

# Иммуногенность, вызванная генно-инженерными биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему

Коротаева Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Выполнен анализ современных представлений об иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых в лечении псориаза и псориатического артрита. Отмечено, что иммуногенность этих лекарственных средств (ЛС) зависит от молекулярной структуры, индивидуальных характеристик пациента и используемой схемы лечения. При этом ключевыми факторами являются первичная структура препарата и его посттрансляционные модификации в процессе производства. Указано, что ряд антигенных структур может вызвать появление в организме антител к ГИБП – мышинных эпитопов, идиотопов и аллотопов, неоантигенов, образующихся в зоне стыковки гибридных белков, нелинейных эпитопов, присутствующих в агрегированных препаратах. Наиболее иммуногенными являются ГИБП со склонностью к образованию крупных иммунных комплексов с этими антителами. Антитела, которые появляются к большинству ГИБП, кроме ЛС на основе растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (этанерцепт), являются нейтрализующими, т. е. влияющими на эффективность терапии, особенно при длительном использовании.

Рассмотрены результаты исследований по оценке влияния антител к ГИБП на их клиническое значение. Полагают, что сама по себе иммуногенность имеет большое значение с точки зрения возникновения феномена «ускользания» ответа на терапию ГИБП и безопасности этого лечения. Обращено внимание на проблемы диагностики иммуногенности; при этом отмечено, что ни один из используемых методов лабораторной диагностики сегодня не позволяет выявлять отдельные формы и изотипы антител к ГИБП. Сделан вывод о необходимости проведения дальнейших исследований с целью стандартизации оптимальных методов диагностики нейтрализующих антител, разработки критериев прогноза ответа на терапию с учетом фактора иммуногенности, а также выявление патогенетических механизмов, ответственных за выработку антител к ГИБП. От того, являются ли эти механизмы общими для всех препаратов или они специфичны, будет зависеть и создание новых ЛС с минимальной иммуногенностью.

**Ключевые слова:** псориаз; псориатический артрит; иммуногенность; моноклональные антитела; генно-инженерные биологические препараты.

**Контакты:** Татьяна Викторовна Коротаева; [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Коротаева Т.В. Иммуногенность, вызванная генно-инженерными биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему. Современная ревматология. 2015;9(4):13-19.

## *Immunogenicity induced by biologicals in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: View of the problem*

*Korotaeva T.V.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

*The present-day views of the immunogenicity of biological agents (BAs) used to in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis are analyzed. The immunogenicity of these medicaments is noted to depend on their molecular structure, individual patient characteristics, and used treatment regimens. As this takes place, the primary structure of the drug and its posttranslation modifications during manufacture are key factors. It is pointed out that a number of antigenic structures may give rise to the body's BA antibodies – murine epitopes, idiotopes, and allotopes, neoantigens forming in the coupling area of hybrid proteins, nonlinear epitopes present in the aggregated preparations. BAs that tend to form large immune complexes with these antibodies are most immunogenic. The antibodies to most BAs, except drugs based on soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors (etanercept), are neutralizing, i.e. they affect the efficiency of therapy, particularly when used over a long period of time. The results of trials evaluating the impact of antibodies to BAs on their clinical value are considered. It is believed that immunogenicity is itself of great importance in respect to the occurrence of the escape phenomenon of a response to BA therapy and to its safety. Attention is drawn to immunogenicity diagnostic problems; at the same it is noted that none of the used laboratory diagnostic techniques can reveal individual BA antibody forms and isotypes. It is concluded that there is a need for further investigations to standardize optimal methods for diagnosing neutralizing antibodies, to elaborate criteria for predicting a response to therapy in terms of an immunogenicity factor, and to reveal pathogenetic*

*mechanisms responsible for the production of antibodies to BAs. The design of novel medicaments with minimal immunogenicity will depend on whether these mechanisms are common to all drugs or specific.*

**Keywords:** psoriasis; psoriatic arthritis; immunogenicity; monoclonal antibodies; biologicals.

**Contact:** Tatiana Viktorovna Korotaeva; [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**For reference:** Korotaeva TV. Immunogenicity induced by biologicals in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: View of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):13-19.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-13-19>

**Введение.** В исследованиях последних лет было показано, что при лечении генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сыворотке большинства больных обнаруживаются антитела к биологическим препаратам (АТП). Однако на процесс антителообразования влияет целый ряд факторов. Поскольку уровни антител различаются, вероятность их обнаружения во многом определяется используемым лекарственным средством (ЛС) [1]. В полной мере это относится к препаратам, применяемым при лечении псориаза и псориатического артрита (ПсА).

