

УДК 616.72-002.77-053.6-097-085.262.1:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1553>Марушко Т.В.¹ , Онуфреїв О.Є.¹ , Марушко Ю.В.² , Герман О.Б.¹ ¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Рівень антитіл до адалімумабу в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на різних етапах лікування

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(1):11-17 doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1553

Резюме. Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — одне з найпоширеніших дитячих ревматологічних захворювань. Центральне місце щодо проблеми ЮІА посідають питання лікування, від своєчасності й адекватності якого залежить прогноз захворювання і фактично вся подальша доля дитини. Імунобіологічна терапія здатна індукувати стійку клініко-лабораторну ремісію, а також переривати подальше прогресування структурних змін, діючи на патогенетичну ланку розвитку ідіопатичного артриту. Але відсутність відповіді на терапію або зниження її ефективності залишається досить поширеною проблемою, і в багатьох випадках це може бути спричинено імуногенністю імунобіологічних препаратів, особливо у випадку застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини. **Мета:** вивчити рівень антитіл до адалімумабу (АДА) в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на різних етапах лікування для аналізу імуногенності. **Матеріали та методи.** Було вивчено й оцінено концентрацію антитіл до адалімумабу у 80 зразках сироватки крові хворих з ЮІА, проаналізовано ефективність лікування й несприятливі події в 56 пацієнтів з ЮІА на різних етапах терапії. У процесі проведення дослідження було сформовано дві групи. У першу групу увійшли 24 хворі, які в процесі лікування з немедикаментозних причин мали мінімум 6-місячну перерву у введенні АДА, під час якої лікування продовжувалось метотрексатом з періодичним введенням глюкокортикоїдів внутрішньосуглобово. Визначення рівня антитіл до АДА проводилося перед перервою і через 1 місяць після відновлення введення препарату. Друга група, у яку увійшли 32 дитини, — це хворі, які в процесі лікування продовжували введення АДА без перерви. Активність хвороби вимірювали за допомогою JADAS-27. Наявність антитіл до АДА визначали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** У процесі обстеження нами було виявлено, що в I групі до немедикаментозної відміни препарату у 10 із 24 зразків сироваток (42 %) був підвищений рівень антитіл до АДА. При аналізі результатів рівня антитіл до АДА у хворих II групи підвищений рівень був виявлений у 12 зразках, що становило 38 %. Провівши кореляційний аналіз, виявили прямі статистично значимі взаємозв'язки помірної сили між рівнем антитіл до АДА і показником запальної активності JADAS-27 (r Спірмена = 0,39; $p < 0,05$), а також між рівнем антитіл і тривалістю захворювання (r Спірмена = 0,32; $p < 0,05$). **Висновки.** Моніторинг рівня антитіл до АДА в сироватці крові є інформативним для правильної інтерпретації ефективності лікування й перебігу захворювання на фоні лікування даним імунобіологічним препаратом, оскільки може поліпшити розуміння доцільності продовження такого лікування, допомогти в аналізі розвитку імуногенності до АДА, розробці стратегії подальшої терапії і, як наслідок, вплинути на довгостроковий результат лікування ЮІА.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; адалімумаб; антитіла до адалімумабу; імуногенність; інгібітори TNF- α .



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Онуфреїв Олена Євгенівна, аспірант кафедри педіатрії, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112; e-mail: olenaonufreiv@gmail.com; контактний тел.: +380 (98) 885-75-19

For correspondence: Onufreiv Olena Yevhenivna, PhD student, Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: olenaonufreiv@gmail.com; contact phone: +380 (98) 885-75-19

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це гетерогенна група ідіопатичного запального артриту, що вражає дітей віком до 16 років і триває шість тижнів або довше [1, 2]. Термінологія хронічного артриту в дітей еволюціонувала від «ювенільного хронічного артриту» і «ювенільного ревматоїдного артриту» до «ювенільного ідіопатичного артриту» з 1995 року [1]. Відповідно до консенсусної конференції Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR) у 2001 році існує сім категорій ЮІА: а) олігоартрит; б) поліартрит з позитивним ревматоїдним фактором; в) поліартрит з негативним ревматоїдним фактором; г) системний артрит; д) псоріатичний артрит; е) артрит, пов'язаний з ентезитом; є) недиференційований артрит. Ці підтипи мають різні фенотипи, генетичну схильність, патофізіологію, лабораторні результати, перебіг захворювання й прогноз [1, 3].

