостоятельности иммунной системы).

Для изучения эффективности фармакокинетики и антицитокриновой терапии у больных ВЗК в сыворотке крови синхронно изучались уровень ФНО-α, лекарственного препарата (инфликсимаба) и титр антител к нему.

Клинический случай 1: Больная А., 47 лет. Диагноз: ЯК, субтотальное поражение, гормонозависимая форма.

Как следует из рис. 4, у данной больной после введения ИНФЛ уровень ФНО-α в сыворотке крови был выше границы нормальных значений (при норме ФНО-α < 50 пкг/мл), на 40-й нед. отмечалось повышение до двух норм — 154,3 пкг/мл. Необходимо отметить, что снижение уровня ФНО-α в сыворотке крови возможно связано с комбинированной иммуносупрессивной терапией (ИНФЛ+АЗА+метипред). Уровень ИНФЛ в сыворотке через 8 нед. после введения препарата повышался до максимального значения — 45 мкг/мл, через 16 нед. снизился до 6,25 мкг/мл, далее отмечалось постепенное снижение уровня ИНФЛ до нуля. Через 64 нед. отмечалось резкое повышение уровня АТ к ИНФЛ — выше 240 нг/мл, которое сопровождалось учащением расстройства стула до 10 раз в сут. и болями в животе. После однократного введения аллогенных МСК костного мозга титр антител снизился

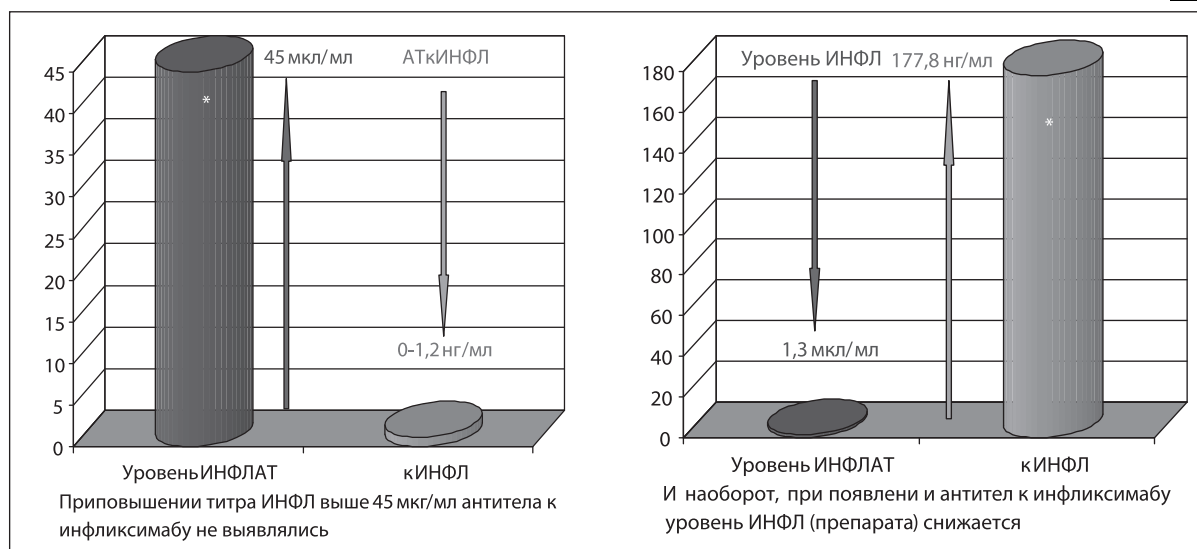


Рис. 3. Уровень лекарственного препарата (ИНФЛ) и АТ к нему в сыворотке крови у больных ВЗК, получавших ИНФЛ

