

Мельник А.А.

Специализированный медицинский центр «Оптим-фарм», г. Киев, Украина

Применение иммунобиологических лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в нефрологической практике

For cite: Počki. 2018;7(3):224-236. doi: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140208

Резюме. При различных заболеваниях почек успешно применяется иммунобиологическая терапия на основе моноклональных антител с различным механизмом действия. К таким лекарственным препаратам относятся: ритуксимаб (взаимодействие с рецептором CD20 и элиминирование В-клеток), экулизумаб (ингибирование расщепления C5 комплемента), бурсумаб (блокирование фактора роста фибробластов FGF23), адалимумаб (анти-TNF- α агент), абатацепт (блокирует костимуляцию Т-клеток путем связывания с CD80), фрезолимунаб (нейтрализация TGF- β). Эти лекарственные препараты применяются при системных заболеваниях почек, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, волчаночном нефрите, мембранозной нефропатии, трансплантации почки.

Ключевые слова: заболевания почек; моноклональные антитела; ритуксимаб; экулизумаб; бурсумаб; адалимумаб; абатацепт; фрезолимунаб

Более 100 лет прошло с момента первого терапевтического использования антител для лечения дифтерии лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине Е. Behring [1]. По выражению другого лауреата Нобелевской премии, Р. Ehrlich [2], эти антитела являются так называемой магической пулей, которая избирательно поражает очаги заболевания, возникшие в организме человека. Первые моноклональные антитела (mAbs) были получены только в 1975 г. G. Kohler и C. Milstein [3], а через 10 лет FDA (U.S. Food and Drug Administration) утвердило для использования в клинической практике препарат Muromonab-CD3 [4] (мышинные антитела), являющийся иммуносупрессантом и предназначенный для снижения острого отторжения у пациентов с трансплантацией органов. Прогресс медицины в эпоху персонализированной терапии открывает новые возможности использования mAbs для лечения широкого спектра заболеваний, таких как рак, воспалительные, аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания и др. За последние 20 лет около 50 лекарственных препаратов (ЛП) на основе моноклональных антител утверждены FDA,

более 300 ЛП находятся в стадии клинических исследований [5], рынок моноклональных антител в 2017 г. составил свыше 85 миллиардов долларов США (более половины выручки от продуктов белковой инженерии).

Первоначально для лечения людей использовались мышинные антитела, однако у пациентов часто происходило образование антимышинных антител, что приводило к реакции гиперчувствительности и, как следствие, к снижению эффективности. Для уменьшения иммуногенности были разработаны химерные, гуманизированные («очеловеченные») и полностью человеческие антитела (рис. 1).

В 1997 г. ВОЗ утвердила международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names, INNs) происхождения антител (табл. 1). Название всех ЛП на основе моноклональных антител оканчиваются на -mab.

На современном этапе медицины в связи с развитием новой фазы терапии применение моноклональных антител в лечении заболеваний находится на первом плане [6]. После того как в 2002 г. были применены для лечения первые полностью чело-

веческие моноклональные антитела (Adalimumab), индустрия производства mAb экспотенциально расширяется [7, 8].

Мышиные антитела

Использование мышиных антител, полученных по гибридомной технологии, в клинической терапии имеет свои ограничения, что связано с различиями в иммунной системе человека и грызунов. У 50 % пациентов с мышиными антителами происходило образование антимышиных антител. Они имеют короткое время полужизни, низкую эффективность и безопасность. Это приводит к неспособности выполнять эффекторные функции, за исключением некоторых особых обстоятельств [9]. Мышиные антитела проявляют умеренный эффект стимуляции цитотоксичности. Так, их действие вызывает аллергические реакции и анафилактический шок, являющиеся результатом продуцирования человеческих антител против мышиных [10–12]. Чтобы минимизировать иммуногенные эффекты мышиных mAbs в терапии у человека, иммуногенные компоненты удаляют с помощью различных подходов [13].

Химерные антитела

Химерные антитела являются особыми типами терапевтических антител, полученных комбинацией генетических ингредиентов от людей и мышей, где все константные домены обеих цепей антитела мыши заменены на константные домены иммуноглобулина человека. Они производятся путем обработки константной области человека и вариабельной области мышиных антител [14]. Эти моноклональные антитела состоят примерно из 65 % человеческих антител для минимизации риска нежелательных реакций. FDA одобрило некоторые препараты, основанные на химерных антителах, для использования в терапии и научных исследованиях. Номенклатура названия химерных mAbs заканчивается суффиксом -ximab- (Infliximab, Rituximab, Abciximab) [15].

Гуманизированные антитела

За последние несколько лет гуманизированные мышиные mAbs были одобрены в качестве терапевтических лекарственных средств [16]. Молекулы этих антител на 95 % человеческого происхождения. В гуманизированных mAbs только гипервариабельные участки, отвечающие за комплементарное взаимодействие с антигеном, имеют мышиное происхождение. Иногда они слабее связываются с антигенами, чем исходные мышиные моноклональные антитела [17]. Для увеличения аффинности связывания антиген — антитело применяют технологию *hain-shuffling*. Примером гуманизированных «очеловеченных» моноклональных антител, одобренных FDA, являются Daclizumab, Omalizumab, Alemtuzumab [18].

Полностью человеческие антитела

Производство человеческих моноклональных антител обычным гибридным методом является относительно сложным процессом из-за стресса, связанного с поддержанием клеточной линии и гибридом человека. Это также не представляется возможным из-за иммунизации людей *in vivo* различными антигенами [19]. Однако методы для получения человеческих mAbs стали возможны благодаря экспрессии фрагментов антител или единичных клеточных вариабельных фрагментов (Fab или ScFv) у бактерий. Фрагменты антител могут отображаться нитевидными бактериофагами для скрининга библиотеки антител [20, 21]. Большинство этих препаратов были получены либо с использованием трансгенных мышей, либо методом «фагового дисплея», технология которого хорошо известна и широко применяется для производства новых, полностью человеческих моноклональных антител [22, 23]. В 2003 г. лекарственный препарат Humira® был первым ЛП для лечения ревматоидного артрита, состоящим полностью из человеческих моноклональных антител [24].

Лекарственные препараты, различающиеся по своей структуре и механизму действия на основе моноклональных антител, находят применение в нефрологической практике.

1. Rituximab (ритуксимаб)

Лекарственный препарат Rituximab (Rituxan®, MabThera®) представляет собой первое химерное моноклональное антитело против CD20, одобренное FDA в 1998 г. [25]. Первоначально этот препарат использовали для лечения рака, особенно при злокачественных новообразованиях В-клеток. Однако за последние годы применение ритуксимаба в клинической практике значительно расширилось. Теперь он используется для лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки, ANCA-ассоциированного васкулита [26, 27]. В-клетки играют важную роль в патогенезе опосредованного антителами аутоиммунного заболевания в качестве предшественников клеток, секретирующих антитела. Они продуцируют цитокины, активируют Т-клетки и могут действовать как антигенпрезентирующие клетки [28]. Рецептор CD20 обнаружен на поверхности В-клеток на стадии пре-В-клеток [29], не экспрессируется в других тканях и не появляется на В-клетках после их дифференцировки (рис. 2).

Хотя функция CD20 до конца не известна, предполагается, что он может играть роль в переносе Ca^{2+} через плазматическую мембрану, поддерживая тем самым внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , что приводит к активации В-клеток. Механизм действия ритуксимаба заключается во взаимодействии с рецептором CD20 и элиминировании В-клеток. Это реализуется за счет нескольких механизмов: комплементзависимой и антителозависимой кле-

точной цитотоксичности, а также индукции апоптоза (рис. 3).