Нові дослідження патогенезу захворювання є основою для розробки нових, кращих методів лікування ЮІА. Метою такого лікування є не тільки полегшити біль, але й контролювати запалення й зупинити необоротне пошкодження суглобів і тривалу втрату працездатності [4]. Біологічні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (bDMARDs) значно поліпшили клінічні результати й прогноз захворювання [5].

Застосування біологічних агентів, зокрема інгібіторів фактора некрозу пухлини (TNF- α), є високо-ефективним методом лікування ЮІА, однак проблема відсутності відповіді на терапію або зниження її ефективності, що супроводжується переключенням лікарських препаратів у процесі терапії в деяких пацієнтів, залишається невирішеною до сьогодні [6].

Розвиток імуногенності є ризиком, пов'язаним з усіма генно-інженерними білками, а повторні ін'єкції гуманізованих біофармацевтичних препаратів можуть генерувати антитіла до препаратів. Наявність цих антитіл може спричинити неефективність лікарського засобу й ініціювати побічні ефекти [7, 8]. Неодноразово було задокументовано, що поява антитіл проти біологічних антагоністів TNF- α є частим явищем, це тісно пов'язано із зменшенням концентрації препарату в кровообігу [8] і може мати клінічний вплив у вигляді реакцій гіперчутливості й зниження ефективності. Проте докази цих ефектів у пацієнтів з ЮІА все ще нечисленні й часто суперечливі [9, 10].

Адалімумаб (АДА) — це антитіло до блокатора TNF- α , подібне за структурою та функціями до природного людського IgG1. Навіть якщо адалімумаб повністю гуманізований, неодноразово повідомлялося про розвиток антитіл до нього, що, у свою чергу, корелювало з невдачею лікування або меншою клінічною ремісією [10–13].

Метою нашої роботи стало вивчення рівня антитіл до адалімумабу в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на різних етапах лікування для аналізу імуногенності.

Матеріали та методи

Нами були проаналізовані результати обстеження 56 хворих на ЮІА віком від 3 до 17 років. Хлопчиків було 31 (55 %), дівчаток — 25 (45 %). У 53 дітей (95 %)

був серонегативний варіант захворювання, а в 3 дітей (5 %) — серопозитивний варіант. 16 дітей (29 %) мали позитивний рівень антинуклеарних антитіл (ANA). У 7 хворих (13 %) був позитивний рівень антигену HLA B-27. У 32 % обстежених (18 дітей) було діагностовано ревматоїдний увеїт.

Дане дослідження є частиною дисертаційної роботи, проведення якої було схвалено комісією з етики Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 26.12.2019). Усі пацієнти та їхні батьки дали письмову інформовану згоду перед залученням до цього дослідження.

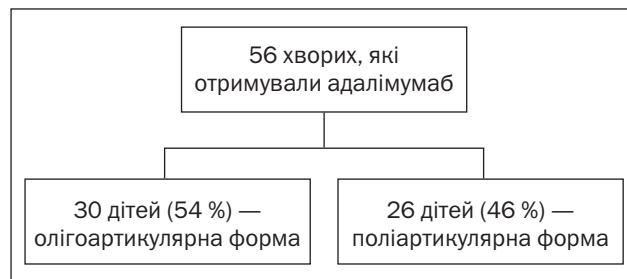


Рисунок 1. Контингент хворих на ЮІА дітей залежно від форми артриту

Діти були розподілені на дві групи. У першу групу увійшли 24 хворі на ЮІА дитини, які в процесі лікування з немедикаментозних причин мали як мінімум 6-місячну перерву у введенні адалімумабу, лікування під час перерви продовжували метотрексатом (МТТ) із періодичним введенням глюкокортикоїдів внутрішньосуглобово. Визначення рівня антитіл до адалімумабу проводилося перед перервою і через 1 місяць після відновлення введення препарату. Другу групу становили 32 дитини з ЮІА, які в процесі лікування продовжували введення адалімумабу без перерви. Усі 56 дітей отримували супутній метотрексат у дозі 10–15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. Демографічна й клінічна характеристика дітей з ЮІА по групах подана в табл. 1.