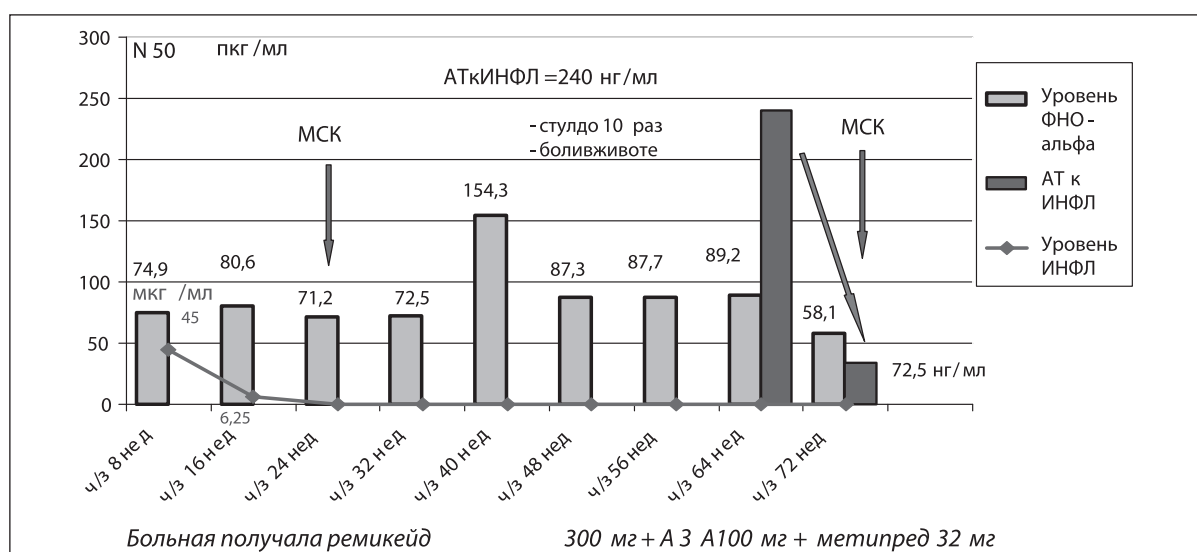


Рис. 4. Больная А., 47 лет. Диагноз: ЯК, субтотальное поражение, гормонозависимая форма

до 72,5 нг/мл. Данное снижение сопровождалось уменьшением активности ВЗК и снижением уровня ФНО-α в сыворотке крови до 58,1 пкг/мл.

Клинический случай 2: Больная Ш., 46 лет. Диагноз: ЯК, левостороннее.

Как видно из рис. 5, уровень ФНО-α, несмотря на введение ИНФЛ, начиная от первого до последнего практически сохранялся высоким — выше 1000 пкг/мл (норма < 50 пкг/мл). Таким образом, можно сделать заключение с учетом клинического течения заболевания, что у данной больной ИНФЛ практически не работал. Концентрация ИНФЛ в сыворотке через 16 нед. после введения препарата повысилась до максимального уровня — 45 мкг/мл, через 24 нед. снизилась до 6,25 мкг/мл, далее отмечалось постепенное снижение уровня лекарственного препарата до нуля, после 40-й недели уровень ИНФЛ в сыворотке крови не определялся, на 48-й неделе отмечалось резкое повышение уровня АТ к ИНФЛ до 240 нг/мл. У данной больной повышение уровня АТ к ИНФЛ сопровождалось ухудшением

клинической картины: появление болевого синдрома, увеличение частоты стула до 8 раз/сут. с примесью крови и слизи. У больной проводилась монотерапия инфликсимабом (суммарная однократная дозировка составляла 300 мг).

Клинический случай 3: Больная Г., 30 лет. Диагноз: Болезнь Крона, илеоколит, гормонозависимая форма. У данной больной эффекта от проводимой антицитокиновой терапии отмечено не было, несмотря на комбинированную терапию (ИНФЛ + буденофальк). В сыворотке крови сохранялся повышенный уровень ФНО-α. После проведения индукционной терапии концентрация ИНФЛ в сыворотке крови не определялась, однако после однократного введения аллогенных МСК костного мозга концентрация ИНФЛ в сыворотке повысилась до 4,5 мкг/мл, а уровень ФНО-α снизился с 327,3 до 178,5 пкг/мл. Через 32 нед. отмечалось снижение уровня ИНФЛ с 4,5 до 0 мкг/мл, титр антител составил больше 240 нг/мл (норма < 5 нг/мл). После второго введения аллогенных МСК костного мозга уровень

