

# Роль клинической иммунологии в клинических исследованиях

Наталья Боровкова



*Направление клинической иммунологии имеет давние традиции в НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского. Здесь накоплен богатый опыт создания и тестирования разнообразных иммунных препаратов, а об исключительных возможностях использования плазмы узнали буквально все в период пандемии. О работе клинических иммунологов и их участии в клинических испытаниях рассказывает Наталья Боровкова.*

Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского

**Наталья Боровкова, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», д. м. н.**

**— Наталья Валерьевна, в чем специфика иммунопрепаратов? Как они работают в организме? Как используются в практике?**

— Спектр иммунопрепаратов огромен. В некоторых случаях нам нужно заместить функции иммунной системы. Тогда мы применяем иммунозаместительные препараты. К ним относятся иммуноглобулины — препараты для внутримышечного и внутривенного введения.

Они применяются, например, при лечении сепсиса, когда организм сам не может справиться с инфекцией. Другой тип препаратов — интерфероны, которые помогают в лечении вирусных заболеваний. Их тоже можно отнести к препаратам иммунозаместительной терапии.

Есть лекарственные средства, которые стимулируют функцию иммунной системы. Самый яркий иммуностимулятор — это вакцина, она вызывает полноценный ответ иммунной системы, стимулирует ее работу.

Также в нашем арсенале есть иммунодепрессанты, или супрессанты, которые, наоборот, угнетают функцию иммунной системы. Эти препараты необходимы при лечении аутоиммунных заболеваний, когда иммунитет слишком активный и начинает бороться против собственных тканей. Применяются они и у пациентов после трансплантации органов, когда требуется приостановить работу иммунной системы, чтобы она не отторгала пересаженный орган.



Еще одна группа препаратов — иммуномодуляторы. Они восстанавливают гармонию иммунной системы: если какие-то ее функции снижены, они повышают их; если, наоборот, слишком активны, то понижают, то есть обладают уравнивающим действием.

### — Какие побочные эффекты могут развиваться на фоне применения иммунопрепаратов?

— Все зависит от того, какой это препарат. Если это иммунодепрессант, самое неприятное, что мы можем получить, — это полный паралич иммунной системы, когда она вообще ни на что не будет реагировать. Также при их применении может происходить резкое угнетение кроветворения. Это самая тяжелая ситуация, которая может случиться: костный мозг перестает вырабатывать нужные клетки крови.

При использовании иммуностимуляторов, как ни странно, мы можем получить ту же реакцию. То есть если очень сильно стимулировать что-то, то в конце концов происходит истощение клеток. Также

на иммунные препараты, как и любые другие, возможны аллергические реакции. Кроме того, некоторые препараты имеют свои собственные «слабые места». Например, при применении некоторых иммунодепрессантов у пациента может начаться тремор рук. У каждого препарата есть свои нежелательные реакции, которые могут также сигнализировать и о передозировке.

### — Проводятся ли в НИИ Склифосовского исследования иммунобиологических препаратов? Легко ли набирается пул пациентов, необходимых для таких исследований?

— В НИИ Склифосовского в свое время проводились испытания иммунодепрессантов в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы и в отделении трансплантации печени, легких и сердца. Трансплантологи

Определение маркеров воспаления с помощью нефелометра



## ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ВОССТАНАВЛИВАЮТ ГАРМОНИЮ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: ЕСЛИ КАКИЕ-ТО ЕЕ ФУНКЦИИ СНИЖЕНЫ, ОНИ ПОВЫШАЮТ ИХ; ЕСЛИ, НАОБОРОТ, СЛИШКОМ АКТИВНЫ, ТО Понижают, то есть вносят равновесие



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского

## УЧАСТНИКУ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДАЕТСЯ ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, КАКОЙ ПРЕПАРАТ БУДЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ, ЗАЧЕМ И КАКИЕ МОГУТ БЫТЬ РЕАКЦИИ — КАК ПРАВИЛЬНЫЕ, ТАК И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ

постоянно работают с иммунодепрессантами и участвуют в мультицентровых международных исследованиях этих препаратов.