Для аналізу імуногенності адалімумабу ми оцінювали утворення антитіл, ефективність терапії й побічні явища серед 56 пацієнтів з ЮІА. Також були зібрані лабораторні дані, включно із швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів. Активність хвороби оцінювали за допомогою показника активності ЮІА за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів (JADAS-27). Наявність антитіл до адалімумабу визначали методом ІФА (набір IDKmonitor® Загальні антитіла до адалімумабу). Усі зразки сироватки від пацієнтів, які отримували адалімумаб, були протестовані й визначені як позитивні на антитіла до адалімумабу, якщо титри були > 10 умовних одиниць (AU)/мл; це обмеження було визначено на основі попередніх порівнянь контрольної сироватки.

Статистичний аналіз

Для статистичної обробки отриманих даних використовувалися пакети програм Statistica 10 і Microsoft Excel 2019. Дані були наведені у вигляді чисел, відсотків, медіани з мінімальним й максимальним значен-

нями. Для вивчення впливу факторів використовувався χ^2 -квдрат Пірсона. Для вивчення зв'язку між явищами було розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Статистичну значущість кореляції оцінювали за допомогою t -тесту. Значення коефіцієнта кореляції інтерпретували за шкалою Чеддока.

Результати

У процесі обстеження нами було виявлено, що в I групі до немедикаментозної відміни препарату в 10 із 24 зразків сироваток (42 %) був підвищений рівень антитіл до адаліумабу. Медіана рівня позитивних антитіл становила 20,63 AU/мл (11,03–1224,8 AU/мл). Решта 58 % зразків були негативними щодо антитіл до препарату. Через 1 місяць після відновлення лікування адаліумабом підвищений рівень антитіл до нього було виявлено у 8 хворих із 24 (33 %). У 7 дітей, у яких до перерви був підвищений рівень антитіл, було зареєстровано зниження рівня антитіл, причому у 2 із них — до негативних значень. В однієї дитини рівень позитивних антитіл до адаліумабу збільшився (до перерви — 11,8 AU/мл, після відновлення прийому адаліумабу — 20,25 AU/мл), що супроводжувалося загостренням ЮІА. У 2 дітей значення рівня антитіл у сироватці крові до і після перерви практично не змінилися.

При аналізі результатів рівня антитіл до адаліумабу у хворих II групи підвищений рівень був виявлений у 12 зразках, що становило 38 % (медіана рівня антитіл — 27,1 AU/мл, 10,6–1226,1 AU/мл). У 62 % (20 дітей) антитіл до адаліумабу виявлено не було. Отримані дані графічно зображено на рис. 2.

У I групі у 20 % дітей, позитивних щодо антитіл до адаліумабу, були скарги на біль, припухлість і обмеження рухів в одному чи декількох суглобах. У 20 % хворих з підвищеним рівнем антитіл при проведенні УЗД суглобів було виявлено ознаки ексудативно-проліферативних змін в одному чи декількох суглобах. У 40 % хворих з наявними антитілами до адаліумабу була низька (2 дитини), середня (1 дитина) або висока (1 дитина) активність хвороби за шкалою JADAS-27. Одна дитина з 10 хворих (10 %) з позитивними антитілами до адаліумабу досягла медикаментозної ремісії. Серед 14 дітей з негативними рівнями антитіл медикаментозна ремісія була зареєстрована у 4 дітей, що становило 29 %.