Установлено, что снижение эффективности препаратов связано с появлением АТП к моноклональным антителам (МАТ) — ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНО) и устекинумабу (УСТ), в то время как применение гибридного препарата этанерцепт (ЭТЦ) не сопровождается развитием гуморального иммунного ответа [2]. В связи с этим АТП рассматриваются в качестве гетерогенного феномена: клинические проявления обусловлены в первую очередь антигенной структурой молекулы препарата, с которой они связываются. При этом данные антитела косвенно влияют на эффективность препарата за счет изменения его фармакокинетики и фармакодинамики, поэтому для проведения адекватной биологической терапии при псориазе и ПсА необходимо учитывать концентрацию препарата в сыворотке и его иммуногенность. К настоящему времени получена информация об иммуногенности ингибиторов ФНО при лечении больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), воспалительными заболеваниями кишечника. В то же время обсуждается возможность экстраполяции полученных результатов на терапию пациентов с псориазом и ПсА, при этом появляются отдельные сообщения, подтверждающие, что проблема иммуногенности ГИБП является актуальной и для фармакотерапии этих заболеваний.

**Цель** исследования — анализ современных данных о проблеме иммуногенности, вызванной применением ГИБП при лечении псориаза и ПсА.

**Факторы, определяющие иммуногенность препаратов.** Известно, что реакция иммунной системы на ГИБП представляет собой Т-хелпер-зависимый гуморальный ответ. Это предположение подтверждается природой антител к адалимумабу (АДА) и инфликсимабу (ИНФ), которые представлены высокоаффинными подтипами IgG, в основном IgG1 и IgG4 [3]. Иммуногенность каждого препарата зависит от его структуры, индивидуальных характеристик пациента и используемой схемы лечения. При этом ключевыми факторами являются первичная структура ЛС и его посттрансляционные модификации.

Ряд антигенных структур может вызвать появление АТП. В частности, причиной гуморальной реакции могут стать мышинные эпитопы, которые имеются в химерных и гуманизированных МАТ и других биологических препаратах, идиотопы и аллотопы, присутствующие во всех МАТ, неонан-

тигены, образующиеся в зоне стыковки гибридных белков, нелинейные эпитопы, присутствующие в агрегированных препаратах, а также чужеродное гликозилирование [4–6].

Несмотря на то что препараты, состоящие полностью из человеческих МАТ, например АДА и УСТ, по сравнению с химерными МАТ (ИНФ) обладают гораздо меньшей иммуногенностью, тем не менее они также способны вызывать выработку античеловеческих антител [5]. АТП, как правило, представляют собой антиидиотипические антитела, направленные против центра связывания ГИБП, поскольку эти ЛС не входят в иммуноглобулиновый набор организма человека. Гуморальная реакция на АДА у пациентов с РА ограничивается выработкой антител к эпитопам центра связывания ФНО, вследствие чего антитела к АДА обладают в основном нейтрализующим действием (т. е. блокируют связывание препарата со свободным ФНО $\alpha$ ) [3].

Организм пациента без антител G1m(a) и G1m(x) может выработать антитела к этим аллотопам ИНФ, хотя данные, однозначно подтверждающие наличие антиаллотипических антител у пациентов, которые получали АДА или ИНФ, отсутствуют [7]. При использовании ЛС на основе гибридных белков, в частности ЭТЦ, который представляет собой комбинацию рецептора к ФНО и Fc-участка человеческого иммуноглобулина, иммуногенные эпитопы могут располагаться в области стыковки этих двух фрагментов [5]. Область стыковки не участвует в процессе связывания препарата с мишенью, поэтому, как было отмечено выше, к ЭТЦ вырабатываются только не-нейтрализующие, т. е. не влияющие на эффективность терапии, антитела [1].

Наиболее иммуногенными являются ГИБП со склонностью к образованию крупных иммунных комплексов с АТП. Крупные иммунные комплексы усиливают иммуногенность за счет активации В-лимфоцитов и последующего интенсивного перекрестного «сшивания», усиления поглощения и переработки препарата, а также презентации препарата, которая активирует Т-хелперы и стимулирует образование высокоаффинных изотипов IgG к препаратам [3–6].

