

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БЛИНАТУМОМАБА

Мельников М. Е., Клавденкова В. А.

Научный руководитель: ассистент Кондратьев Глеб Валентинович
Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Мельников Максим Евгеньевич — студент 4 курса педиатрического факультета.
E-mail: melmakse@gmail.com

Ключевые слова: блинатумомаб, синдром высвобождения цитокинов, синдром активации макрофагов

Актуальность исследования: блинатумомаб представляет собой моноклональное антитело, связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток, и предназначено для лечения В-клеточных острых лейкозов и неходжкинских лимфом. Блинатумомаб транзитивно активирует выработку цитолитических белков, высвобождение воспалительных цитокинов и пролиферацию Т-лимфоцитов, приводя к ликвидации CD19+ клеток. При этом есть риск развития жизнеугрожающих состояний — синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдрома активации макрофагов, являющихся системной воспалительной реакцией при чрезмерной активации Т-лимфоцитов [1].

Цель исследования: рассмотреть механизмы развития и описать синдром высвобождения цитокинов и синдром активации макрофагов при применении блинатумомаба.

Материалы и методы: анализ научных публикаций по данной тематике.

Результаты: основным медиатором в развитии СВЦ является провоспалительный цитокин IL-6, который выделяется, главным образом, макрофагами и Т-лимфоцитами. IL-6 является главным стимулятором синтеза белков острой фазы, стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, а также оказывает выраженное пирогенное действие [1, 2]. Помимо IL-6, происходит массивный выброс IFN γ , IL-10, IL-2, TNF α , GM-CSF, IL-5. Повышение их уровня начинается сразу после начала терапии и достигает пика спустя 24 часа после начала введения, сохраняясь на высоком уровне в течение недели, после чего возвращается к норме [2]. Характерным проявлением СВЦ является развитие гипертермии до 40 °C и выше, также отмечается тахикардия, гипотония, тахипноэ, тошнота, головные боли и другие гриппоподобные симптомы, что маскирует СВЦ под различные инфекционные заболевания. Жизнеугрожающим фактором является риск развития синдрома активации макрофагов (САМ) и полиорганной недостаточности [1]. САМ характеризуется гиперпиретической лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, панцитопенией, печеночной/почечной недостаточностью, поражением центральной нервной системы. В печени, селезенке, лимфоузлах и костном мозге возникает обширная лимфогистиоцитарная инфильтрация, в сочетании с избыточной продукцией цитокинов происходит дисрегуляция иммунной системы: NK-клетки и Т-киллеры теряют способность эффективно прекращать иммунный ответ, что приводит к устойчивой распространенной активации макрофагов, фагоцитированию ими клеток крови и возникновению порочного круга [3].

Выводы: блинатумомаб является представителем относительно нового и привлекающего внимание метода терапии. Синдром высвобождения цитокинов является частым осложнением при терапии блинатумомабом со сложным механизмом развития и способностью маскироваться под различные инфекционные процессы. В связи с этим необходим тщательный мониторинг и правильная оценка состояния больного при терапии блинатумомабом, а также своевременное принятие необходимых профилактических и терапевтических мер, так как тяжёлые стадии СВЦ являются жизнеугрожающими.

Литература

1. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. (2018) Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*, 6(1):56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
2. Nägele V, Kratzer A, Zugmaier G, et al. (2017) Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. *Exp Hematol Oncol.*, 6:14.
3. An D. Billiau, Tania Roskams, Rita Van Damme-Lombaerts, Patrick Matthys, Carine Wouters. (2005) Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN- γ -producing lymphocytes and IL-6- and TNF- α -producing macrophages. *Blood*, 105 (4): 1648–1651.