



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 α 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 α , 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 *д-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 α , 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 α) 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 α 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»*