В 2020–2021 годах проводились клинические испытания моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6, которые показали эффективность в лечении больных с тяжелым течением COVID-19.

Выбор группы в отделении трансплантации почки для участия в клинических исследованиях иммунодепрессантов не представляет большой сложности, тем более когда речь идет о третьей фазе исследования и доказана безопасность этих препаратов. В этой фазе уже развернуто изучается эффективность препарата на большой группе больных.

В случае исследования иммунозаместительной терапии или иммуномодуляторов, которые используются у пациентов с гнойно-септическими осложнениями или с иммунодефицитами, тоже проблем с набором пациентов для исследования не возникает. В некоторых случаях для пациента это единственная надежда на выживание, особенно для пациента с сепсисом. Участнику клинических исследований дается полная информация,



Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов крови человека

какой препарат будет применяться, зачем и какие могут быть реакции — как правильные, так и нежелательные. Только после этого пациент делает выбор, принять ему участие в клинических исследованиях или отказаться. Это всегда его решение, ведь он сам отвечает за свое здоровье и вправе интересоваться, чего ожидать от использования того или иного препарата.

— **Всегда ли в клинических исследованиях лекарственных препаратов принимает участие клинический иммунолог?**

— Далеко не всегда. Ведь врачей нашей специальности не так много, но иногда нам приходится подключаться к клиническим исследованиям.

— **Какова же тогда задача клинических иммунологов в таких клинических исследованиях?**



## КЛИНИЧЕСКИМ ИММУНОЛОГАМ НЕРЕДКО ПРИХОДИТСЯ ПРОВОДИТЬ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ, ТО ЕСТЬ КЛЕТОК, КОТОРЫЕ ОТВЕЧАЮТ ЗА РАЗВИТИЕ ИММУНИТЕТА

— Задача иммунолога — разобраться, с чем связана та или иная реакция на лекарственный препарат. Ведь иммунная система реагирует как на вмешательство бактерий и вирусов, против которых борется наш организм, так и на вмешательство препарата. И только клинический иммунолог может разобраться, что мы наблюдаем: нормальную реакцию иммунитета на инфекционный агент или действие лекарственного средства. Например, если мы дали пациенту — участнику клинического исследования иммуномодулятор, те изменения, которые наблюдаются, связаны с нормализацией функции иммунной системы под действием препарата или говорят о продолжающейся патологической реакции.

Например, когда начинается грипп, продромальный период характеризуется слабостью, головной болью, повышением температуры. Это нормальная реакция организма на вирус. Мы можем снизить температуру, но при этом иммунная система будет реагировать нетипично, что, конечно же, плохо. С другой стороны, с помощью иммунных препаратов можно блокировать развитие вируса и ускорить его выведение из организма — в этом случае снижение температуры будет проходить естественным образом. И это хорошо. Такие тонкие грани может определить только специалист, который разбирается в клинической иммунологии.

### — Какие лабораторные исследования помогают клиническому иммунологу в изучении влияния на организм человека лекарственных препаратов?

— Исследования могут быть самыми разными. Например, можно исследовать какие-либо звенья иммунной системы — фагоцитарную активность клеток: в каких-то случаях она является критической. Клиническим иммунологам нередко приходится проводить фенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов, то есть клеток, которые отвечают за развитие иммунитета. Для нас важно определить, в каком количестве в крови находятся эти специализированные клетки, сколько, например, в образце крови содержится CD4-лимфоцитов или CD8. Такая оценка клеточного звена иммунной системы проводится методом проточной цитофлуориметрии. Для клинического иммунолога также информативным является анализ уровня иммуноглобулинов. Это уже другое звено защитной системы организма — гуморальный иммунитет. По количеству иммуноглобулинов мы можем тоже изучить состояние

