

А. А. Ачеповская, А. И. Остапенко

ЛЕЧЕНИЕ САРКОИДОЗА МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Научный руководитель: д-р мед. наук, доц. Г. Л. Бородина

Кафедра фтизиопульмонологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A. A. Acepovskaya, A. I. Ostapenko

TREATMENT OF SARCOIDOSIS BY MONOCLONAL ANTIBODIES

Tutor: Dr. of Med. Sciences, assoc. prof. G. L. Borodina

Department of phthisiopulmonology,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Проведен обзор научных статей по лечению саркоидоза моноклональными антителами. Выявлены лучшие анти-ФНО препараты и их недостатки.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение саркоидоза, моноклональные антитела, анти-ФНО препараты.

Resume. A review of scientific articles on the treatment of sarcoidosis with monoclonal antibodies was conducted. The best anti-TNF agents and their shortcomings have been identified.

Keywords: sarcoidosis, treatment of sarcoidosis, monoclonal antibodies, anti-TNF agents.

Актуальность. Саркоидоз является одним из немногих загадочных заболеваний, знания о которых остаются столь несовершенными, главная загадка которого в том, что причина его до сих пор неизвестна, а многочисленные теории лишь подтверждают то, что пока еще мы далеки от разгадки, а, значит, поиск оптимального способа лечения является главной задачей.

Одним из новых способов лечения является использование ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), так как ФНО- α играет определённую роль в формировании гранулёмы при саркоидозе. За последние годы, использование анти-ФНО препаратов инфликсимаб и адалимумаб стало официально признанной терапией в Европе и странах Северной Америки для пациентов с саркоидозом. Они используются для лечения не только саркоидоза органов дыхания, но и при поражении почек, глаз, нервной системы и кожных покровов, а также при генерализованном поражении и хроническом течении, лечение которых представляет самые большие трудности.

Цель: оценить возможность использования моноклональных антител в лечении саркоидоза на основе анализа литературных данных.

Задачи:

1. Рассмотреть строение и механизм действия разных ингибиторов ФНО.
2. Определить их эффективность при различных локализациях саркоидоза.

Материал и методы. При написании данной научной работы был проведён обзор имеющейся по данной теме литературы и источников. Использование методов систематизации и обобщения позволили прийти к определенным результатам и сделать нижеследующие выводы.

Результаты и их обсуждение. Моноклональные антитела — антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Процесс

получения моноклональных антител был изобретён в 1975 г. Жоржем Кёлером и Сезаром Мильштейном. В 1988 г. Грег Винтер разработал специальную методику гуманизации моноклональных антител. В химерных антителах часть «мышинной» молекулы с помощью методов генной инженерии заменялась на участок человеческого происхождения, а часть оставалась фрагментом мышинового происхождения. В 2000-х годах усовершенствованные методы генной инженерии наконец позволили добиться долгожданного результата и получить человеческие МАТ (рисунок 1).

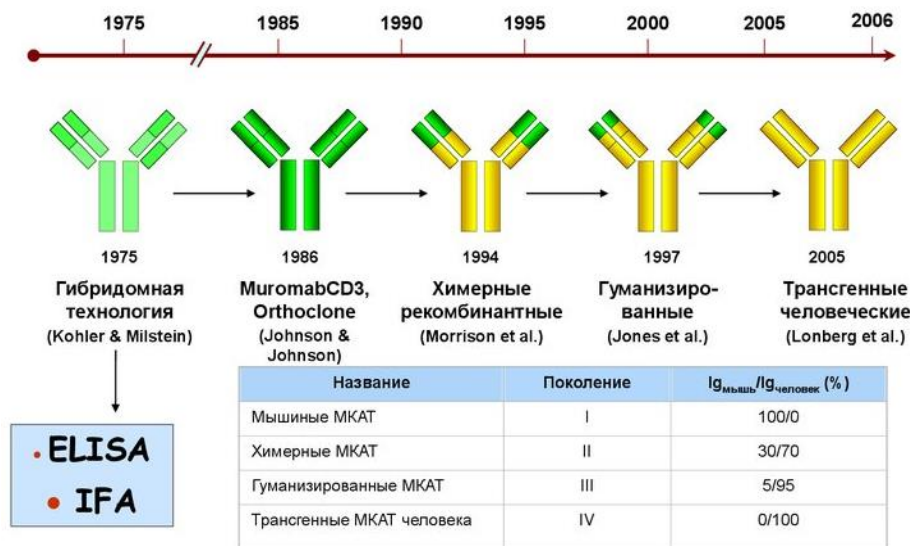


Рис. 1 - Эволюция моноклональных антител

В настоящее время человеческие МАТ чаще всего получают с помощью технологии трансгенных мышей (мышей, выведенных с использованием фрагментов чужеродной ДНК) или фагового дисплея (особый метод генной инженерии с использованием вирусов-бактериофагов).