Применение ритуксимаба при некоторых заболеваниях почек и пересадке почек представлено в табл. 2 [30].

Системная красная волчанка и волчаночный нефрит

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием аутоантител и осаждением иммунных комплексов в различных органах, что приводит к многочисленным изменениям в иммунной системе. Лечение СКВ часто представляет собой сложную задачу, так как большинство пациентов не реагируют на лечение первой линии. У них отмечается рецидив после начальной клинической ремиссии. Для этих пациентов рекомендуются препараты второй линии, включая ритуксимаб. Одним из проявлений СКВ является волчаночный нефрит (ВН).

В 2010 г. в систематическом обзоре [31] были опубликованы данные о терапевтической роли ритуксимаба у взрослых пациентов с ВН. В исследование было включено 106 пациентов с ВН, средний возраст которых составлял 31,4 года. Биопсия почки показала тип III ВН у 15 (14 %) больных, тип IV у 57 (54 %), тип V у 11 (10 %) и смешанный мембранный ВН у 23 (22 %) пациентов. Ритуксимаб вводили по 1000 мг через 15 дней 59 пациентам (56 %), у остальных 47 пациентов (44 %) в дозе, рекомендованной для лечения лимфомы, — 375 мг/м²/неделю в течение 4 недель. Некоторые пациенты (27; 25 %) получали внутривенно метилпреднизолон в дополнение

к ритуксимабу. Полный ответ определяли как нормализацию уровней креатинина и альбумина в суточной моче меньше 0,5 г. В исследовании отмечена частичная почечная ремиссия всех параметров почки. Ответ на лечение ритуксимабом в соответствии с типом волчаночного нефрита был в 79 случаях: 8 (8 %) — тип III, 26 (67 %) — тип IV, 4 (57 %) — тип V и 18 (78 %) — со смешанным мембрано-пролиферативным ВН. Самые высокие показатели ответа наблюдались у пациентов с III и IV типами ВН, а низкие — у пациентов с V типом, особенно с ассоциированным пролиферативным поражением. Анализ исследования подтверждает возможность использования ритуксимаба при тяжелых, рефрактерных случаях волчаночного нефрита.

ANCA — васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

ANCA-ассоциированный васкулит, связанный с поражением почек, может проявляться в виде гранулематоза с полиангиитом Вегенера, микроскопического полиангиита и почечного васкулита. Это заболевание представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит, который характеризуется острой почечной недостаточностью, гематурией и протеинурией [32]. В 2010 г. опубликованы результаты сравнительного исследования действия ритуксимаба и циклофосфамида у пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами почек [33, 34]. Целью многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования с перекрестным дизайном RAVE (ритуксимаб в/в 375 мг/м²/неделю в течение 4 недель и циклофосфамид 2 мг/кг/день) было подтверждение эффективно-

Таблица 1. Международные непатентованные названия моноклональных антител

Оригинальные антитела	INN (субкорень)	Пример
Химерные	-xi-	Rituximab, Infliximab, Abciximab, Cetuximab
Гуманизированные	-zu-	Palivizumab, Trastuzumab, Bevacizumab, Natalizumab
Человеческие	-u-	Adalimumab, Panitumab, Golimumab, Ipilimumab

Таблица 2. Применение ритуксимаба при некоторых заболеваниях почек

Системные воспалительные заболевания	Системная красная волчанка и волчаночный нефрит
	Смешанная криоглобулинемия
	Васкулит, ассоциированный с выработкой антител к цитоплазме нейтрофилов
Первичные гломерулярные заболевания	Нефропатия минимальных изменений
	Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)
	Мембранозная нефропатия
	Мембранопролиферативный гломерулонефрит
	IgA-нефропатия
Трансплантация почки	Десенсибилизация перед трансплантацией почки
	Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание

сти ритуксимаба в сравнении с циклофосфамидом. Показано, что схема на основе ритуксимаба более эффективна, чем на основе циклофосфамида. Ритуксимаб как препарат первой линии может быть предпочтителен в случае нежелательного назначения циклофосфамида (тератогенность, канцерогенность, гепатотоксичность) [35].

Смешанная криоглобулинемия

Смешанная криоглобулинемия (СК) — это системный васкулит, характеризующийся отложением иммунных комплексов в кровеносных сосудах, содержащих моноклональные антитела IgM (рев-

матоидный фактор) и поликлональные IgG. Клинические проявления могут варьировать от триады Мельцера (астения, артралгия, пурпура) до более серьезных неврологических поражений и заболеваний почек [36]. СК часто связана с вирусом гепатита С (HCV) и может воздействовать на почки как мембрано-пролиферативный гломерулонефрит [37]. В течение последних нескольких лет были проведены исследования, в которых показана роль ритуксимаба в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом [38–40]. Результаты данных исследований показывают, что ритуксимаб следует использовать у пациентов со смешанной



Рисунок 1. Понижение иммуногенности моноклональных антител (процент человеческих антител): мышиные (0 %), химерные (60–70 %), гуманизированные (90–95 %), человеческие (100 %)

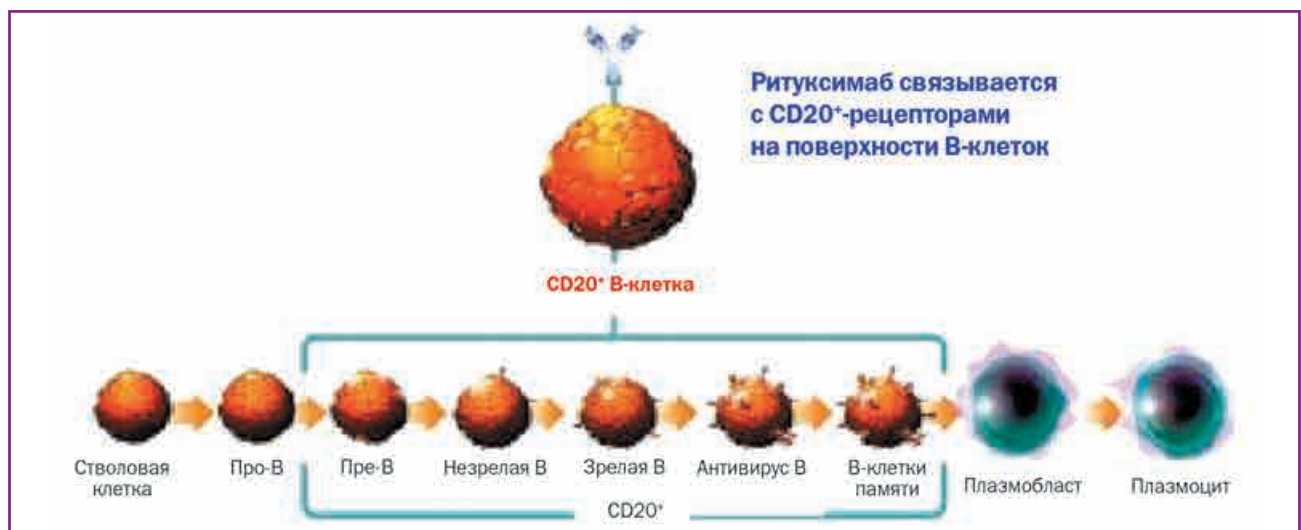


Рисунок 2. Ритуксимаб не действует на стволовые и плазматические клетки из-за отсутствия на их поверхности антигена CD20

криоглобулинемией, васкулитами, поражением кожи, периферической нейропатией и гломеруло-нефритом.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия (МН) является ведущей причиной нефротического синдрома у взрослых. Характеризуется отложением иммунных комплексов в субэпителиальном пространстве клубочков, что приводит к утолщению их базальной

мембраны [41]. Если мембранозную нефропатию не лечить, то около 30–40 % пациентов достигают терминальной стадии хронической почечной недостаточности в течение 5–10 лет после установления диагноза [42]. Так как В-клетки играют решающую роль в патогенезе МН в связи с продуцированием аутоантител и презентирующего антигена, ритуксимаб был использован как лекарственный препарат для лечения мембранозной нефропатии. В небольших когортных исследованиях ритуксимаб-индуцированное истощение В-клеток ассоциировалось с уменьшением протеинурии и улучшением иммунопатологических изменений [43, 44].