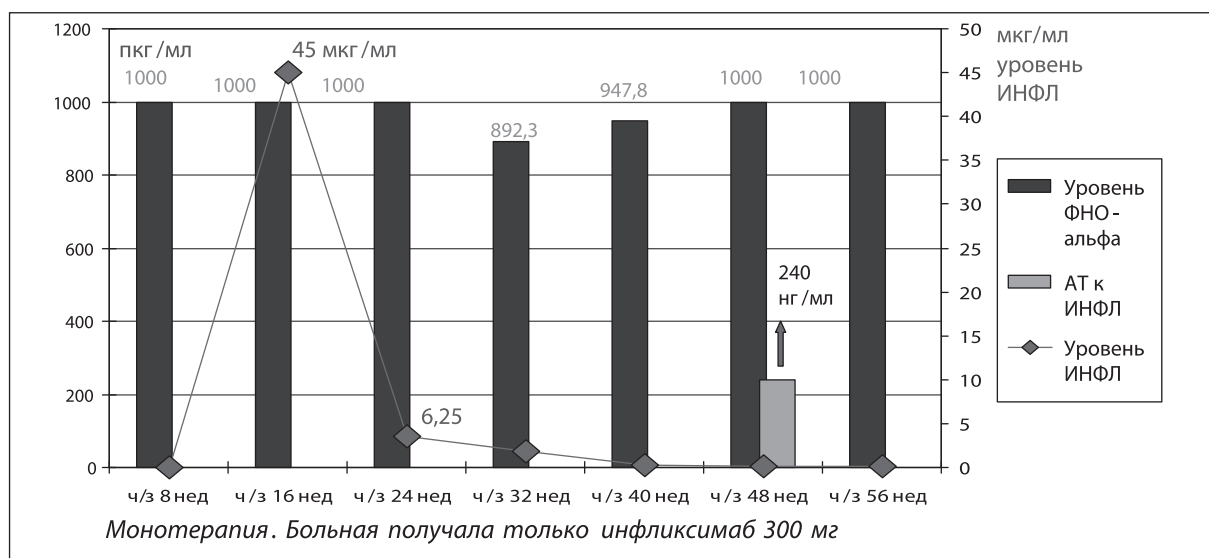


Рис. 5. Больная Ш., 46 лет. Диагноз: ЯК, левостороннее поражение

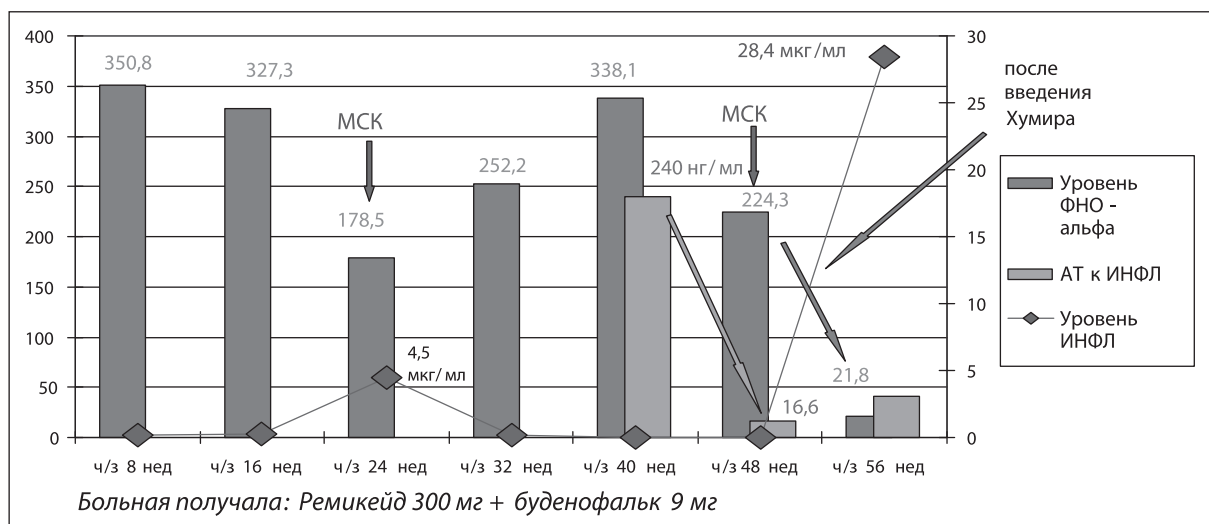


Рис. 6. Больная Г., 30 лет, болезнь Крона, илеоколит, гормонозависимая форма

АТ к ИНФЛ снизился с 240 до 16,6 нг/мл, однако в сыворотке крови сохранялся повышенный уровень ФНО-α. У больной повышение уровня АТ к ИНФЛ сопровождалось ухудшением клинической картины, которое характеризовалось появлением болевого синдрома, увеличением частоты стула с примесью слизи, а также снижением уровня гемоглобина и повышением уровня СРБ. В связи с вторичной неэффективностью инфликсимаба больной назначен адалимумаб.

После второго введения адалимумаба у больной отмечалось снижение уровня ФНО-α до 21,8 пкг/мл (норма < 50 пкг/мл) в сыворотке крови. Данное снижение также сопровождалось уменьшением активности ВЗК.

Клинический случай 4: Больной Д., 68 лет. Диагноз: ЯК, левостороннее поражение, гормонозависимая форма. У данного больного уровень ФНО-α в сыворотке крови за время наблюдения колебался от 60 до 100 пкг/мл (норма < 50 пкг/мл). Больной получал

комбинированную терапию (ИНФЛ + АЗА), снижение уровня ФНО-α, возможно, связано с проведением системной иммуносупрессивной терапии. После 9-го введения ИНФЛ отмечалось повышение уровня АТ к ИНФЛ до 240 нг/мл, что сопровождалось ухудшением клинической картины: появление болевого синдрома, увеличение частоты стула до 6 раз в сут. с примесью крови и слизи. После однократной системной трансплантации аллогенных МСК костного мозга титр АТ к ИНФЛ снизился с 240 до 0 нг/мл, а уровень инфликсимаба увеличился с 0 до 45 мкг/мл, однако после 12-го введения ИНФЛ постепенно отмечалось нарастание титр АТ к ИНФЛ до 39,4 нг/мл (норма < 1,5 нг/мл).

Динамика антигенов HLA I-II класса после системной трансплантации МСК
Среди 25 больных ВЗК после системной трансплантации аллогенных МСК через

