

РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Бондарев В.П., Меркулов В.А. НЦ ЭСМП, Москва

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес для корреспонденции:
119002, Россия, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 41
E-mail: Soldatov@expmed.ru

RARE ADVERSE REACTIONS WHEN USING BIOTHERAPEUTIC PREPARATIONS

Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Bondarev V.P., Merkulov V.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of Russian Federation.

В последние 30 лет активно разрабатываются и применяются биотерапевтические (биотехнологические, генно-инженерные) препараты. Применение данных препаратов принципиально изменило лечение многих тяжёлых заболеваний, таких как наследственные, опухолевые, аутоиммунные, инфекционные, воспалительные и др. Высокая эффективность данного класса препаратов обусловлена их направленным (таргетным) действием. Кроме того, биотерапевтические препараты, в отличие от традиционных химических, не обладают токсичностью, так как метаболизируются как эндогенные белки организма. В то же время появление биотерапевтических препаратов привело и к появлению новых проблем безопасности, в первую очередь обусловленных их биологической природой и таргетным механизмом действия.

Биотерапевтические препараты представлены двумя большими группами. К первой группе относятся препараты, которые являются аналогами эндогенных белков организма, такие как ростовые факторы, цитокины, факторы свёртывания крови, гормоны, ферменты и др., которые применяются при дефиците или для повышения специфической активности соответствующего эндогенного белка. Вторая группа препаратов представлена моноклональными антителами, которые связываясь с «лигандом/рецептором-мишенью» блокируют или стимулируют функциональную активность соответствующих систем организма.

Применение препаратов первой группы вызывает развитие побочных реакций (ПР), обусловленных функциональными (фармакологическими) свойствами препарата и иммуногенностью. Например, применение препаратов эритропоэтинов в высоких дозах может привести к развитию артериальной гипертензии, а подкожное введение может вызвать развитие иммунного ответа с выработкой антител класса IgG4, специфичных к эритропоэтину. В крайне тяжёлой ситуации возможно

развитие парциальной красноклеточной аплазии за счёт перекрестного связывания эндогенного эритропоэтина антителами, которые были выработаны в ответ на введение препарата.

Развитие ПР при лечении препаратами на основе моноклональных антител (mAb) обусловлено функциональной активностью препарата (специфической активностью). mAb связываясь с «лигандом/рецептором-мишенью» могут вызвать изменение активности соответствующей системы организма с развитием ПР. В частности, при применении препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли (препараты анти-TNF α , связывание растворимого и/или мембранного TNF α) приводит к подавлению противомикробной иммунной защиты, что может инициировать развитие таких инфекционных осложнений как туберкулёз или гепатит.

Ипилимумаб представляет собой mAb против молекулы CTLA-4, которая играет важную роль в поддержании иммунологической толерантности к белкам организма. При введении ипилимумаба большим подавление механизмов иммунологической толерантности к клеткам опухоли стимулирует противоопухолевую активность Т-клеток (Т-хелперов и Т-киллеров). Однако подавление иммунологической толерантности также может вызвать развитие осложнений, механизм которых основан на повышении иммунной реакции против собственных тканей (аутоиммунный гепатит, мультиформная эритема, аутоиммунный нефрит, симптомы, напоминающие миастению Гравис, аутоиммунный тиреоидит, вторичная недостаточность коры надпочечников, псориаз, синдром высвобождения цитокинов, саркоидоз, аутоиммунная центральная нейропатия (энцефалит) и др.). Обычно после отмены препарата клинические проявления данных осложнений претерпевают обратное развитие.

Некоторые «рецепторы/лиганды», являющиеся «мишенью» для препаратов mAb, имеют высокое

сходство с антигенами белков организма, которые расположены не на клетках «органа-мишени», а на клетках других тканях, что может привести к развитию ПР за счет перекрестного связывания их с препаратом mAb. Например, цетуксимаб (mAb против рецептора эпидермального фактора роста), разработанный для лечения рака головы, шеи, лица и прямой кишки, может вызвать ПР, которые характеризуются различными формами повреждения тканей кожи, за счёт связывания с соответствующими рецепторами в коже. Трастузумаб (mAb, блокирующее рецептор (HER-2) эпидермального фактора роста) применяется для лечения HER-2 положительного рака груди у более чем 30% больных, вызывает развитие левожелудочковой недостаточности. Механизм развития данной ПР слабо изучен, предполагается, что взаимодействие трастузумаба с рецепторами HER-4 кардиомиоцитов вызывает увеличение количества активных форм кислорода в клетках миокарда и запускает механизм апоптоза.