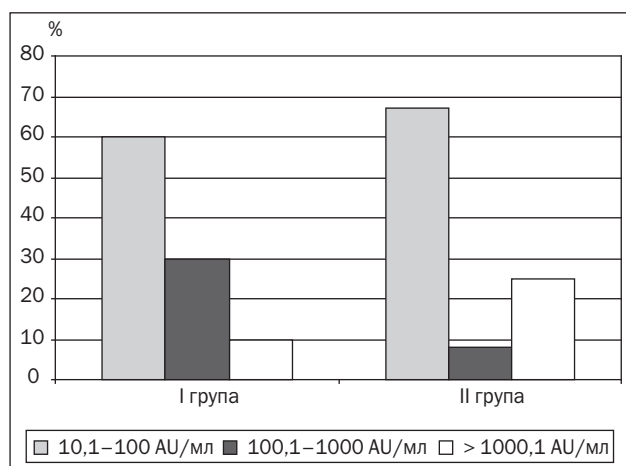


Рисунок 2. Значення позитивних рівнів антитіл до адаліумабу серед дітей з ЮІА

Таблиця 1. Демографічна й клінічна характеристика дітей з ЮІА по групах

| Характеристика дітей з ЮІА | | Групи | |
|---|----------------|-----------------|-----------------|
| | | I | II |
| Кількість обстежених, n | | 24 | 32 |
| Форма артриту | Олігоартрит, % | 46 | 59 |
| | Поліартрит, % | 54 | 41 |
| Ревматоїдний увеїт, % | | 25 | 28 |
| Ревматоїдний фактор | Позитивний, % | 4 | 6 |
| | Негативний, % | 96 | 94 |
| Позитивний рівень ANA, % | | 25 | 31 |
| Позитивний рівень антигену HLA B-27, % | | 8 | 16 |
| Стать | Чоловіча, % | 67 | 49 |
| | Жіноча, % | 33 | 53 |
| Медіана віку дітей, роки | | 13,5 (6,0–17,0) | 11,0 (3,0–17,0) |
| Медіана віку дебюту хвороби, роки | | 7,5 (2,0–15,0) | 4,8 (1,0–15,0) |
| Медіана тривалості захворювання, роки | | 6,0 (2,0–11,0) | 4,0 (0,5–13,0) |
| Медіана показника активності JADAS-27* на момент огляду, бали | | 1 (0–12,0) | 0 (0–8,0) |
| Медіана тривалості прийому АДА, роки | | 2,0 (0,3–5,0) | 0,8 (0,4–5,0) |
| Медіана тривалості прийому МТТ, роки | | 3,0 (1,4–8,0) | 3,0 (0,5–8,0) |

Примітки: медіана вказана з мінімальними й максимальними значеннями; * — показник активності ЮІА за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів.

У другій групі серед 12 дітей із виявленим підвищеним рівнем антитіл до адалімумабу 50 % скаржилися на біль, припухлість і обмеження рухів в одному чи декількох суглобах, 1 дитина мала скарги на загострення увеїту. У 50 % із 12 дітей, позитивних щодо антитіл до адалімумабу, активність за шкалою JADAS-27 була низького й середнього рівня. Троє дітей (25 % із 12 дітей з позитивними антитілами) досягли медикаментозної ремісії. Із 20 дітей, що мали негативні рівні антитіл до адалімумабу, стану медикаментозної ремісії досягли двоє (10 %).

Базові характеристики пацієнтів з позитивними антитілами до адалімумабу (по групах) подані в табл. 2.

Провівши кореляційний аналіз, виявили прямі статистично значимі взаємозв'язки помірної сили між рівнем антитіл до адалімумабу й показником запальної активності JADAS-27 (r Спірмена = 0,39; $p < 0,05$); між рівнем антитіл і тривалістю захворювання (r Спірмена = 0,32; $p < 0,05$). Також було виявлено прямий статистично значимий взаємозв'язок слабкої сили (r Спірмена = 0,27; $p < 0,05$) між рівнем антитіл до адалімумабу і рівнем лейкоцитів у крові. Тобто чим триваліший перебіг ЮІА, тим більший ризик утворення антитіл до адалімумабу. У свою чергу, підвищення рівня антитіл пов'язане з вищим ступенем запалення, що

свідчить про відсутність прогнозу стійкої клініко-лабораторної ремісії і про необхідність корекції терапії. Також було виявлено прямі статистично значимі помірні взаємозв'язки (r Спірмена = 0,42, $p < 0,05$) між рівнем лейкоцитів у крові й показником ШОЕ.

Також ми проаналізували за допомогою χ^2 -квдрату Пірсона вплив перерви в прийомі адалімумабу на виникнення антитіл до нього (рис. 3). Відповідно до отриманих результатів статистично значимого впливу виявлено не було ($p > 0,05$).

Обговорення

Імуногенність біологічної терапії залежить від багатьох факторів, як внутрішніх (наприклад, чужорідні або Т-клітинні епітопи, посттрансляційні модифікації та молекули-мішені), так і зовнішніх (наприклад, шлях введення препарату, супутня імуносупресивна терапія). Вона також може пояснюватися гетерогенністю самого патологічного процесу, а саме різноманітністю генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, які впливають на розвиток і перебіг захворювання [9].