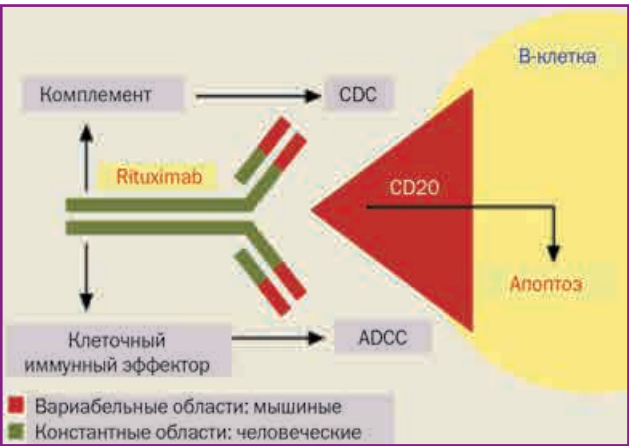


Рисунок 3. Механизм действия ритуксимаба: комплементзависимая цитотоксичность (CDC complement-dependent cytotoxicity), антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) и индукция апоптоза

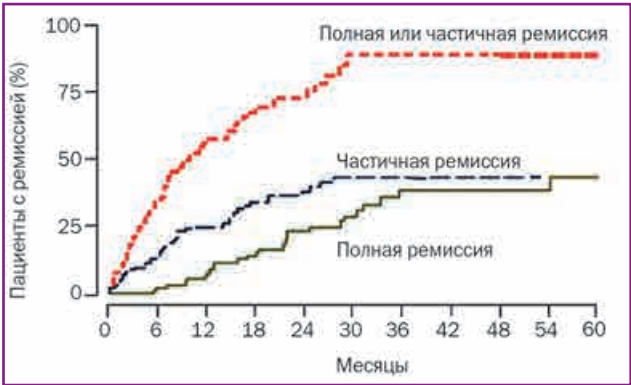


Рисунок 4. Пациенты с мембранозной нефропатией, достижение полной или частичной ремиссии при лечении ритуксимабом (кривые Каплана — Мейера)

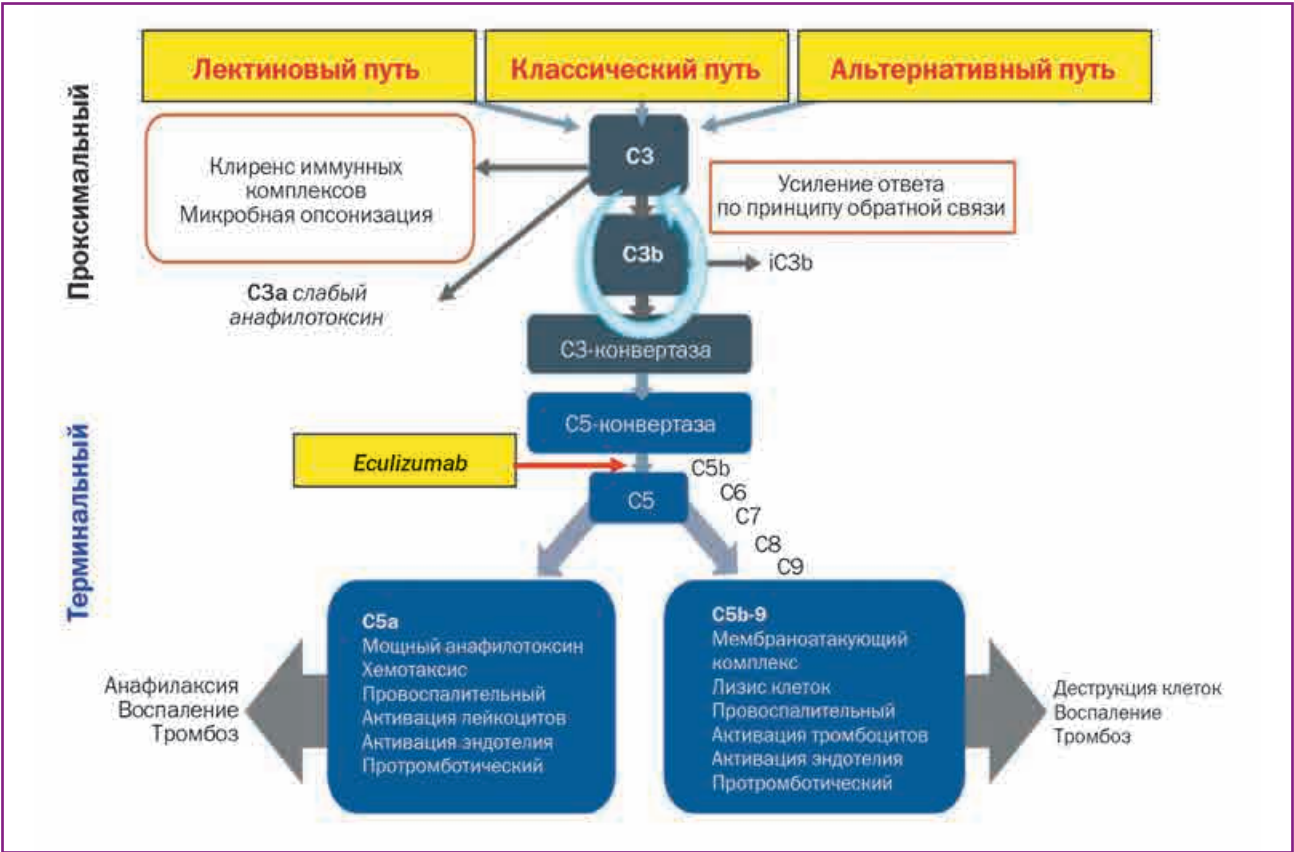


Рисунок 5. Механизм действия экулизумаба

В исследовании P. Ruggenti [45] сообщается, что из 100 пациентов с МН и нефротическим синдромом, которых лечили ритуксимабом, у 27 пациентов наблюдалась полная ремиссия (снижение экскреции белка мочи до нормальных значений). Эффект лечения зависел от времени, и все пациенты к 4 годам достигли полной или частичной ремиссии (рис. 4).

Принимая во внимание отличный профиль безопасности ритуксимаба, его следует рассматривать как лекарственное средство, способное заменить токсичные препараты первой линии при лечении МН, а также применять у тех пациентов с нефротическим синдромом, которые не реагируют на консервативное лечение.

Болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз

Наиболее частой причиной развития нефропатического синдрома у детей является идиопатический нефротический синдром, который преимущественно состоит из синдрома нефротических минимальных изменений (СНМИ) и фокально-сегментарного гломерулосклероза [46]. Примерно 80 % педиатрических пациентов показывают болезнь минимальных изменений по результатам биопсии почек. Большинство этих детей реагируют на лечение стероидами, поэтому биопсию почек обычно не выполняют у пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом. Очень часто для этих пациентов применяют лечение ритуксимабом

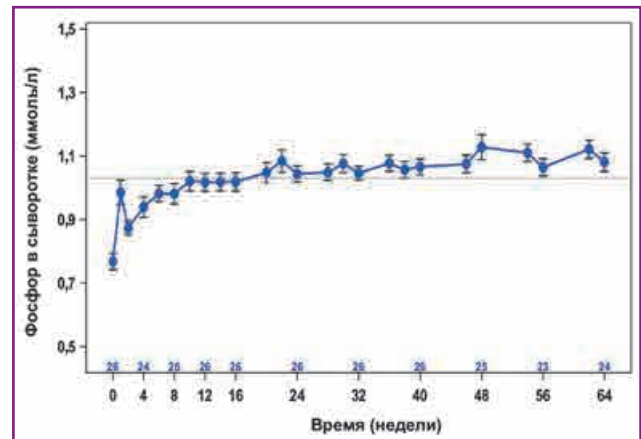


Рисунок 7. Увеличение концентрации фосфора в сыворотке с 0,77 до 1,08 ммоль/л при приеме бурсумаба

[47–49]. В 2010 г. Gulati et al. [50] опубликовал результаты многоцентрового когортного исследования о роли ритуксимаба при лечении пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) и стероидзависимым нефротическим синдромом (СЗРС). Лечение ритуксимабом было назначено 57 пациентам (33 — с СРНС и 24 — с СЗРС), рефрактерным к стандартной терапии. После 6 месяцев терапии ритуксимабом у 9 (27,2 %) пациентов с СРНС была отмечена полная ремиссия, у 7 (21,2 %) — частичная ремиссия и 17 (51,5 %) пациентов не ответили на терапию. Среди 24 пациентов с СЗРС ремиссия была отмечена у 20 (83,3 %). Это

исследование показало, что ритуксимаб эффективен в индуцировании и поддержании ремиссии у значительной части пациентов со стероидрезистентным и стероидзависимым нефротическим синдромом.

Трансплантация почки

Трансплантация почки является выбором для пациента с терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку она предлагает улучшение качества жизни и имеет преимущества перед традиционным диализом. При трансплантации почки ритуксимаб использовался для снижения анти-ABO или антител

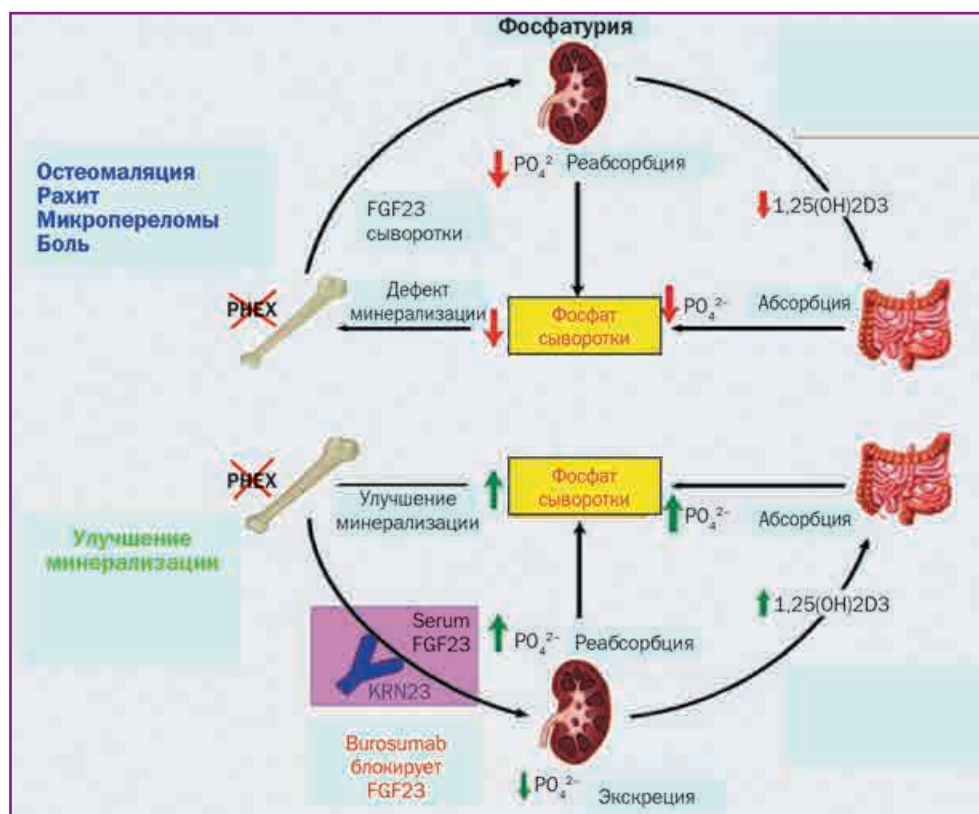


Рисунок 6. Механизм действия бурсумаба

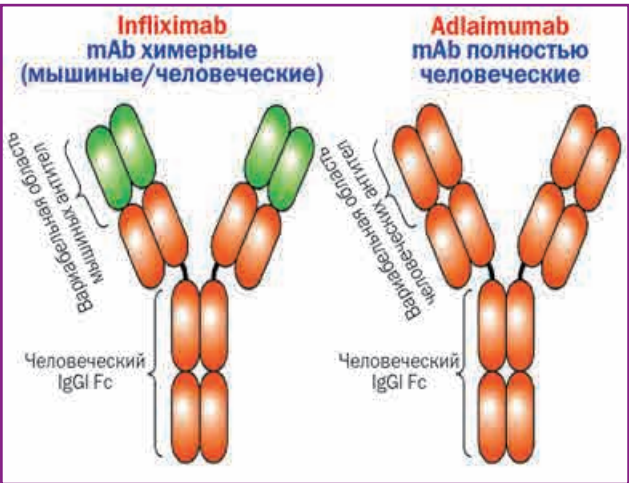


Рисунок 8. Infliximab (моноклональные химерные антитела) и Adalimumab (полностью человеческие моноклональные антитела)

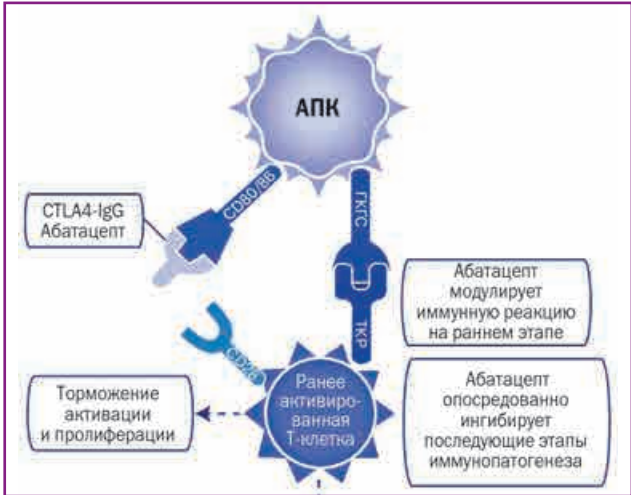


Рисунок 9. Механизм действия абатацепта
Примечания: АПК — антигенпрезентирующие клетки; ГКГС — главный комплекс гистосовместимости; ТКР — Т-клеточный рецептор.

