



### Иммуногенность биологических молекул — важнейший фактор, влияющий на эффективность терапии

Симпозиум «Слагаемые успеха терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматических заболеваниях» был посвящен вопросам прогнозирования клинического ответа на терапию ГИБП при различных ревматических заболеваниях — РА, АС, ПсА. С докладами выступили российские и зарубежные специалисты.

Современным возможностям прогнозирования ответа на терапию ГИБП был посвящен доклад *академика РАН Е.Л. Насонова (Москва)*. Основная идея доклада состояла в том, что современная биологическая терапия должна быть ориентирована на стратегию «Лечение до достижения цели» («Treat to target» — T2T). А это возможно только при объективном мониторинге эффективности проводимой терапии.

*Академик РАН Е.Л. Насонов* подчеркнул необходимость изучения иммуногенности ГИБП как важного фактора снижения клинического ответа на лечение и увеличения риска инфузионных осложнений. Обращено внимание, что этанерцепт (ЭТЦ) (человеческий растворимый рекомбинантный рецептор ФНО II типа, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG человека) обладает наименьшей иммуногенностью по сравнению с другими ингибиторами ФНО $\alpha$  и не индуцирует выработку нейтрализующих антител к препаратам (АТП), блокирующих функционально активные участки ГИБП. Однако у больных РА монотерапия ЭТЦ значительно менее эффективна, чем его комбинация с МТ. Последний не только снижает риск образования антител к ингибиторам ФНО $\alpha$ , но и усиливает иммуносупрессивное действие данной группы ГИБП, в частности способность ЭТЦ подавлять патологическую активацию В-лимфоцитов. При этом в отличие от прямого влияния ЭТЦ на В-клетки через подавление синтеза BAFF и увеличение числа фолликулярных Т-хелперов в крови МТ оказывает прямое анти-В-клеточное действие, уменьшая количество переходных В-клеток и продукцию иммуноглобулинов.

*S. Garces (Португалия)* сообщила о современных лабораторных методах оценки иммуногенности ГИБП с использованием иммуноферментного и радиоиммунного анализа, позволяющих с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью определять концентрацию ГИБП и антител к ним в сыворотке крови.

В докладе *S. Garces* подробно охарактеризованы механизмы и последствия развития иммуногенности на фоне терапии ГИБП. Были представлены также результаты проведенного автором метаанализа значения иммуногенности ГИБП в терапии аутоиммунных заболеваний и проект предварительного алгоритма тестирования пациентов. Известно, что все ГИБП, являясь сложными белковыми молекулами, могут индуцировать образование антител, включая АТП, которые существенно изменяют фармакокинетические и фармакодинамические свойства лекарственного средства. Из 2082 тематических публикаций были отобраны 17, наиболее соответствующих задаче анализа — оценить, как иммуногенность влияет на клинический ответ на лечение, а сопутствующая иммуносупрессивная терапия — на образование АТП.

Этот анализ позволил сделать ряд важных выводов. Иммуногенность ГИБП — важный аспект, который оказывает влияние на достижение эффекта биологической терапии, особенно в долгосрочной перспективе. Согласно результатам метаанализа, обнаружение антител к инфликсимабу и АДА у 865 пациентов с РА, АС, ПсА и воспалительными заболеваниями кишечника сопровождается снижением клинического эффекта данных ГИБП на 68%. Наличие АТП, особенно нейтрализующих, резко снижает эффективность и повышает вероятность отмены препарата. По мнению *d-ра S. Garces*, определение концентрации ГИБП и уровня антител к нему в сыворотке крови необходимо внедрить в рутинную практику ревматолога. Оценка эффективности и необходимости переключения должна проводиться после определения концентраций препарата и антител и их оценки. На определении этих параметров основан алгоритм, предложенный *S. Garces* в 2013 г. Этот алгоритм предполагает определение уровня ГИБП и АТП в сопоставлении с клиническим эффектом терапии для принятия решения о необходимости изменения дозы и интервалов вве-

## И Н Ф О Р М А Ц И Я

дения препарата (интенсификация, редукция или прекращение терапии), о переходе на альтернативный ингибитор ФНО $\alpha$ , о переключении на другой класс ГИБП. Применение данного алгоритма в реальной клинической практике позволяет достичь оптимального ответа на ГИБП и эффективно контролировать активность болезни. Сопутствующее назначение иммуносупрессоров, в первую очередь МТ, является важнейшим фактором, предотвращающим образование АТП. Так, было показано, что при применении АДА на фоне терапии МТ или азатиоприном (АЗА) частота обнаружения АТП снижается на 41% по сравнению с таковой у больных, не получавших эти препараты. Имеет существенное значение то, что среди всех ГИБП (по крайней мере среди всех ингибиторов ФНО $\alpha$ ) этанерцепт (ЭТЦ) демонстрирует минимальный уровень образования АТП. Для получения максимального долгосрочного эффекта терапии первый ГИБП должен обладать минимальной иммуногенностью (автор считает, что с этой точки зрения оптимальный препарат – ЭТЦ).

В докладе *д.м.н. Т.В. Кортаевой (Москва)* были более широко представлены факторы, которые могут препятствовать достижению эффекта терапии у пациентов со спондилоартритами. Автор подчеркнула, что иммуногенность ГИБП становится все более актуальной проблемой и не учитывать ее нельзя. Проведено сравнение иммуногенности различных ингибиторов ФНО $\alpha$  при лечении спондилоартритов и представлены новые данные литературы, касающиеся использования транскриптомных и протеомных биомаркеров для оценки эффективности терапии ПсА.

В завершение симпозиума *д.м.н. Е.Н. Александрова (Москва)* представила практическим врачам весь спектр диагностических и лабораторных опций, которые могут применяться для мониторинга состояния больных на фоне терапии ГИБП в настоящее время. Определение уровня препарата и АТП технически возможно в наших условиях.

Показано, что исследование в крови, моче, синовиальной жидкости, биоптатах синовиальной ткани, почки и других органов и тканей генетических, геномных, транскриптомных, протеомных и метаболических биомаркеров с помощью классических, униплексных методов иммунного анализа, а также мультиплексных технологий, основанных на применении ДНК- и белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии, позволяет наряду с диагностикой ревматических заболеваний в ранней стадии (диагностические биомаркеры), оценкой активности и прогноза заболевания (прогностические биомаркеры) осуществлять персонализированный мониторинг активности патологического процесса на фоне терапии, прогнозировать эффективность и безопасность лечения ГИБП (фармакотерапевтические биомаркеры), что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этими препаратами.

В заключение *академик РАН Е.Л. Насонов* высоко оценил прозвучавшие на симпозиуме доклады, отметив их новизну и практическое значение.

*Д.м.н. Д.Е. Каратеев, д.м.н. Е.Н. Александрова, ФГБНУ «ННИИР им. В.А. Насоновой»*