

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона как индукторы инфекционных осложнений

Научный руководитель – Серебряная Наталья Борисовна

Торшина Юлия Сергеевна

Аспирант

Институт экспериментальной медицины, Отдел иммунологии, Москва, Россия

E-mail: torshina.doc18@yandex.ru

Введение. Ибрутиниб — необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона (БТК), который успешно применяется для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, а также в качестве препарата первой линии для пациентов с del17p и/или дефектом TP53, формами заболевания, ранее считавшимися устойчивыми к любому виду терапии. Однако уровень инфекционных осложнений (ИО) у пациентов с ХЛЛ, принимающих ибрутиниб, оказался выше, чем ожидалось. Помимо обычных возбудителей были зарегистрированы инфекции, вызванные редкими инфекционными агентами, такими как *Mycobacterium Chelonae*, JC virus, *Aspergillus Fumigatus*, *Pneumocystis Jirovecii*, *Cryptococcus*, механизм развития которых пока не до конца ясен. **Цель.** Систематизировать данные о возможных механизмах развития ИО у пациентов, принимающих ибрутиниб. **Материалы и методы.** Анализ статей на Pubmed по ключевым словам — “infectious complications”, “ibrutinib”, “CLL” за 2013-2021 гг.

Результаты. Проведённые исследования выявили механизмы, увеличивающие риск инфекций при приеме ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ. Dubovsky J.A. et al. считают, что причиной развития ИО является нецелелевое ингибирование ибрутинибом интерлейкин-2-индуцибельной Т-клеточной киназы с нарушением иммунной функции [3]. Kohrt HE et al. рассматривают ингибирование клеточной цитотоксичности, зависимой от антител естественных клеток-киллеров, как потенциальный механизм иммунного нарушения [4]. Данные группы Borge M et al. свидетельствуют о снижении фагоцитоза в обработанных ибрутинибом макрофагах человека [2].

Наибольшее внимание было уделено изучению механизма развития инвазивного аспергиллёза. Исследование макрофагов человека Woyach J.A. показывает, что блокада БТК с помощью ибрутиниба подавляет ядерную транслокацию NFAT и NF-κB, предотвращает выработку фактора некроза опухоли - альфа и подавляет продукцию галактоманнана. Blez D. et al. определили, что ибрутиниб может изменять поверхностную экспрессию CD11b на нейтрофилах у пролеченных пациентов [1].

Вывод. Вероятно, существует взаимодействие нескольких эффектов ибрутиниба, которые приводят к увеличению числа инфекций. Требуется дальнейшие исследования, чтобы выяснить точные механизмы, лежащие в основе увеличения количества ИО.

Источники и литература

- 1) Blez D, Blaize M, Soussain C, et al. Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus*. *Haematologica*. 2020;105(2):478-489.
- 2) Borge M, Belén Almejún M, Podaza E, et al. Ibrutinib impairs the phagocytosis of rituximab-coated leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia patients by human macrophages. *Haematologica*. 2015;100(4):e140-e142.

- 3) Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood*. 2013;122(15):2539-2549.
- 4) Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S, et al. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1957-60.