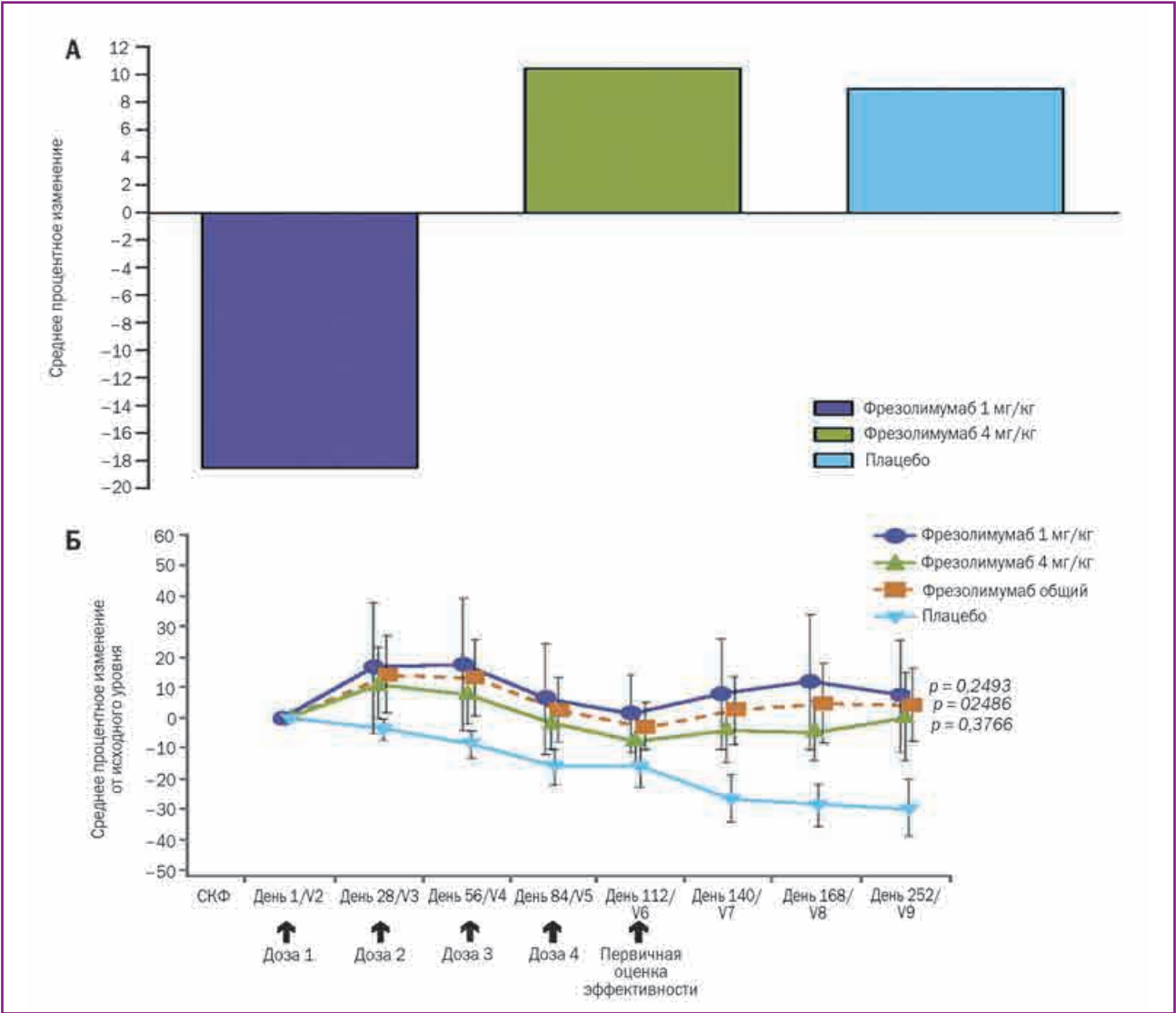


Рисунок 10. Среднее процентное изменение соотношения белок/креатинин в моче от исходного уровня (А) и среднее процентное изменение СКФ (Б) при применении фрезолимунаба в дозе 1 и 4 мг/кг по сравнению с плацебо

к HLA (human leucocyte antigen — лейкоцитарный антиген человека) для лечения острого опосредованного антителами отторжения и посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания [51, 52]. Основной причиной острого опосредованного антителами отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию почки, является присутствие естественных антигрупповых антител. Однако за последнее десятилетие появилась новая антителоредуцирующая и иммуномодуляторная терапия, которая сыграла важную роль в развитии техники десенсибилизации, используемой в модуляции анти-HLA и анти-групповых антител крови. При этом используют внутривенный иммуноглобулин (IVIg) и ритуксимаб для истощения В-клеток, что помогает преодолеть иммунологические барьеры и сделать трансплантацию успешной [53–56].

2. Eculizumab (экулизумаб)

Eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals Inc., Cheshire, Connecticut, USA) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, одобрен FDA в сентябре 2011 г. для лечения атипичного гемолитического уремического синдрома [57]. Моноклональными антителами является иммуноглобулин Ig2/4 каппа, состоящий из константных областей человека и мышиных областей, определяющих комплементарность. Экулизумаб имеет молекулярный вес ~ 140 кДа и состоит из 2 тяжелых цепей (448 аминокислот) и 2 легких цепей (214 аминокислот). Механизм действия экулизумаба состоит в ингибировании расщепления C5 до C5a и C5b, предотвращая, таким образом, образование комплекса терминального компонента C5b-9, что приводит к блокированию комплементзависимого клеточного лизиса [58] (рис. 5).

Экулизумаб в лечении атипичного уремического синдрома и трансплантации почки

Гемолитический уремический синдром (ГУС) является одной из тромботических микроангиопатий. Формирование тромбов в артериолах и капиллярах дает классическую триаду симптомов ГУС: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность. У детей ГУС часто связан с продромальной инфекцией. Наиболее распространенной формой является STEC-ГУС (STEC-шигатоксинпродуцирующая *E.coli*), которая и вызывает заболевание в 90 % случаев. Приблизительно 5–10 % случаев являются нетипичными. Атипичные формы ГУС (аГУС) встречаются в раннем возрасте. Исследования показали, что пациенты с ГУС имеют генетические дефекты, которые приводят к неправильной регуляции пути комплемента [59, 60].

В 2009 г. R. Gruppo и R. Rother [61] сообщили о первом использовании экулизумаба у пациента с врожденным аГУС. У 18-месячного мальчика (пер-

вые симптомы ГУС появились спустя 8 часов после рождения) было 3 рецидива. Лечение заключалось в использовании обменной трансфузии, инфузии плазмы и плазмафереза. На 35-й день четвертого рецидива был назначен экулизумаб в/в в дозе 300 мг еженедельно в течение 3 недель, а затем 600 мг каждые 2 недели. Гематологические параметры и функция почек начали улучшаться через 2 дня, а полная ремиссия была отмечена через 10 дней.

После этой публикации несколько авторов представили отчеты о клинических случаях, которые демонстрируют полезность использования экулизумаба для лечения аГУС. Так, в 2011 г. A. Lapeyrague и др. [62] описали использование экулизумаба у 7-летней девочки с ГУС, имеющей 2 фактора H-мутации (S119L и V1197A). Лечение экулизумабом было начато в ответ на серьезное обострение, связанное с гипертонией и острой почечной недостаточностью. Схема лечения предусматривала 600 мг экулизумаба в неделю в течение 3 недель, а затем 600 мг каждые 2 недели. В течение первой недели нормализовалось давление крови, показатель тромбоцитов и функция почек.

Экулизумаб также использовался для лечения детей с аГУС, которые подверглись трансплантации почки. Известно, что аГУС прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности у 50 % пациентов, а у пациентов с мутацией фактора H риск отторжения аллотрансплантата почек в течение 2 лет достигает 80 %. В 2010 г. J. Davin [63] описал использование экулизумаба у 17-летней пациентки после трансплантации почки. Через 10 месяцев после трансплантации у нее развились симптомы снижения функции почек и аллергические реакции на обычную инфузию плазмы. Экулизумаб был назначен в стартовой дозе 900 мг еженедельно в течение 4 недель с последующей дозой 1200 мг каждые 2 недели. Спустя 6 месяцев креатинин сыворотки пациентки стабилизировался до 1,36 мг/дл и нормализовалось количество тромбоцитов.