Кроме того, по мнению специалистов Европейского агентства лекарственных средств, иммуногенный потенциал белка связан с загрязнениями субстанции при производстве и обработке ГИБП. Иммуногенность препарата зависит и от его стабильности и наличия вспомогательных веществ [8]. Следовательно, даже небольшие изменения в процессе производства могут повлиять на гликозилирование, от которого также зависит иммуногенность препарата. Консервативные углеводные остатки млекопитающих снижают иммуногенность за счет уменьшения степени агрегации продукта и защиты иммуногенных эпитопов, в то время как чужеродные гликоформы, наоборот, повышают иммуногенность. Химические модификации, в частности окисление, дезаминирование, альдегидные модификации, происходящие в ходе производственных процессов, а также

## ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

*in vivo* (в основном при воспалительной реакции), также могут влиять на иммуногенность [5–8].

Иммуногенность ГИБП может быть снижена за счет защиты эпитопов с помощью пэгирования, которое, в частности, используется при производстве ингибитора ФНО цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) [6]. Однако недавно получены данные о возможности выработки антител к полиэтиленгликолю, которые могут вызывать неблагоприятные клинические эффекты [7].

Оценивая влияние индивидуальных характеристик больных на иммуногенность АТП, следует отметить, что не у всех пациентов, в одинаковых условиях получающих один и тот же препарат, в сыворотке появляются антитела к этому ЛС. Однако при появлении антител к первому назначенному ингибитору ФНО вероятность иммунной реакции при введении второго препарата повышается, предположительно, в силу генетической предрасположенности [9]. Существует мнение о связи между генотипом, определяющим особенности продукции интерлейкина (ИЛ) 10, и появлением антител к АДА [10, 11].

На риск сенситизации (сенсбилизации) могут влиять также доза препарата (в первую очередь концентрация в сыворотке), путь введения и длительность лечения [4]. Показано, что внутривенное введение препаратов сопровождается иммунологическими реакциями реже, чем внутри- и подкожное введение. Согласно результатам исследований EXPRESS II и SPIRIT, АТП у пациентов с псориазом, которым назначали ИНФ в дозе 3 мг/кг, выявлялись чаще, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг/кг. Аналогично в исследованиях RHOENIX I и II было продемонстрировано, что при назначении 45 мг УСТ вероятность появления АТП выше, чем при назначении дозы 90 мг. При этом различия были более выраженными у пациентов с массой тела свыше 100 кг [12]. Было высказано предположение, согласно которому использование большой дозы ИНФ снижает иммуногенность препарата за счет истощения реакции иммунной системы [13].

У пациентов с псориазом, которым проводилась терапия АДА, АТП обычно выявлялись в течение первых 6 мес лечения [14]. Транзиторные антитела обнаруживались у небольшой части пациентов, которым был назначен АДА [14], несколько чаще – у больных, получавших ЭТЦ [15]. Титр АТП у некоторых больных со временем снижается, что указывает на развитие иммунологической толерантности [3]. При этом для развития стойкой толерантности необходимо постоянное воздействие препарата на организм. В связи с этим эксперты Европейского медицинского агентства подчеркивают, что длительное, постоянное введение препарата сопровождается меньшим риском иммунологических реакций, чем краткосрочное и нерегулярное применение ЛС [8]. Так, согласно данным исследования EXPRESS II, нерегулярное введение ИНФ при псориазе повышает риск появления АТП, в то время как в исследовании RHOENIX I лишь у 4,4% пациентов с псориазом после прекращения и последующего возобновления введения УСТ были выявлены АТП [12].

Как правило, иммунологическая реакция против ГИБП выражена слабее, если параллельно проводится терапия иммуносупрессором, например метотрексатом (МТ), который подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов и снижает активность регуляторных Т-лимфоцитов [16].

В исследовании IMPACT2, посвященном оценке эффективности и безопасности терапии ИНФ при ПсА, 47% пациентов параллельно получали МТ (средняя доза составила 16 мг в неделю) [17]. На 66-й неделе у пациентов, которым проводилась монотерапия ГИБП, антитела выявлялись в 26,1% случаев, в то время как при сопутствующем назначении МТ доля пациентов с выявленными АТП составила 3,6%. Концентрация антител отрицательно коррелировала с выраженностью ответа по критериям Американской коллегии ревматологов – 20% улучшением (ACR20), появление АТП было ассоциировано с повышением риска развития инфузионных реакций в 3,5 раза.