Вплив антитіл до адалімумабу на терапевтичну ефективність препарату продемонстровано в роботі G. Bartelds і співавт. (2011). Було показано, що дорослим

Таблиця 2. Базові характеристики пацієнтів, позитивних щодо антитіл до адалімумабу (по групах)

| Характеристика дітей з ЮІА | | Групи | |
|---|----------------|---------|---------|
| | | I | II |
| Кількість дітей із позитивним рівнем антитіл, n (%) | | 10 (42) | 12 (38) |
| Форма артриту | Олігоартрит, % | 40 | 58 |
| | Поліартрит, % | 60 | 42 |
| Стать | Чоловіча, % | 70 | 50 |
| | Жіноча, % | 30 | 50 |
| Ревматоїдний увеїт, % | | 40 | 25 |
| Скарги (загострення артриту чи увеїту), % | | 20 | 50 |
| УЗД-ознаки артриту, % | | 20 | 50 |
| Активна хвороба за шкалою JADAS-27, % | | 40 | 50 |
| Досягли стану медикаментозної ремісії, % | | 10 | 25 |

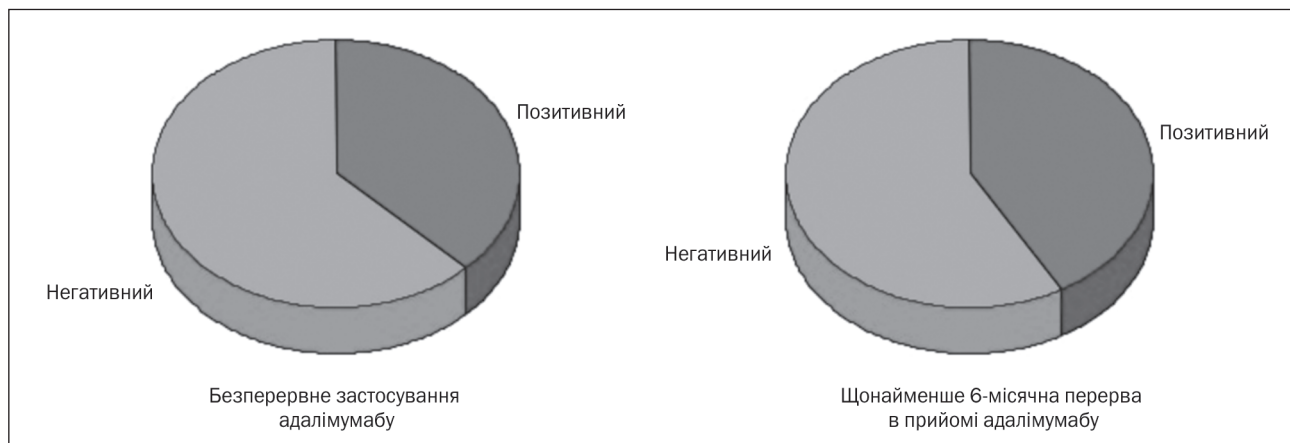


Рисунок 3. Вплив щонайменше 6-місячної перерви в прийомі адалімумабу на вироблення антитіл до нього

пацієнтам з ревматоїдним артритом (РА; $n = 272$) адаліумаб вводили протягом 3 років, при цьому антитіла різних рівнів утворилися у 28 % випадків. При визначенні результатів лікування адаліумабом у дорослих пацієнтів з наявністю антитіл (І група) і їх відсутністю (ІІ група) виявилось, що в І групі низька ($\text{DAS28} < 3,2$) і мінімальна ($\text{DAS28} < 2,6$) активність захворювання відзначались у 13 і 4 % відповідно, тоді як у ІІ групі — у 48 і 34 % відповідно ($p < 0,05$ для обох порівнянь), що в сумі відповідає 82 %. Крім того, у хворих з антитілами до адаліумабу частіше скасовували прийом препарату внаслідок неефективності проведеної терапії (відносний ризик 3,0; 95% ДІ 1,6–5,5; $p = 0,001$), що обґрунтовує важливість таких досліджень при лікуванні імунобіологічними препаратами, особливо в дітей. На підставі вищеозначених результатів дослідження був зроблений висновок, що наявність антитіл до адаліумабу призводить до більш частого/раннього припинення терапії, а також асоціюється з більш високою активністю РА і меншою ймовірністю настання ремісії. При низькому значенні цього показника інактивуються не всі ділянки молекули адаліумабу, які відповідають за зв'язування цитокінів, і, як результат, клінічна ефективність препарату знижується [14].