3. Burosumab (буросумаб)

Burosumab (Crysvita®), известный как KRN23 (производитель — компания Ultragenyx Pharmaceutical Inc. и Kyowa Hakki Kirin Co.Ltd., Япония), представляет собой человеческие моноклональные антитела (IgG1), предназначенные для лечения редкого генетического заболевания — X-связанной гипофосфатемии (X-Linked Hypophosphataemia, XLH). Пациенты с XLH имеют мутации гена PHEX (фосфатрегулирующий ген с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме), который изменяет систему контроля за фосфатом, приводит к хроническому истощению фосфата почки, гипофосфатемии и дефектам костной минерализации, проявляющейся как рахит и остеомалация, а также может воздействовать на другие ткани. Препарат одобрен FDA в апреле 2018 г. для лечения взрослых и детей от 1 года с X-сцепленной гипофосфатемией (редкой наслед-

ственной формой рахита) [64]. При этом заболевании происходит повышенная экскреция фосфора с мочой, что приводит к нарушению роста костей. Терапия витамином D в этом случае является неэффективной. Моноклональные антитела препарата бурсумаб действуют на фактор роста фибробластов 23 (FGF23), который снижает уровень фосфатов в сыворотке путем почечной экскреции. Ингибирование чрезмерной активности FGF23 способствует увеличению тубулярной реабсорбции фосфатов и увеличению концентрации в сыворотке 1,25-гидроксивитамина D (рис. 6).

Рекомендуемое дозирование бурсумаба в виде подкожной инъекции основано на весе педиатрических и взрослых пациентов.

1. Педиатрические пациенты (от 1 года до 18 лет):

— рекомендуемая начальная доза — 0,8 мг/кг массы тела, вводить каждые 2 недели;

— доза может быть увеличена до 2 мг/кг, вводить каждые 2 недели до достижения нормального содержания фосфора в сыворотке;

— измерение фосфора в сыворотке натошак каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев лечения, а затем по мере необходимости. Уменьшить дозу препарата, если фосфор в сыворотке выше нормальных референтных значений.

2. Взрослые пациенты (18 лет и старше):

— рекомендуемая начальная доза — 1,0 мг/кг массы тела, вводить каждые 4 недели;

— измерение фосфора в сыворотке натошак каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев лечения, а затем по мере необходимости. Уменьшить дозу препарата, если фосфор в сыворотке выше нормальных референтных значений.

Пример использования бурсумаба у пациентов (дети 5–12 лет), получающих препарат каждые 2 недели, представлен на рис. 7.

4. Adalimumab (адалимумаб) и Infliximab (инфликсимаб)

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является основным провоспалительным цитокином при многих хронических воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и болезнь Крона [65]. Анти-TNF α -агенты, используемые в лечении РА и других ревматологических заболеваний, включают химерные моноклональные антитела Infliximab (Remicade®, Centocor Inc.) и полностью человеческие моноклональные антитела Adalimumab (Humira®, Abbott) (рис. 8).

У пациентов с РА возникают заболевания почек, которые чаще всего связаны с вторичным амилоидозом, гломерулонефритом, васкулитом почечных сосудов или осложнениями при применении лекарственной терапии [66]. Гломерулонефрит является наиболее распространенной патологией при РА с частотой 17–67 %. В некоторых исследо-

ваниях показана эффективность и безопасность анти-TNF α -агентов у пациентов с РА и почечной недостаточностью [67, 68]. Однако это были отдельные небольшие отчеты, которые не могут подтвердить безопасность конкретного анти-TNF α -агента. Имеется несколько сообщений об использовании адалимумаба при лечении пациентов с РА и почечной недостаточностью. S. Kobak [69] продемонстрировал эффективность и безопасность адалимумаба (лечение 12 недель) у 65-летнего мужчины с активным анкилозирующим спондилитом, который проходил перитонеальный диализ. Было отмечено, что адалимумаб не влияет на функцию почек и может безопасно вводиться даже пациентам на диализе, так как данный препарат гидролизует в лизосомах, подобно другому анти-TNF α -агенту, такому как инфликсимаб [70]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что адалимумаб может быть потенциальным терапевтическим препаратом для пациентов с РА и почечной недостаточностью, включая гемодиализ. Антагонисты TNF- α уменьшают протеинурию в модели повреждения почек, индуцированного ангиотензином II, и других моделях, таких, например, как ФСГС. В исследовании фазы I показано, что лечение адалимумабом в течение 16 недель способствовало стабилизации функции почек и уменьшению протеинурии у 10 пациентов со стероидустойчивой ФСГС [71].

5. Abatacept (абатацепт)

Abatacept (Orencia®, Bristol-Myers Squibb) является растворимым белком человека, состоящим из внеклеточного домена CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Ag4), связанного с модифицированным (исключение активации комплемента) Fc-фрагментом человеческого IgG [72, 73]. Абатацепт (АБЦ) блокирует костимуляцию Т-клеток путем связывания с CD80/CD86, ингибирует взаимодействие с CD28 и подавляет последующие иммунные эффекторные механизмы (провоспалительные цитокины, аутоантитела). Модифицированный фрагмент в АБЦ неактивен и не связан с неблагоприятными событиями, вызванными зависимой от комплемента или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью. Селективное ингибирование активации Т-лимфоцитов приводит к блокированию синтеза провоспалительных цитокинов и клеток, которые вовлечены в иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний (рис. 9).

Хотя абатацепт был разработан Bristol-Myers Squibb как лекарственный препарат для лечения ревматоидного артрита в случае неадекватного ответа на анти-TNF α -терапию, тем не менее он нашел применение в нефрологической практике [74].

В 2013 г. Yu C. et al. [75] опубликовали исследование лечения абатацептом пяти пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Терапия абатацептом индуцировала успешную частичную или полную ремиссию протеинурии, вызванную

первичной или рекуррентной ФСГС, у всех 5 пациентов.

В 2 рандомизированных клинических исследованиях для лечения пролиферативного волчаночно-го нефрита оценивали эффективность применения абатацепта с микофенолата мофетилем и плацебо (NCT00430677), а также абатацепта с циклофосфамидом (NCT00774852).

6. Fresolimumab (фрезолимумаб)

Fresolimumab (Genzyme Corporation, Cambridge, MA) представляет собой человеческие моноклональные антитела и предназначен для лечения фокально-сегментарного гломерулосклероза, рака (рак почки, меланомы), идиопатического легочного фиброза.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является мультифункциональным регулятором, который модулирует пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, адгезию и миграцию различных типов клеток [76]. TGF- β млекопитающих включает три основные изоформы — TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [77].

В течение длительного времени TGF- β 1 считался ключевым медиатором фиброза почек при активации сигнального Smad-пути. Недавно TGF- β также был признан регулятором функции подоцитов. При ФСГС у пациентов и в экспериментальных моделях было продемонстрировано увеличение экспрессии TGF- β в почках и моче. Сверхэкспрессия TGF- β в подоцитах приводит к подоцитопении и гломерулосклерозу. В культивируемых подоцитах TGF- β влияет на выживаемость клеток и вызывает изменение цитоскелета и адгезию клеток, аналогично в процессах *in vivo*. Эти результаты подтверждают, что целевая терапия TGF- β в почках может быть ренозащитной и оказывать благотворное влияние на тяжесть и прогрессирование ФСГС. Фрезолимумаб способен нейтрализовать все три формы TGF- β . Клинические исследования фазы I, которые проводились в 2011 г. Н. Trachtman et al. [78] у 16 пациентов с первичным ФСГС и нефротической протеинурией, показали, что фрезолимумаб хорошо переносится и связан с уменьшением протеинурии.