Загрузка проб крови в нефелометр (слева)

Пробоподготовка для анализа субпопуляционного состава лимфоцитов (справа)



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского

## СПЕКТР АНАЛИЗОВ БОЛЬШОЙ, И ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КАЖДОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРЕБУЮТСЯ СВОИ НАБОРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, КОТОРЫЕ ПОМОГУТ ОЦЕНИТЬ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТА

иммунитета и, например, выявить первичный иммунодефицит. Спектр анализов большой, и для изучения каждого заболевания требуются свои наборы исследований, которые помогут оценить состояние пациента. Для первичных иммунодефицитов нужны одни исследования, для вторичных иммунодефицитов, связанных с гнойно-септическими осложнениями, требуется другой набор исследований, для лейкозов — третий, для пациентов после трансплантаций органов — свой набор.

### — Проводятся ли в вашем институте клинические исследования сывороток?

— Да, периодически такие исследования проводятся, хотя раньше их было больше. В свое время мы специально иммунизировали доноров для того, чтобы получить сыворотку, богатую антителами к определенному возбудителю инфекции. Таким образом мы получали

антипротейную, антисинегнойную антитоксическую и противостафилококковую плазмы. Такие иммунные плазмы, или гипериммунные, как их еще называют, очень хорошо помогают пациентам с гнойно-септической патологией. Иногда при обследовании донора выявляются высокие титры антител, например, к стафилококку. Это значит, что человек когда-то переболел стафилококковой инфекцией. Однако после вакцинации уровень антител в плазме (или сыворотке) даже выше, то есть плазма от привитого человека эффективнее.

Такие иммунные сыворотки производили не только в нашем институте, но и на Станции переливания крови.

Проведение лекарственного мониторинга на иммунохимическом анализаторе



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского



В эпоху антибиотикорезистентности гипериммунная плазма была бы очень востребована. Ведь уже есть штаммы стафилококка, на которые не реагирует ни один антибиотик. Надеюсь, мы когда-нибудь возобновим это производство.

— **Чем отличается плазма от сыворотки?**

— Разница между плазмой и сывороткой крови не очень большая. Плазма отличается лишь наличием факторов свертывания крови. Остальной состав абсолютно одинаков. Гипериммунная плазма — та же лечебная сыворотка.

экспертное сообщество признало, что мутация вируса идет быстрее, чем цикл производства антиковидного иммуноглобулина, поэтому его эффективность оказалась ниже, чем у плазмы.

— **Какие еще клинические исследования проводятся в вашем институте?**

— У нас часто проводятся испытания реактивов и аппаратов, предназначенных для различных исследований, в том числе иммунологических тестов. Например, проводилось исследование реактива для определения интерлейкина-6 (IL-6). Не так давно мы провели пред-регистрационное исследование прибора для мульти-



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского



Фото: НИИ им. Н. В. Склифосовского

**В НИИ СКЛИФОВСКОГО ЧАСТО ПРОВОДЯТСЯ ИСПЫТАНИЯ РЕАКТИВОВ И АППАРАТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ**

Во время пандемии коронавируса мы заготавливали гипериммунную плазму из крови доноров, переболевших COVID-19. Она помогала спасать пациентов с тяжелым течением инфекции. За время пандемии мы заготовили около 5 тонн антиковидной плазмы.

— **Тогда же, во время пандемии, создавался препарат против COVID-19 на основе плазмы (иммуноглобулин). Какова судьба этого исследования и самого препарата?**

— Из антиковидной плазмы выделяли специфический иммуноглобулин, против вируса SARS-CoV-2. Однако



Пробоподготовка для проведения лекарственного мониторинга

плексного анализа, который нам жизненно необходим для обследования пациентов до и после трансплантации почки. Он позволяет как проводить им иммунотипирование, так и определять наличие антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости. Сейчас идет разработка такого отечественного прибора. Мы очень ждем такой мультиплексный анализатор от наших производителей.