Відповідно до результатів, отриманих у нашому дослідженні, серед усіх дітей (56 хворих) у процесі лікування адаліумабом у 39,2 % спостерігалось утворення антитіл до препарату. У 42 % дітей, що мали як мінімум 6-місячну перерву в прийомі адаліумабу через немедикаментозні причини (відсутність препарату в медичному закладі за держзакупівлею), було виявлено підвищені рівні антитіл до адаліумабу. У свою чергу, в групі дітей без перерви в прийомі даного препарату позитивні рівні антитіл виявлені лише в 38 %. Однак наявність перерви в прийомі даного препарату статистично значимого впливу на утворення антитіл до адаліумабу не має. У групі без перерви в прийомі адаліумабу в дітей з позитивними антитілами було виявлено вищий відсоток скарг, УЗД-ознак загострення артриту і вищу активність хвороби за шкалою JADAS-27, ніж у дітей з позитивними антитілами в групі з перервою в лікуванні адаліумабом. Однак діти з перервою в лікуванні адаліумабом рідше досягали стану медикаментозної ремісії, ніж діти без перерви.

За даними J. Quistrebert і співавт., антитіла до адаліумабу визначалися протягом 18 місяців у 19,2 % ($n = 46$) пацієнтів, які отримували адаліумаб. Встановлено, що сумарно підвищений рівень антитіл до адаліумабу з часом збільшувався. У групах адаліумабу підвищений рівень антитіл виявляли в 15,4 % (5,2–20,2) через 3 місяці, 17,6 % (11,4–26,4) — через 6 місяців, 17,7 % (12,6–37,5) — через 12 місяців, 50,0 % (25,9–87,5) — через 18 місяців. Факторами, пов'язаними з більш високим ризиком виникнення антитіл, були: більша тривалість захворювання (1–3 проти < 1 року; відносний ризик 3,0; 95% ДІ 1,0–8,7), помірна активність захворювання (DAS28 3,2–5,1 проти $< 3,2$; відносний ризик 6,6; 95% ДІ 1,3–33,7) [15].

На основі даних кореляційного аналізу нами було зроблено висновки про наявність взаємозв'язків між

рівнем антитіл до адаліумабу й показником запальної активності JADAS-27 (r Спірмена = 0,39; $p < 0,05$), а також між рівнем антитіл і тривалістю захворювання (r Спірмена = 0,32; $p < 0,05$).

Як повідомляють деякі автори, пацієнти з позитивними антитілами до АДА мали значно нижчі показники доброї відповіді EULAR, а також рідше досягали низької активності захворювання [16, 17], що підтверджують і результати нашого дослідження.

У процесі лікування, як підкреслюють дослідники, виникає багато питань, що повинні вирішуватись лікарем у кожному випадку окремо, але це вимагає накопичення досвіду, обстежень і створення алгоритму прийняття рішень, у тому числі зміни препарату.

Аналіз даних щодо зміни блокатора TNF- α у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом без системних уражень відображено в рекомендаціях Великої Британії [18]. Наприклад, більшість дітей і молодих людей з ювенільним ідіопатичним артритом без системних уражень розпочали прийом TNF- α як першого біопрепарату, і з 250 пацієнтів, які перейшли на другий біопрепарат, 202 (81 %) розпочали прийом другого TNF- α , тоді як 45 (19 %) перейшли з блокатора TNF- α на інший клас біологічних препаратів [6]. Але є тільки констатація факту, нема чіткого алгоритму та підходу відповідно до показань, умов, наявності біологічних і лабораторних маркерів переходу на інший біопрепарат для оптимізації терапії, зменшення кількості побічних ефектів, що дозволить розробити умови подальшої оптимальної відміни або заміни лікарських препаратів [18, 19].