Использование натализумаба (mAb, блокирующие A4-интегрин) при лечении рассеянного склероза подавляет миграцию лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер, что приводит к снижению иммунологического надзора в ЦНС. В конечном итоге это может привести к развитию мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной вирусом Джона Каннингема (JC).

Большинство ПР, которые связаны с фармакологическими свойствами препарата, являются «предсказуемыми ПР» и обычно хорошо охарактеризованы до регистрации препарата, в процессе его клинических исследований. В то же время сложной задачей является характеристика неожиданных, редких и парадоксальных ПР. Это обусловлено определенными ограничениями на этапе проведения клинических исследований для регистрации препарата. Так как в клинические исследования до регистрации препарата, с учётом нормативных требований и этических норм, тщательно отбирают больных с заболеваниями, для лечения которых разработан препарат, так называемая «целевая» популяция. При этом обычно не проводятся исследования в особых группах больных (лица пожилого возраста, дети, беременные, больные с определенной сопутствующей патологией и др.), в исследования стараются включать больных без сопутствующих заболеваний и сопутствующего лечения. Кроме того, исследования проводятся на ограниченной по численности популяции больных. Поэтому ПР, которые встречаются редко и при определенных условиях, а также ПР в отдельных популяциях больных, не всегда могут быть выявлены и охарактеризованы на этапе предрегистрационных исследований.

Мониторинг и анализ безопасности применения биотерапевтических препаратов в течение последних 15-ти лет позволил установить многие ПР, которые

встречаются крайне редко. Кроме того было установлено, что применение данных препаратов может привести к развитию и, так называемых, «парадоксальных» побочных реакций, т.е. осложнений в форме заболеваний для лечения которых разработан препарат. Ещё более сложной проблемой является изучение механизма развития некоторых ПР (особенно редких и парадоксальных). Например, при лечении различных заболеваний (ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и др.) препаратами mAb из группы анти-TNF α у больных (с частотой до 5% случаев) наблюдается развитие кожных осложнений, которые в первую очередь квалифицируются как аллергические реакции. И только в последние годы при тщательном углубленном исследовании механизма развития данных ПР было установлено, что применение препаратов анти-TNF α может привести к развитию так называемого «парадоксального псориаза» (у 5% больных), в том числе и у больных с классической формой псориаза. Установлено, что в развитии «парадоксального псориаза» ключевую роль играет компенсаторное (в ответ на блокирование TNF α) увеличение уровня интерферона гамма (INF γ).

Кроме того, до сих пор не установлена роль биотерапевтических препаратов в развитии некоторых синдромов. В частности, синдром активации макрофагов (SAM), который развивается при обострении инфекционного процесса у больных ревматоидными заболеваниями и в первую очередь ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) (или болезнью Стилла у взрослых). SAM является тяжелым и опасным для жизни (вплоть до летальных исходов) осложнением ревматоидных заболеваний, обусловленный чрезмерной активацией лимфоцитов и макрофагов и увеличением их количества. SAM имеет очень сходную картину с первичной или вторичной формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, поэтому некоторые специалисты предпочитают ставить диагноз «вторичный лимфогистиоцитоз» вместо SAM. Патогенез SAM обусловлен массивным выбросом, в основном, провоспалительных цитокинов (INF γ , ИЛ-2, ИЛ-1, INF α , ИЛ-6 и ИЛ-18), секретируемых лимфоцитами и макрофагами. Крайняя степень SAM определяется термином «цитокиновый шторм». У больных ЮИА в 7-17% случаев наблюдается развитие SAM (63 случая за 2016 год). Имеющаяся информация о роли биотерапевтических препаратов в развитии и лечении данного осложнения крайне противоречива.