Е. Discoureu и соавт. [18] при длительном лечении оценивали связь между концентрацией ИНФ в крови и уровнем антител к нему у 108 больных с ревматическими заболеваниями – 17 с РА и 91 со спондилоартритами (СпА). В обеих группах обнаружена связь между низкой концентрацией ИНФ в крови, появлением нейтрализующих антител и более низким ответом на терапию. У больных со СпА частота появления АТП при сопутствующем назначении МТ была значительно ниже: доля пациентов с антителами, которые не получали МТ, составила 32% (25 из 77), в то время как при сопутствующем назначении МТ пациенты с АТП отсутствовали (0 из 14;  $p=0,03$ ). Исследователи полагают, что различия в базовых дозах и схемах применения МТ при РА и СпА могут обуславливать различную степень проявления иммуногенности и оказывать влияние на длительное применение ингибиторов ФНО $\alpha$  при этих заболеваниях.

**Влияние АТП на клинический эффект препарата.** Показано, что нейтрализующие антитела появляются в сыворотке больных с ревматическими заболеваниями в ответ на введение главным образом ИНФ и АДА, в меньшей степени – УСТ [2, 18–21]. Эти антитела могут привести к снижению терапевтической эффективности ЛС вследствие блокады сайта связывания и ускорения элиминации препарата в связи с формированием иммунных комплексов. Так, показано, что у пациентов с псориазом антитела к УСТ усиливают выведение препарата на 35% [20], а наличие антител к АДА связано с более низкой минимальной и сывороточной концентрацией препарата [2, 14]. Есть мнение, что наличие АТП не влияет на клинический эффект, пока они не снижают концентрацию активного препарата ниже терапевтической [3]. Кроме того, полагают, что не-нейтрализующие антитела связываются с эпитопами вне области связывания, поэтому они не влияют на клиническую активность препарата. В частности, в случае с ЭТЦ были обнаружены только такие, не-нейтрализующие антитела, и их появление не приводило к снижению эффективности препарата [2, 22].

Иммунные реакции против ГИБП различаются по своим последствиям. Так, умеренный ответ не приводит к какому-либо клиническим проявлениям, в то время как выраженная гуморальная реакция может свести к минимуму эффективность препарата и потенциально явиться причиной таких угрожающих состояний, как инфузионные реакции [4, 8, 14, 23]. При этом, по мнению ряда авторов, сама по себе иммуногенность более важна с точки зрения не первичной неэффективности, а потери ответа на терапию ГИБП. Так, в одном из исследований в группе из 45 пациентов с хорошо контролируемым псориазом на протяжении 18 мес с помощью ингибиторов ФНО $\alpha$  остаточная концентрация

## ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

препарата была примерно одинаковой, ни у кого из них не были обнаружены АТП [24]. В то же время на фоне длительного (52 нед) лечения АДА у 22% больных ПсА обнаруживали нейтрализующие АТП, которые значительно снижали как концентрацию препарата в крови, так и клиническую эффективность терапии, особенно у пациентов без сопутствующего приема МТ [25]. Сходные данные опубликованы недавно М. Zisapel и соавт. [26], которые проанализировали краткосрочные (3 мес) результаты терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  у 93 больных с различными клиническими формами ПсА, из них 25% пациентов принимали МТ в различных дозах. Несмотря на то что у 77% пациентов концентрация препаратов в крови соответствовала терапевтической, у части больных обнаруживали АТП. Так, нейтрализующие антитела к АДА и ИНФ обнаруживали у 29 и 21% пациентов соответственно, тогда как на фоне лечения ЭТЦ эти антитела выявлены не были. У пациентов с определяемым уровнем АТП концентрация АДА, ИНФ в крови и терапевтический ответ были заметно ниже, а активность ПсА — выше. При этом сопутствующий прием МТ существенно снижал выработку АТП, что позволило авторам сделать вывод о необходимости применения комбинированного лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  и МТ при ПсА.