Деякі автори пропонують переважно два шляхи підвищення ефективності біологічної терапії [7, 9, 20]. Один з них зводиться до комбінації анти-TNF- α терапії з препаратами базисної терапії (зокрема, з МТТ) для зниження продукції антитіл [20]. Механізми, що лежать в основі позитивного впливу МТТ на імуногенність, досі повністю не з'ясовані. Одна з гіпотез полягає в тому, що МТТ знижує рівні TNF і через зменшення опосередкованого мішенню розподілу ліків сприяє вищим концентраціям інгібіторів TNF і поліпшенню клінічної відповіді. Друга гіпотеза полягає в тому, що МТТ може пригнічувати ранню В- і Т-клітинну відповідь, що призводить до модуляції імунної відповіді. З огляду на значну роль Т- і В-клітин у класичній імунній парадигмі це здається більш правдоподібним поясненням [7]. У літературі є дані про те, що супутній МТТ рівномірно знижував ризик утворення антитіл під час лікування адаліумабом (відношення ризиків 0,33; 95% ДІ 0,21–0,52) [9].

Інший шлях полягає в інтенсифікації терапії інгібітором TNF- α (збільшення дози і/або частоти введень) [20], однак питання про доцільність такої стратегії залишається відкритим, а щодо дитячого контингенту — невизначеним, адже зростає ризик небажаних явищ і більших витрат [7].

У той же час застосування такого підходу не гарантує досягнення терапевтичної ефективності в 100 % випадків, біодоступність агента зменшена через його імуногенність. Оптимальна тактика в цій ситуації —

перехід на інший інгібітор TNF- α з більш сприятливим імунологічним профілем [7, 21], а визначення рівня антитіл до адалімумабу може виправдати коригування дози або перехід на інші препарати, що забезпечує персоналізований підхід до лікування [22].

Висновки

1. Адалімумаб має імуногенність та індукує антитіла у високих показниках у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом, які його отримували.

2. Часті загострення, вища активність захворювання і, як наслідок, відсутність клініко-лабораторної ремісії у пацієнтів з ЮІА можуть бути пов'язані із синтезом антитіл до адалімумабу.

3. Ранній моніторинг рівня антитіл до адалімумабу в сироватці крові є інформативним для правильної інтерпретації перебігу захворювання на фоні лікування імунобіологічним препаратом, оскільки може поліпшити розуміння клінічних наслідків продовження такого лікування, допомогти в запобіганні розвитку імуногенності адалімумабу, розробці стратегії подальшої терапії і, як наслідок, вплинути на довгостроковий результат лікування ювенільного ідіопатичного артриту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
2. Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Jan 27;8(1):5. doi: 10.1038/s41572-021-00332-8.
3. Deslandre C. Juvenile idiopathic arthritis: Definition and classification. *Arch Pediatr.* 2016 Apr;23(4):437-41. French. doi: 10.1016/j.arcped.2016.01.005.
4. Bukovac LT, Perica M. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Reumatizam.* 2016;63 Suppl 1:53-8. (in Croatian).
5. Golhen K, Winskill C, Yeh C, Zhang N, Welzel T, Pfister M. Value of Literature Review to Inform Development and Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pediatr.* 2022 Jun 21;10:909118. doi: 10.3389/fped.2022.909118.
6. Kearsley-Fleet L, Heaf E, Davies R, et al; BCRD and BSPAR-ETN study groups. Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Mar 9;2(4):e217-e226. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30025-4.
7. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol.* 2020 Feb 26;11:312. doi: 10.3389/fimmu.2020.00312.
8. Bendtzen K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: II. Clinical Relevance of Methods Used for Anti-Drug Antibody Detection. *Front Immunol.* 2015 Apr 8;6:109. doi: 10.3389/fimmu.2015.00109.
9. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Oct 1;58(10):1839-1849. doi: 10.1093/rheumatology/kez030.
10. Marino A, Real-Fernandez F, Rovero P, et al. Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence

and clinical correlations. *Clin Rheumatol.* 2018 May;37(5):1407-1411. doi: 10.1007/s10067-018-4057-7.

11. Brunelli JB, Silva CA, Pasoto SG, et al. Anti-adalimumab antibodies kinetics: an early guide for juvenile idiopathic arthritis (JIA) switching. *Clin Rheumatol.* 2020 Feb;39(2):515-521. doi: 10.1007/s10067-019-04798-6.

12. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):43-52. doi: 10.1517/14740338.2016.1112375.