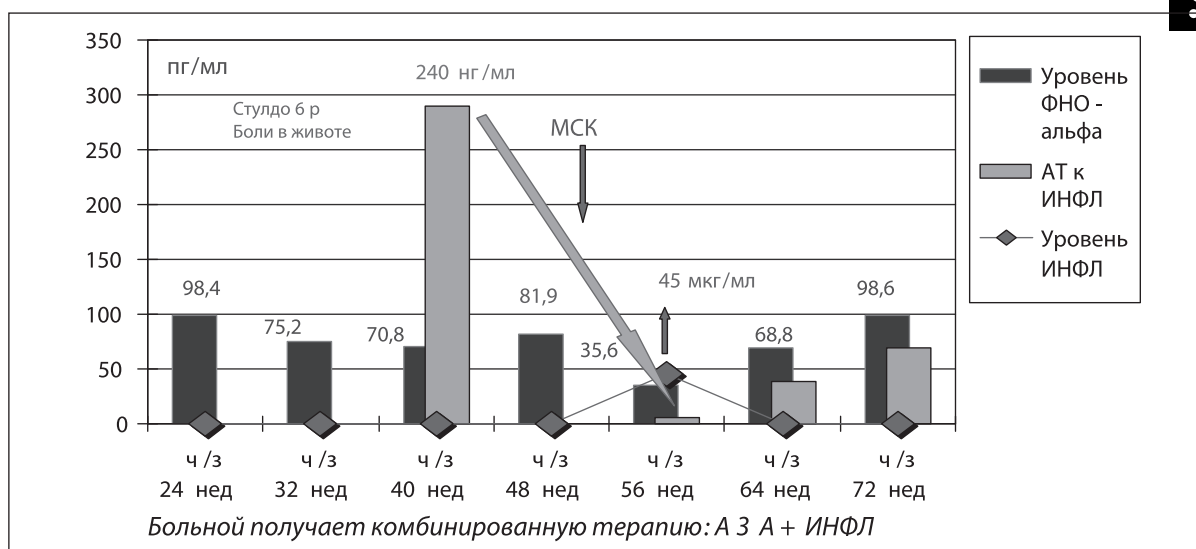


Рис. 7. Больной Д., 68 лет, ЯК, левостороннее поражение, гормонозависимая форма

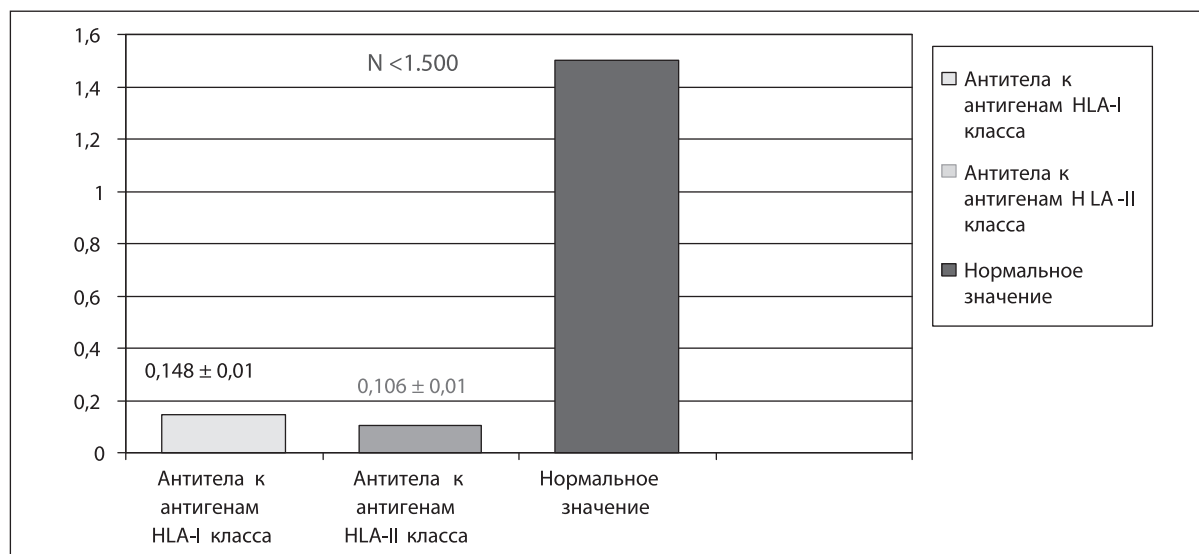


Рис. 8. После системной трансплантации аллогенных МСК через 6 и 12 мес. антитела к антигенам IgG HLA I и II класса в сыворотке крови у больных ВЗК не обнаруживаются

6 и 12 мес. в образцах крови ни в одном случае не были выявлены IgG антитела к антигенам HLA I класса. Концентрация IgG антитела к антигенам HLA I класса колебалась от 0,087 до 0,332. Тест на выявление IgG антитела к антигенам HLA I класса считался положительным, начиная с концентрации выше 1,500. Содержание IgG антитела к антигенам HLA I класса в среднем составило $0,148 \pm 0,01$ (рис. 8).

Среди 25 больных ВЗК после системной трансплантации аллогенных МСК через 6 и 12 мес. IgG антитела к антигенам HLA II класса в сыворотке крови также не обнаруживались. Концентрация IgG антитела к антигенам HLA II класса колебалась от 0,052 до 0,275, достигая в среднем $0,106 \pm 0,01$. Тест на выявление IgG антитела к антигенам HLA II класса так же, как и при I их классе, считался положительным при повышении концентрации $>1,500$.

У всех больных после трансплантации МСК при иммунологическом исследовании появления IgG антитела к антигенам HLA I и II классов в сыворотке крови не наблюдалось, что коррелировало с улучшением клинической картины (уменьшением или купированием болевого синдрома, нормализация стула и др.) и уменьшением индекса эндоскопической активности.