Предполагалось, что блокирование ИЛ-1, который считается одним из ключевых цитокинов патогенеза SAM, приведет к подавлению (ремиссии) SAM. Однако в процессе лечения канакинумабом (mAb, блокирующее ИЛ-1) больных ЮИА, препарат не оказывал

влияние на развитие САМ. Кроме того, при лечении канакинумабом ЮИА в 19 случаях был диагностирован САМ и ещё у 17 больных диагностировали состояния, которые классифицировали как возможный САМ [1].

Единичный случай развития САМ был зарегистрирован при лечении ЮИА рилонацептом (фьюжен белок, содержащий рецепторы к ИЛ-1 и ИЛ-1 типа I), который связывает ИЛ-1 α и ИЛ-1 β .

При лечении препаратом Анакинра (mAb специфичное к рецептору для ИЛ-1) ЮИА из 46 детей с ЮИА у 5 детей, по мнению авторов именно введение Анакинры привело к развитию САМ. В то же время в ряде исследований показано, что подавление активности ИЛ-1, приводило к подавлению САМ и развитию длительной ремиссии в 50% и более случаев [2]. Эти данные ставят под сомнение роль ИЛ-1 в патогенезе САМ, возможно, что блокирование (или подавление активности) ИЛ-1 опосредованно приводит к снижению продукции ИЛ-18. Кроме того, предполагается, что введение препарата в низкой дозе может инициировать развитие САМ, а в высокой дозе, наоборот подавление его развития.

Считается, что ИЛ-6 является ключевым цитокином в патогенезе САМ, несмотря на это, применение

тоцилизумаба (mAb, связывающее ИЛ-6) не влияло на течение САМ. Более того у 3-х пациентов при лечении тоцилизумабом ЮИА произошло развитие САМ [3]. Описаны случаи, когда лечение тоцилизумабом сопровождалось повышением уровня маркеров САМ, что приводило к отмене препарата. Shimizu M., с соав. считают, что применение тоцилизумаба может маскировать некоторые проявления САМ [4].

О роли препаратов из группы анти-TNF α в патогенезе САМ также опубликованы противоречивые данные. Описаны случаи, когда отмена препаратов анти-TNF α приводила к обострению САМ.

Таким образом, механизмы развития некоторых ПР при применении биотерапевтических препаратов изучены ещё недостаточно. Несмотря на то, что некоторые ПР встречаются нечасто, но клинически протекают в тяжелой форме (вплоть до летальных исходов), отсутствие четких маркеров развития ПР ограничивает применение данных препаратов. Изучение механизмов развития тяжёлых ПР и обоснование маркеров их развития позволит снизить риск применения препаратов и тем самым расширить их применение.

ИЗУЧЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ К БЕЛКУ CWP2GIARDIAINTESTINALIS С РАЗЛИЧНОЙ СЕРОПОЗИТИВНОСТЬЮ К ЛЯМБЛИЯМ

Тюрин Ю.А.^{1,2}, Агафонова Е.В.^{1,2}, Решетникова И.Д.^{1,3}, Шарифуллина А.А.^{1,3}, Григорьева Т.В.¹, Фассахов Р.С.³, Куликов С.Н.^{1,3}

¹ ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора

² ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет

reshira@mail.ru

THE STUDY OF SENSITIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC PATHOLOGY TO CWP2 PROTEIN GIARDIA INTESTINALIS WITH VARYING LAMBLIA SEROPOSITIVITY.

Tyurin Yu.A.^{1,2}, Reshetnikova I.D.^{1,3}, Agafonova E.V.^{1,2}, Grigorieva T.V.¹, Kulikov S.N.^{1,3}, Fassakhov R.S.³

¹ Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор

² Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ Kazan (Volga) Federal University

В последние десятилетия во всем мире наблюдается значительный рост распространенности аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения. Участие *Giardaintestinalis* в генезе аллергических заболеваний может быть обусловлено повреждением кишечной стенки, токсико – аллергическим воздействием продуктов обмена паразитов на макроорганизм,

в результате чего отмечаются усиление проявлений атопии, гиперпродукция IgE и эозинофилия, а также развитие сенсibilизации к некоторым антигенным детерминантам [1].

Giardaintestinalis (*Giardialambliа*, *Giardiaduodenalis*) является важным кишечным паразитом человека, относящимся к таксономической супергруппе «Excavates».