Анализ данных крупных регистров больных с псориазом и ПсА свидетельствует о том, что сопутствующее применение МТ не только способствует лучшему ответу на терапию, но и позволяет более длительно использовать ГИБП у этого контингента больных. Такие результаты представлены, в частности, в норвежском регистре базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у больных ПсА — NOR-DMARD [27]. Следует отметить, что необходимость сопутствующей терапии МТ при применении ингибиторов ФНО $\alpha$  признается сейчас и для АС, хотя по существующим рекомендациям этого не требуется [28]. По данным Датского национального регистра биологических препаратов (DANBIO), у 39% больных ПсА при применении главным образом ингибиторов ФНО $\alpha$  наблюдался феномен «ускользания эффекта», что требовало замены одного препарата на другой. По данным этого регистра, в течение ряда лет из ингибиторов ФНО $\alpha$  сначала использовались ИНФ и АДА, а в качестве препарата второй и третьей линии — ЭТЦ (у 49 и 39% больных соответственно) [29]. По-видимому, в связи с этим в странах, где для лечения ПсА среди ингибиторов ФНО $\alpha$  первым назначается ЭТЦ, частота отмены из-за неэффективности ГИБП является относительно низкой и составляет 7% [30].

В целом на результаты лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  больных ПсА оказывают влияние клинические, генетические, молекулярные факторы, а также курение, повышение индекса массы тела, наличие сердечноvascularной коморбидности и образование нейтрализующих АТП.

В последнее время вопросам первичной и вторичной неэффективности ГИБП в аспекте их длительного применения уделяется большое внимание, что отражено в рекомендациях по гармонизации лечения ГИБП аксиальных и периферических форм СпА, в том числе ПсА. Недавно Манчестерским академическим научным центром по охране здоровья (MANHC) разработан алгоритм назначения оптимального ингибитора ФНО $\alpha$  при ПсА и мониторинга его эффективности. Впервые в рамках рекомендаций показана возможность изменения дозы ГИБП при наступлении ре-

миссии, а также представлен порядок действий врача при неэффективности лечения в любой момент от начала терапии. Рекомендуется в первую очередь оценить комплаентность, сопутствующий прием БПВП (главным образом МТ в подкожной форме), курение, массу тела пациента, а также провести дополнительные исследования на наличие АТП и определить концентрацию ГИБП в крови. Отмечено, что среди ингибиторов ФНО $\alpha$  первым следует назначать ЭТЦ (энбрел) как менее иммуногенное ЛС [31].

Клиническая эффективность препаратов при псориазе снижается при наличии антител к ИНФ [32], АДА [14, 33] и УСТ [20]. При этом было показано, что в исследованиях, посвященных лечению псориаза АДА или ИНФ, остаточные концентрации препаратов коррелировали с клинической эффективностью, они были значительно ниже у пациентов с АТП [14]. Наличие АтБП снижает вероятность получения хорошего клинического ответа у пациентов, которым препарат был назначен повторно после перерыва. Существует также косвенные данные об эффективности ИНФ: у пациентов с интермиттирующим течением титр антител выше, а выраженность клинического ответа у пациентов с АТП, появившимися на 10-й неделе, спустя 50 нед была ниже, чем у пациентов без АТП [34]. В то же время у большей части пациентов, леченных ЭТЦ, после прекращения и последующего возобновления терапии уровень клинического ответа не менялся [35].

**Иммуногенность и безопасность ГИБП.** Показано, что больные с АТП более склонны к развитию анафилактических реакций при введении ГИБП, в число которых входят синдром высвобождения цитокинов, а также гиперчувствительность 3-го типа [4, 8, 16]. Установлено, что у пациентов с антителами к ИНФ чаще возникают системные реакции при введении препарата [32], а инъекции АДА и ЭТЦ чаще сопровождаются местными реакциями [36].

Имеются данные о повышенном риске тромбозомболических осложнений у пациентов с АТП. В исследовании с участием 272 пациентов с РА, которых лечили АДА, было показано, что наличие антител сопровождается повышенным риском венозных и артериальных тромбозомболических осложнений (отношение рисков 7,6; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,3–45,1;  $p=0,025$ ) [37]. Иммуные комплексы также могут влиять на риск развития тромбозомболии, хотя полученные в настоящее время данные указывают на то, что это не единственный фактор, так как у подавляющего большинства пациентов наблюдается хроническая циркуляция малых иммунных комплексов [3].