В фазе II двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования, выполненного F. Vincenti и др. [79] в 2017 г., оценивали действие фрезолимумаба у пациентов со стероидрезистентным первичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Из 36 пациентов, включенных в исследование, 10 пациентов принимали плацебо, 14 пациентов — 1 мг/кг фрезолимумаба и 12 пациентов — 4 мг/кг фрезолимумаба. Исходная оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 63 мл/мин/1,73 м² и соотношение белок/креатинин в моче — 6190 мг/г. На 112-й день среднее процентное изменение соотношения белок/креатинин в моче было 18,5 % (1 мг/кг), 10,5 % (4 мг/кг) и 9 % (плацебо). Отмечено увеличение СКФ у пациен-

тов, принимавших фрезолимумаб в дозе 1 и 4 мг/кг, по сравнению с группой плацебо (рис. 10).

Таким образом, фрезолимумаб может представлять собой терапию с новым механизмом действия при фиброзе почек и первичной ФСГС [80].

7. Epratuzumab (эпратузумаб)

Epratuzumab (Immunomedics, Inc., Morris Plains, NJ, USA) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, направленные против CD22, которые присутствуют на материнских В-клетках и на многих типах злокачественных В-клеток [81]. Введение эпратузумаба приводит к значительному снижению количества В-клеток. Эти моноклональные антитела используются для лечения лимфобластной лейкемии, неходжкинской лимфомы, системной красной волчанки.

При системной красной волчанке часто поражаются почки. Чаще всего это связано с аккумуляцией гломерулярных иммунных комплексов, которые поражают гломерулы и почечный тубулоинтерстициум. Если этот процесс не остановить, то может произойти хроническое рубцевание всей паренхимы почки. Волчаночный нефрит является проявлением тяжелой формы СКВ, а хроническое заболевание почек — результатом волчаночного нефрита. В современных схемах лечения используют неспецифические иммуносупрессанты, одним из которых может быть эпратузумаб.

Выводы

В последние годы в мире для лечения заболевания почек активно и успешно используют моноклональные антитела с различным механизмом действия (ингибиторы В-клеток, TNF- α , TGF- β , C5 комплемента, фактор роста фибробластов FGF23, CD80). Данные лекарственные препараты применяются при системных заболеваниях почек, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, волчаночном нефрите, мембранозной нефропатии, трансплантации почки. На сегодня в Украине практическое использование этих ЛП ограничено их высокой стоимостью и официальной регистрацией (лишь некоторые из представленных лекарственных препаратов имеют разрешение для практического применения).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Von Behring E. Die Praktischen Ziele Der Blutserumtherapie: Und Die Immunisirungsmethoden Zum Zweck Der Gewinnung Von Heilserum (1892). Delhi, India: True World of Books; 2018. 79 p.
2. Lindsten J. Pysiology or medicine 1901-1921. London: World Scientific Publishing; 1999. 561 p.

3. K hler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, 1975. *J Immunol.* 2005 Mar 1;174(5):2453-5.
4. Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. *J Transpl Coord.* 1996 Sep;6(3):109-19; quiz 120-1.
5. Ecker D, Jones S, Levine H. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs.* 2015;7(1):9-14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
6. Wang S. Advances in the production of human monoclonal antibodies. *Antibo Techn Journ* 2011;1:1-4.
7. Sheinfeld N. Adalimumab (Humira): a review. *J Drugs Dermatol.* 2003 Aug;2(4):375-7.
8. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discovery.* 2010;9(10):767-74. doi:10.1038/nrd3229.
9. Bennett MJ, Karki S, G Moore GL, et al. Engineering Fully Human Monoclonal Antibodies from Murine Variable Regions. *J Mol Biol* 2010;396(5):1474-1490. doi:10.1016/j.jmb.2009.12.046.
10. Ansar W, Ghosh S. Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. *Indian J Clin Med.* 2013;4:9-21. doi: 10.4137/IJCM.S11968.
11. Li J, Zhu Z. Research and development of next generation of antibody-based therapeutics. *Acta Pharmacol Sin.* 2010 Sep;31(9):1198-207. doi: 10.1038/aps.2010.120.
12. Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control.* 2002;9(2):152-66. doi:10.1177/107327480200900207.
13. Rodrigues ME, Costa AR, Henriques M, Azeredo J, Oliveira R. Technological progresses in monoclonal antibody production systems. *Biotechnol Prog.* 2010;26(2):332-351. doi: 10.1002/btpr.348.
14. Lin W, Kurosawa K, Murayama A, Kagaya E, Ohta K. B cell display-based one-step method to generate chimeric human IgG monoclonal antibodies. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(3):e14. doi:10.1093/nar/gkq1122.
15. Mak TM, Hanson BJ, Tan YJ. Chimerization and characterization of a monoclonal antibody with potent neutralizing activity across multiple influenza A H5N1 clades. *Antiviral Res.* 2014;107(1):76-83. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.011.
16. Wang S. Advances in the production of human monoclonal antibodies. *Antib Technol J.* 2011;1:1-4. doi.org/10.2147/ANTI.S20195.
17. Chandel P, Harikumar SL. Pharmaceutical monoclonal antibodies: Production, guidelines to cell engineering and applications. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5(2):13-20.
18. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridge RB. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: Residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs* 2010;2(3):256-265.
19. Bennett MJ, Karki S, G Moore GL, et al. Engineering Fully Human Monoclonal Antibodies from Murine Variable Regions. *J Mol Biol* 2010;396(5):1474-1490. doi:10.1016/j.jmb.2009.12.046.
20. Steinitz M. Production of Human Monoclonal Antibodies by the Epstein-Barr Virus Method. In: Steinitz M, editor. *Human Monoclonal Antibodies.* New York: Humana Press; 2014; 111-122 pp.
21. Medecigo M, Manoutcharian K, Vasilevko V, et al. Novel amyloid-beta specific scFv and VH antibody fragments from human and mouse phage display antibody libraries. *J Neuroimmunol.* 2010;223(1-2):104-114. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.03.023.
22. Solfrosi L, Mancini N, Canducci F, et al. A phage display vector optimized for the generation of human antibody combinatorial libraries and the molecular cloning of monoclonal antibody fragments. *New Microbiol.* 2012;35(3):289-294.
23. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discovery.* 2010;9(10):767-74. doi:10.1038/nrd3229.
24. Ahmad ZA, Yeap SK, Ali AM, Ho WY, Alitheen NBM, Hamid M. ScFv antibody: Principles and clinical application. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012;2012:ID 980250. doi: 10.1155/2012/980250.
25. Leget GA, Czuczman MS. Use of rituximab, the new FDA approved antibody. *Curr Opin Oncol.* 1998;10(6):548-551.
26. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Feb;40(2):205-11.
27. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Aug;50(8):1401-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker018.
28. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):251-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000272.
29. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Hasenkamp J, Huerta-Yepez S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Jan;97:275-90. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2015.09.001.
30. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of rituximab in kidney diseases and transplant. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Feb;12(2):223-33. doi: 10.1517/14712598.2012.646984.
31. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Jun;40(3):159-69. doi: 10.1007/s12016-010-8205-3.
32. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol.* 2010 Jun 24;11:12. doi: 10.1186/1471-2369-11-12. doi:10.1186/1471-2369-11-12.
33. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheum-dis-2014-206404.
34. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
35. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Apr;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150.
36. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinemia: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinemia.* *QJM.* 1995 Feb;88(2):115-26.