13. Real-Fernández F, Cimaz R, Rossi G, et al. Surface plasmon resonance-based methodology for anti-adalimumab antibody identification and kinetic characterization. *Anal Bioanal Chem.* 2015 Sep;407(24):7477-85. doi: 10.1007/s00216-015-8915-8.

14. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011 Apr 13;305(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2011.406.

15. Quistrebort J, Hässler S, Bachelet D, et al; ABIRISK Consortium. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: A European retrospective multicohort analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jun;48(6):967-975. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.006.

16. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One.* 2017 Apr 27;12(4):e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207.

17. 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.* 2015 Mar;74(3):e16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203893.

18. NHS England. Clinical commissioning policy statement: biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Available from: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/10/e03pd-bio-therapies-jia-oct15.pdf>. Accessed: Feb 10, 2022.

19. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Jun;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870.

20. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):43-52. doi: 10.1517/14740338.2016.1112375.

21. Schmalzing M, Behrens F, Schwaneck EC, et al. Does concomitant methotrexate confer clinical benefits in patients treated with prior biologic therapy? Analysis of data from a noninterventional study of rheumatoid arthritis patients initiating treatment with adalimumab. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(19):e20201. doi: 10.1097/MD.00000000000020201.

22. Bodio C, Grossi C, Pregolato F, et al. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: How immunogenicity impacts use of TNF inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2020 May;19(5):102509. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102509.

Отримано/Received 04.01.2023

Рецензовано/Revised 09.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

T.V. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, e-mail: tetiana.marushko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>

O.Ye. Onufreiv, PhD student, Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: olenaonufreiv@gmail.com; contact phone: +380 (98) 885-75-19; <https://orcid.org/0000-0001-5240-3440>

Yu.V. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, e-mail: iurii.marushko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

O.B. German, PhD, assistant of the department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, e-mail: md.olena.german@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3439-6659>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

T.V. Marushko¹, O.Ye. Onufreiv¹, Yu.V. Marushko², O.B. German¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Levels of antibodies to adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis at different stages of treatment

Abstract. Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common rheumatological diseases of childhood. The central place in the problem of JIA belongs to the question of treatment the timeliness and adequacy of which determine the disease prognosis and, in fact, the entire future of the child. Immunobiological therapy can cause stable clinical and laboratory remission, as well as stop the further progression of structural changes, affecting the pathogenetic link of idiopathic arthritis. But the lack of response to therapy or a decrease in its effectiveness remains a fairly common problem and, in many cases, can be caused by the immunogenicity of immunobiological drugs, especially in case of treatment with tumor necrosis factor inhibitors. Aim of the work: to study the level of antibodies to adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis at different stages of treatment for analysis of immunogenicity. **Materials and methods.** The concentration of antibodies to adalimumab in 80 serum samples from patients with JIA was studied and evaluated, treatment effectiveness and adverse events were analyzed in 56 patients with JIA at different stages of therapy. Two groups were identified. The first one included 24 patients who had at least a 6-month break in adalimumab administration for non-medical reasons during which treatment was continued with methotrexate with periodic intra-articular injection of glucocorticoids. The level of antibodies to adalimumab was evalu-

ated before the break and 1 month after the reinitiation of adalimumab administration. The second group consisted of 32 children who continued adalimumab without a break during treatment. Disease activity was measured using JADAS-27. Antibodies to adalimumab were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. During the examination, an elevated level of antibodies to adalimumab was detected in 10 of 24 serum samples (42 %) before non-medical withdrawal in group I. Among the results of group II, elevated levels of antibodies to adalimumab were found in 12 samples, which was 38 %. The correlation analysis revealed direct statistically significant relationships of moderate strength between the level of antibodies to adalimumab and the indicator of inflammatory activity on JADAS-27 (Spearman's $r = 0.39$, $p < 0.05$), as well as between the level of antibodies and disease duration (Spearman's $r = 0.32$, $p < 0.05$). **Conclusions.** Monitoring serum antibodies to adalimumab is informative for the correct interpretation of treatment effectiveness and the course of the disease with immunobiological treatment, as it may improve understanding of the clinical consequences of continued therapy, help prevent adalimumab immunogenicity, develop follow-up strategies and, as a result, can affect a long-term outcome of treatment for JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; adalimumab; antibodies to adalimumab; immunogenicity; TNF- α inhibitors