**Антитела и комплаентность.** Иммуногенность оказывает влияние и на длительность приема препарата, как было продемонстрировано в одном из исследований [24]. Пациенты без АТП, которые получали ИНФ, с большей вероятностью придерживаются режима приема препарата длительное время [32]. У больных с ранним появлением антител к ИНФ чаще отмечается последующее прекращение терапии либо увеличение дозы препарата, необходимость которого диктуется недостаточной выраженностью клинического ответа [38].

Существует подтверждение того, что высокая продолжительность лечения ИНФ, согласно датской базе данных DERMBIO, сочетается с увеличением дозы, которое направлено на восстановление эффективности, что в свою очередь сопровождается увеличением затрат на лечение [39]. В то же время исследование OSCAR, в котором приняли

## И М М У Н О Г Е Н Н О С Т Ъ Г И Б П И Е Е З Н А Ч Е Н И Е В Р Е В М А Т О Л О Г И И

участие 650 пациентов с псориазом, показало, что терапия ЭТЦ продолжается дольше, чем терапия ИНФ и АДА; эти различия исследователи связывают с иммуногенностью последних препаратов [40]. Было показано, что при РА иммуногенность определяет ответ пациента на второй ингибитор ФНО, при этом у пациентов с АТП переключение на ЭТЦ сопровождалось более выраженным терапевтическим ответом, чем у пациентов без АТП [41].

Для изучения процесса развития иммуногенности необходима разработка тестов, которые позволят обнаруживать антитела, входящие в состав иммунных комплексов. Необходимы также методы, с помощью которых можно оценить клинические последствия иммуногенности и определить этапы, на которых измерение и мониторинг титра АТП позволят улучшить результат терапии.

В последнее время большое внимание уделяется не только обнаружению АТП, но и определению концентрации препарата в крови. В перспективе эффективными могут оказаться выявление пациентов с потенциально повышенным риском иммуногенности при применении этих препаратов, а также поиск фармакогенетических маркеров этого феномена (таких как появление антинуклеарных антител у пациентов, получающих ингибиторы ФНО $\alpha$  или наличие антител у нелеченых пациентов). Таким пациентам следует назначать препараты с низкой иммуногенностью (например, с модифицированными Т-клеточными эпитопами, которые не связываются с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости II) [42] или включать их в программы, предназначенные для увеличения толерантности [43].

Одним из решений этой проблемы может стать комбинированное с ингибиторами ФНО $\alpha$  назначение иммуносупрессивной терапии, в частности МТ [44]. Показано, что именно применение МТ, а не других БПВП (лефлуномид, циклоспорин, азатиоприн) способствует поддержанию концентрации АДА на должном уровне в процессе лечения больных РА и ПсА [45]. В последнее время обсуждается вопрос о «достаточной» для предотвращения образования АТП дозе МТ. Показано, что наименьшее число пациентов с РА с АТП, которые образовывались на фоне лечения АДА, было в группе со средней (12,5–20 мг/нед) и высокой ( $\geq 22,5$  мг/нед) дозой препарата [46]. Таким образом, иммуногенность является одной из основных проблем, которые приходится решать в процессе разработки биоэквивалентных препаратов для их успешного клинического применения.

**Проблемы диагностики иммуногенности.** В настоящее время ни один из используемых методов лабораторной диагностики не позволяет выявлять отдельные формы и изоформы АТП. Иммуноферментный и радиоиммунологический методы анализа позволяют обнаружить свободные антитела, однако не способны выявить те, которые уже сформировали иммунные комплексы с молекулами препарата [47]. Твердофазный иммуноферментный анализ высокочувствителен, но менее специфичен, и поэтому часто дает ложноположительные результаты [48]. Большинство сведений об иммуногенности, имеющихся к настоящему времени, было получено на основании результатов тестов, которые могут выявить АТП только в том случае, если их концентрация превышает уровень препарата в сыворотке. При этом используемые диагностические тесты не выявляют антитела в иммунных комплексах и не могут оценить их аффинность. В силу этих ограничений число пациентов с

АТП может быть гораздо больше, чем определяется, в то же время роль этих антител у пациентов с низкой минимальной концентрацией препарата может быть переоценена [3].

Необходимо отметить, что прямое сравнение иммуногенности двух ГИБП ограничено в связи с отсутствием стандартизированных тестов и возможностью лекарственного взаимодействия. Лекарственное взаимодействие зависит от валентности вещества; например, моноклональные IgG4 в результате обмена антиген-связывающими фрагментами (Fab) *in vivo* становятся моновалентными, а пэгиллированные Fab-фрагментные препараты, например ЦЗП, по сравнению с другими бивалентными мАТ реже вызывают реакции взаимодействия [49].