37. Garini G, Allegri L, Lannuzzella F, et al. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Acta Biomed.* 2007;78(1):51-9.
38. Zaja F, De Vita S, Russo D, et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2252-4; author reply 2254-5. doi: 10.1182/blood-2002-09-2856.
39. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Feb;34(1):111-7. doi: 10.1007/s12016-007-8019-0.
40. Zaja F, Russo D, Fuga G, Patriarca F, Ermacora A, Bacarani M. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Haematologica.* 1999 Dec;84(12):1157-8.
41. Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;21(4):564-9. doi: 10.1681/ASN.2009121220.
42. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Latest treatment strategies for membranous nephropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Dec;8(18):3159-71. doi:10.1517/14656566.8.18.3159.
43. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasa M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenti P. Efficacy and safety of Rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol.* 2011;33(5):461-8. doi: 10.1159/000327611.
44. Ruggenti P, Cravedi P, Sghirlanzoni MC, et al. Effects of Rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1652-9. doi: 10.2215/CJN.01730408.
45. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug;23(8):1416-25. doi: 10.1681/ASN.2012020181.
46. van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011 Jun;26(6):881-92. doi: 10.1007/s00467-010-1717-5.
47. Guigonis V, Dallochio A, Baudouin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008 Aug;23(8):1269-79. doi: 10.1007/s00467-008-0814-1.
48. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jul;24(7):1321-8. doi: 10.1007/s00467-009-1191-0.
49. Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):461-8. doi: 10.1007/s00467-009-1376-6.
50. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2207-12. doi: 10.2215/CJN.03470410.
51. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation.* 2011 Apr 27;91(8):853-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31820f08e8.
52. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):996-1001. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00454.x.
53. Imamura R, Ishiguro S, Shi Y, et al. ABO-incompatible kidney transplantation with anti-CD20 monoclonal antibodies, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis without splenectomy: a case report. *Xenotransplantation.* 2006 Mar;13(2):133-5. doi: 10.1111/j.1399-3089.2006.00295.x.
54. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant.* 2004 Aug;4(8):1315-22. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x.
55. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant.* 2005 Jan;5(1):145-8. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
56. Toki D, Ishida H, Horita S, Setoguchi K, Yamaguchi Y, Tanabe K. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2009 Apr;22(4):447-54. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00821.x.
57. Davis J. Eculizumab. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Sep 1;65(17):1609-15. doi: 10.2146/ajhp080043.
58. Rother RP, Rollins SA, Mojciak CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol.* 2007 Nov;25(11):1256-64. doi:10.1038/nbt1344.
59. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice: today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010 Jan;169(1):7-13. doi: 10.1007/s00431-009-1039-4.
60. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol.* 2011 Jan;26(1):41-57. doi: 10.1007/s00467-010-1556-4.
61. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Jan 29;360(5):544-6. doi: 10.1056/NEJMc0809959.
62. Lapeyraque A, Fr meaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011 Apr;26(4):621-4. doi: 10.1007/s00467-010-1719-3.
63. Davin J, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):708-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011.
64. FDA. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia (Press release). Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm604810.htm>. Accessed: 17 April, 2018.
65. Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage. *Drugs.* 2004;64(12):1267-83.
66. D'Agati VD. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, et al, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, vol 1. Lippincott-Raven, PA: 1998; 541-624 pp.

67. Hueber AJ, Tunc A, Schett G, Manger B. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with impaired renal function. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):981-2. doi:10.1136/ard.2006.069211.
68. Cho SK, Sung YK, Park S, Bae SC. Etanercept treatment in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney failure on pre-dialysis. *Rheumatol Int.* 2010 Sep;30(11):1519-22. doi: 10.1007/s00296-009-1108-z.
69. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1785-7. doi: 10.1007/s00296-010-1457-7.
70. Hammoudeh M. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Mar;45(3):357-9. doi:10.1093/rheumatology/kei264.
71. Joy MS, Gipson DS, Powell L, et al. Phase 1 trial of adalimumab in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jan;55(1):50-60. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.019.
72. Bristol-Myers Squibb. Important Safety Information for ORENCIA® (abatacept). Available from: <http://www.orenciahcp.com/>. Accessed: Mar, 2018.
73. Yamada A, Salama AD, Sayegh MH. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):559-75.
74. Ostor AJ. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Nov;27(11):1343-53. doi: 10.1007/s10067-008-0964-3.
75. Yu CC, Fornoni A, Weins A, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med.* 2013 Dec 19;369(25):2416-23. doi: 10.1056/NEJMoa1304572.
76. Dennler S, Goumans MJ, ten Dijke P. Transforming growth factor beta signal transduction. *J Leukoc Biol.* 2002 May;71(5):731-40.
77. Yu L, Border WA, Huang Y, Noble NA. TGF-beta isoforms in renal fibrogenesis. *Kidney Int.* 2003 Sep;64(3):844-56. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00162.x.
78. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(11):1236-43. doi: 10.1038/ki.2011.33.
79. Vincenti F, Fervenza F, Campbell K, et al. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Fresolimumab in Patients With Steroid-Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep.* 2017 Apr 7;2(5):800-810. doi: 10.1016/j.ekir.2017.03.011.
80. Trachtman H, Goyal S, Finn P, et al. Neutralizing TGF- β in fibrotic renal disorders: focus on fresolimumab. *Drugs Future.* 2012;37(11):787-794. doi: 10.1358/dof.2012.037.011.1888927.
81. Dorner T, Shock A, Smith KG. CD22 and autoimmune disease. *Int Rev Immunol.* 2012 Oct;31(5):363-78. doi: 10.3109/08830185.2012.709890.

Получено 31.05.2018 ■

Мельник О.О.

Спеціалізований медичний центр «Оптіма-фарм», м. Київ, Україна

Застосування імунобіологічних лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл у нефрологічній практиці

Резюме. При різних захворюваннях нирок успішно застосовується імунобіологічна терапія на основі моноклональних антитіл із різним механізмом дії. До таких лікарських засобів належать: ритуксимаб (взаємодія з рецептором CD20 і елімінація В-клітин), екулізумаб (інгібування розщеплення C5 комплементу), бурсумаб (блокування фактора росту фібробластів FGF23), адалімуаб (анти-TNF- α агент), абатацепт (блокує коstimуляцію Т-клітин

шляхом зв'язування з CD80), фрезолімуаб (нейтралізація TGF- β). Ці лікарські засоби застосовуються при системних захворюваннях нирок, фокально-сегментарному гломерулосклерозі, вовчаковому нефриті, мембранозній нефропатії, при трансплантації нирки.

Ключові слова: захворювання нирок; моноклональні антитіла; ритуксимаб; екулізумаб; бурсумаб; адалімуаб; абатацепт; фрезолімуаб

O.O. Melnyk

Specialized Medical Center "Optima-Pharm", Kyiv, Ukraine

The use of immunobiological monoclonal antibody-based drugs in nephrological practice

Abstract. With various diseases of the kidneys, immunobiological monoclonal antibody-based therapy with a different mechanism of action is successfully used. These drugs include: rituximab (interaction with the CD20 receptor and elimination of B cells), eculizumab (inhibition of C5 complement cleavage), burosumab (blocking fibroblast growth factor 23), adalimumab (anti-tumor necrosis factor α agent), abatacept (blocks

co-stimulation of T cells by binding to CD80), fresolimumab (neutralization of transforming growth factor β). These drugs are used for systemic kidney diseases, focal segmental glomerulosclerosis, lupus nephritis, membranous nephropathy, kidney transplantation.

Keywords: kidney diseases; monoclonal antibodies; rituximab; eculizumab; burosumab; adalimumab; abatacept; fresolimumab