Несмотря на широкий спектр противовоспалительного действия, стероидные гормоны часто не дают положительных результатов, а длительный приём приводит к развитию ряда серьёзных осложнений: остеопороз, катаракта/глаукома, синдром Кушинга, диабет. Второй линией терапии саркоидоза являются иммуносупрессанты. Однако лечение данными препаратами ограничено высокой токсичностью, медленно развивающимся действием и недостаточной эффективностью, а также риском развития злокачественных новообразований. Кроме того, группы данных препаратов не предотвращают развитие рецидивов после отмены препаратов.

Альтернативой в лечении могут выступить ингибиторы ФНО. Основные представители этой группы — инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт — хотя и классифицируются как ингибиторы ФНО, механизм действия и способ применения этих трех препаратов различаются. Как инфликсимаб, так и адалимумаб являются моноклональными антителами, которые напрямую связываются с ФНО-α. В свою очередь, этанерцепт является антагонистом рецепторов ФНО-α на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО-α.

В Университете Цинциннати было предложено 122 схемы лечения с различными препаратами (13 с этанерцептом, 27 с адалимумабом и 82 с инфликсимабом). Из числа пациентов, получавших инфликсимаб, у 58 (71%) наблюдалось улучшение,

в то время как у 13 (48%) улучшение с адалимумабом и у 3 (23%) с этанерцептом. Клиническое ухудшение саркоидоза произошло у 5 (38%) с этанерцептом и у 10 (37%) пациентов с адалимумабом, тогда как только у 11 (13%) пациентов с инфликсимабом.

Наблюдения показывают, что существует разница в ответе на анти-ФНО препараты при лечении саркоидоза. Исследования, проведенные Р. Боуманом свидетельствуют, что этанерцепт оказывает малый эффект на лечение саркоидоза. По проведенным исследованиям (Khanna D, 2003, Tuchinda C, 2006) этанерцепт считается эффективным препаратом при кожном саркоидозе. Несмотря на более медленную реакцию на адалимумаб, пациенты, отвечающие на препарат, часто переносили длительную терапию. При терапии инфликсимабом даже у пациентов с хроническим течением саркоидоза улучшение рентгенограммы грудной клетки и КТ может происходить быстро. Также инфликсимаб зарекомендовал себя при саркоидозе других органов и систем, особенно при саркоидозных увеитах и нейросаркоидозе.

Несмотря на эффективность применения анти-ФНО препаратов при лечении саркоидоза, они имеют и побочные эффекты, наиболее значимыми из которых являются повышение риска развития и реактивации инфекций, а также некоторых видов рака. Таким образом, несмотря на совершенствование терапевтических возможностей, поиск оптимального способа лечения саркоидоза продолжается.

Выводы:

1 Основываясь на литературных данных, биологическая терапия является перспективным методом в лечении саркоидоза.

2 По результатам исследований лучшими анти-ФНО препаратами являются инфликсимаб и адалимумаб.

3 Недостатками анти-ФНО препаратов являются побочные эффекты, в том числе риск развития и реактивации инфекций и высокая стоимость, а частота рецидивов после отмены препарата остается неизвестной.

Литература

1. Vaughman, R.P. Tumor Necrosis Factor inhibition in treating sarcoidosis: the American Experience / R.P. Vaughman // Revista portuguesa de pneumologia. — 2007. — Vol. XIII. — P. 47-50.
2. Vaughman, R.P. Inhibitors of Tumor Necrosis Factor (TNF) in sarcoidosis: Who, What, and How to use them / R.P. Vaughman, E.E. Lower, M. Drent // Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases. — 2008. — №25. — P.7-89.
3. Judson, M.A. The potencial additional benefit of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis already receiving corticosteroids: A retrospective analysis from a randomized clinical trial / M.A. Judson, R.P. Vaughman, U. Costabel and al. // Respiratory Medicine. — 2014. — №108. — P. 189-194.
4. Pritchard, C. Tumour necrosis factor a inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients / C. Pritchard, K. Nadarajah // Ann Rheum Dis. — 2004. — №63. — P. 318-320.