Внедрение в рутинную практику измерения концентрации препарата и титра АТП позволяет оптимизировать терапию ГИБП [50]. Однако АТП представляют собой гетерогенную группу с различными аффинитетом, изоформами и нейтрализующей способностью; эти антитела могут появиться на раннем этапе, когда клиническая эффективность еще сохраняется, могут сохраняться на низком уровне, присутствовать лишь в иммунных комплексах. Кроме того, их присутствие может быть транзитным.

Безусловно, для интеграции тестов на определение АТП в ежедневную практику необходимо понимать их клиническое значение. Помимо этого, необходима разработка надежных стандартизированных и чувствительных методов, которые позволяют достоверно интерпретировать данные и проводить сравнение результатов между лабораториями. В настоящее время наиболее достоверным методом прогнозирования клинической эффективности остается определение концентрации свободного препарата (т. е. молекул препарата, не связанных с АТП), что позволяет оптимизировать дозу ЛС. Однако пока такой подход был использован только при РА [51].

**Заключение.** Как известно, основной целью лечения псориаза и ПсА является достижение ремиссии. У части пациентов ремиссию можно получить при прекращении терапии либо за счет увеличения интервала дозирования; в таких случаях предпочтительна гибкость дозирования. Поскольку интермиттирующая терапия может привести к появлению АТП у некоторых пациентов, для нее больше подходят препараты, введение которых не сопровождается иммунологическими реакциями (например, ЭТЦ). Измерения концентрации препарата и титра антител могут позволить оптимизировать терапию ГИБП. Полагают, что в будущем следует ожидать интеграции этих аспектов в клиническую практику [41]. Среди ГИБП, действие которых направлено на блокирование различных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ12/23), только ЭТЦ характеризуется образованием не-нейтрализующих антител, появление которых не влияет на результаты терапии даже при длительном применении.

В последние годы важнейшим этапом разработки новых ГИБП является компьютерное моделирование, одна из задач которого – прогностическая оценка иммуногенности препарата. Его результаты позволяют выявить наличие эпитопов, способных связываться с человеческим лейкоцитарным антигеном 2-го класса, и с помощью методов генной инженерии удалить из молекулы будущего препарата Т-хелперные эпитопы или внести толерогенные последовательности [4].

Для снижения неблагоприятных эффектов, обусловленных АТП, которые, как установлено в настоящее время, имеют существенное значение для здравоохранения и экономики в целом, необходимо направить усилия на разработку методов оценки, профилактики и лечения явления иммуногенности ГИБП. При этом необходимы доклиниче-

ские исследования с целью выработки критериев прогноза иммуногенности и выявления патогенетических механизмов, ответственных за образование АТП [52]. От того, являются ли эти механизмы общими для всех препаратов или они специфичны, будет зависеть и создание новых ЛС с минимальной иммуногенностью.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Oct;9(10):949-58. doi: 10.1586/1744666X.2013.836060.
- Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261-73. doi: 10.1111/bjd.12654.
- Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Mar;9(3):164-72. doi: 10.1038/nrrheum.2013.4. Epub 2013 Feb 12.
- Parenty A, Myler H, Amaravadi L, et al. New FDA draft guidance on immunogenicity. *AAPS J*. 2014 May;16(3):499-503. doi: 10.1208/s12248-014-9587-6. Epub 2014 Mar 29.
- Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologics: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):211-5.
- Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(7):539-51.
- Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction. *Pharm Res*. 2013 Jul;30(7):1729-34. doi: 10.1007/s11095-013-1067-7. Epub 2013 May 15.
- European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: EMA; 2004 ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf))
- Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*. 2012 Jun;14(2):296-302. doi: 10.1208/s12248-012-9340-y. Epub 2012 Mar 10.
- Astermark J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:38-42. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02827.x.
- Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002 Nov;24(11):1720-40; discussion 1719.
- Jullien D. Anti-drug antibodies, auto-antibodies and biotherapy in psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Apr;139 Suppl 2:S58-67. doi: 10.1016/S0151-9638(12)70112-6.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intra-venous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W.
- Menting SP, van Lü mig PP, de Vries AC, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: oneyear follow-up. *JAMA Dermatol*. 2014 Feb;150(2):130-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8347.
- Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):719-26. doi: 10.1001/archderm.143.6.719.
- Food and Drug Administration. Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. FDA: Rockville, 2013; MD (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338856.pdf>).
- Antoni C, Krueger GG, de Valm K, et al; IMPACT2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150-7. Epub 2005 Jan 27.
- Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105. doi: 10.1186/ar3386.
- Bender NK, Heilig CE, Droll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):269-74. Epub 2006 Sep 28.
- Zhu Y, Shankar G, Yeilding N, et al. Immunogenicity assessment of ustekinumab in Phase 3 studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 19<sup>th</sup> Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; 6-10 October 2010. Gothenburg; 2010. P. 563.
- Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828. Epub 2012 May 6.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3 Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
- Meyer MW, Zachariae C, Bendtzen K, et al. Lack of anti-drug antibodies in patients with psoriasis well-controlled on long-term treatment with tumour necrosis factor inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2012 Jul;92(4):362-4. doi: 10.2340/00015555-1376.
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205554.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF- $\alpha$  bloker immunogenicity in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685. Epub 2014 Nov 15.
- Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):132-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202347. Epub 2013 Jan 3.
- Lie E, Kristence LE, Forsblad-d'Elia H, et al, for the ARTIST Study Group. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):970-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206616.
- Glintborg B, Ostergaard M, Krogh N, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
- Soubrier AS, Belle-Philippe P, Ramdane-Sebbane N, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: A twelve year «real-life» experience. *Joint Bone Spine*. 2015 Jan;82(1):31-7.

- doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.001. Epub 2014 Oct 11.
31. Reid V, Castelin M, Parker B, Ho P. Harmonised biologics pathway for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Manchester: MAHSC; 2014.
32. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.
33. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2010 Feb;146(2):127-32. doi: 10.1001/archdermatol.2009.347.
34. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, et al. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2013 Jan;40(1):39-42. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01679.x. Epub 2012 Oct 5.
35. Ortonne J-P, Griffiths C, Dauden E, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3(6):657-65. doi: 10.1586/17469872.3.6.657.
36. Bavbek S, Aydxn O, Ataman S, et al. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy.* 2011 Sep;66(9):1256-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02601.x. Epub 2011 Apr 21.
37. Korswagen LA, Bertelds GM, Kriekkaert CLM, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):877-83. doi: 10.1002/art.30209.
38. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(12):3782-9. doi: 10.1002/art.22214.
39. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of Infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jul;92(4):355-7. doi: 10.2340/00015555-1230.
40. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, et al. Survival rate of anti-TNF alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicenter observational study. *Br J Dermatol.* 2013 Sep;169(3):666-72. doi: 10.1111/bjd.12422.
41. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb; 70(2):284-8. doi: 10.1136/ard.2010.135111. Epub 2010 Nov 10.
42. Yanover C, Jain N, Pierce G, et al. Pharmacogenetics and the immunogenicity of protein therapeutics. *Nat Biotechnol.* 2011 Oct 13;29(10):870-3. doi: 10.1038/nbt.2002.
43. Scott DW. Inhibitors - cellular aspects and novel approaches for tolerance. *Haemophilia.* 2014 May;20 Suppl 4:80-6. doi: 10.1111/hae.12407.
44. Dervieux T, Weinblatt ME, Kivitz A, et al. Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):908-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202591. Epub 2012 Nov 17.
45. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying drugs. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):474-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206588. Epub 2014 Nov 28.
46. Kriekkaert CL, Nurmohamed M, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1914-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.
47. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods.* 2011 Sep 30;372(1-2):196-203. doi: 10.1016/j.jim.2011.07.019. Epub 2011 Jul 29.
48. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1739-45. doi: 10.1136/ard.2008.092833. Epub 2008 Nov 19.
49. Rispens T, Hart MH, Ooijevaar-de Heer P, et al. Drug interference in immunogenicity assays depends on valency. *J Pharm Biomed Anal.* 2013 Nov;85:179-85. doi: 10.1016/j.jpba.2013.07.022. Epub 2013 Jul 30.
50. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1947-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220. Epub 2012 Dec 6.
51. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Epub 2014 Jan 17.
52. Brinks V, Weinbuch D, Baker M, et al. Preclinical models used for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Pharm Res.* 2013 Jul;30(7):1719-28. doi: 10.1007/s11095-013-1062-z. Epub 2013 May 7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.