ВЫВОДЫ

1. Синхронное изучение концентрации лекарственного препарата (инфликсимаба), ФНО- α и антител к нему в сыворотке крови позволяет судить не только об эффективности антицитокиновой

терапии, но и о целесообразности дальнейшего ее проведения.

2. Несмотря на комбинированную терапию с использованием иммуносупрессоров, у ряда больных ВЗК отмечается образование антител к инфликсимабу — у 32,5% больных. Повышенный уровень АТ к ИНФЛ может приводить к инфузионным реакциям, уменьшению эффективности и продолжительности ответа на данную терапию.

3. Трансплантация МСК способствует снижению уровня антител к инфликсимабу, однако у 2 (5%) больных отмечено постепенное повышение антител к ИНФЛ.

4. При повторном введении инфликсимаба не накапливается в организме. После инфузии инфликсимаба от 4 до 8 недель уровень препарата в сыворотке крови увеличивается от 45 мкг/мл и выше, далее серологическая концентрация инфликсимаба постепенно снижается, достигая значений ниже минимального уровня.

5. Высокие концентрации инфликсимаба (> 45 мкг/мл) в образцах крови при комбинированной иммуносупрессивной терапии (инфликсимаб + глюкокортикостероиды + иммуносупрессоры) необходимо рассматривать как фактор потенциальных инфекционных осложнений.

6. Отсутствие антител к антигенам HLA I и II класса после системной трансплантации аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга свидетельствует не только об эффективности, но и о безопасности трансплантации аллогенных МСК. Специального подбора доноров при трансплантации аллогенных МСК по HLA-системе не требуется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто и др. // Наглядная медицина. Перевод с английского. Москва. — 2009.
2. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.А. Воробьев, А.С. Быкова, А.В. Караулова — М.: Практическая медицина. 2006. — 288 с.
3. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли — α новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // РМЖ. 2000. Т. 8. № 17. С. 718–722.
4. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли — α в ревматологии / Е.Л. Насонов // РМЖ. 2003. № 7. С. 718–722.
5. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот и др. // Пер. с англ. — М.: 2007. — 568 с.
6. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии, диагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин // Руководство для врачей. — М. 2009. — 345 с.
7. Feagan B. Infliximab in treatment of Crohn's disease / B. Feagan // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 14. Suppl. C.—6B.
8. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel diseases / P. Rutgeerts // J. Gastroenterol Hepatol. 2002. Vol. 17. Suppl. S177 QR.
9. Tragan S.R. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF- α therapy / S.R. Tragan // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 14. (suppl.C). 13 C.
10. Keating G.M. Infliximab: an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis, BioDroge / G.M. Keating, C.M. Perry — 2002/—16 (2). 111–48.
11. Han P.D. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease / P.D. Han, R.D. Cohen // Gruds. 2004. 64(16) : 1767–77.
12. Remicade approved for children with Crohn's disease. FDA Comsun. 2006. Jul–Aug. 40(4).—6.
13. Xu Z. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis, J Clin Pharmacol. / Z. Xu, K. Seitz, A. Fasanmade et al. // 2008. Jun. 48 (6): 681–95. Epub 2008. Apr. 9.
14. Elliott M.J. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis / M.J. Elliott, R.N. Maini, M. Feldmann et al. // Lancet. 1994. Oct 22. 344 (8930). 1125–7.
15. Apanius V. / V. Apanius, D. Penn, P.R. Slev // Crit. Rev. Immunol. 1997. Vol. 17. № 2. P. 179–224.
16. Mackay I. / I. Mackay, F.S. Rosen // N Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 11. P. 782–787.
17. Apanius V. / V. Apanius, D. Penn, P.R. Slev // Crit. Rev. Immunol. 1997. Vol. 17. № 2. P. 179–224.
18. Mackay I. / I. Mackay, F.S. Rosen // N Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 11. P. 782–787.
19. Retersdorf E.W. / E.W. Retersdorf, J.A. Hasen, P.J. Martin et al. // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 25. P. 1794–1800.