

А.С. Колбин^{1, 2}, Л.И. Емельянова¹¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Применение биотехнологических лекарственных средств в педиатрии на примере моноклональных антител: взгляд с позиции клинической фармакологии

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, **тел.:** +7(921) 759-04-49, **e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

В статье рассматриваются моноклональные антитела — их структура, классификации, фармакодинамика, фармакокинетика, нежелательные явления. Даются примеры по каждому разделу. Подробно обсуждаются подходы к изучению и критериям выбора данных лекарственных средств в педиатрии: роль клинических испытаний, экстраполяции и фармакометрии. Показано, что различия в фармакокинетике моноклональных антител между взрослыми и детьми обусловлены возрастными особенностями физиологических процессов. Авторы разбирают такие параметры, как абсорбция и биодоступность, распределение, элиминация. Подробно представлена роль иммуногенности моноклональных антител в структуре нежелательных явлений у детей. Рассмотрена фармакометрия в виде моделирования и симуляции при дозировании моноклональных антител в педиатрии. Вне зависимости от принципа определения дозы моноклональных антител у детей важно учитывать, что биология развития ребенка является «движущейся мишенью» в педиатрии. По результатам статьи сделаны выводы и даны рекомендации.

Ключевые слова: моноклональные антитела, monoclonal antibody, mAb, клиническая фармакология, дети, дозирование

Для цитирования: Колбин А.С., Емельянова Л.И. Применение биотехнологических лекарственных средств в педиатрии на примере моноклональных антител: взгляд с позиции клинической фармакологии. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(4):304–313. doi: 10.15690/pf.v18i4.2293

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Liudmila I. Yemelyanova¹¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

The Use of Biotechnological Drugs in Pediatrics on the Example of Monoclonal Antibodies: Clinical Pharmacology View

The article reviews monoclonal antibodies, its structure, classifications, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and adverse effects. There are examples for each section. Approaches to the research and criteria for drug selection in paediatrics are discussed in detail: the role of clinical trials, extrapolation and pharmacometrics. It has been shown that the differences in the pharmacokinetics of monoclonal antibodies between adults and children present due to the age-related characteristics of various physiological processes. The authors analyse such parameters as absorption, bioavailability, distribution, and elimination. The role of monoclonal antibodies immunogenicity in the structure of adverse effects in children is fully presented. Pharmacometrics is reviewed in the form of modelling and simulation in monoclonal antibodies dosing in paediatrics. It is important to consider the growth and development as “moving targets” in pediatrics regardless the principle of monoclonal antibodies dosage in children. The conclusions were made, and the guidelines were prepared based on the article results.

Keywords: monoclonal antibodies, mAb, clinical pharmacology, children, dosing

For citation: Kolbin Alexey S., Yemelyanova Liudmila I. The Use of Biotechnological Drugs in Pediatrics on the Example of Monoclonal Antibodies: Clinical Pharmacology View. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(4):304–313. doi: 10.15690/pf.v18i4.2293

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2008 г. в одном из самых значимых для клинических фармакологов журнале “Clinical Pharmacology and Therapeutics” был опубликован целый том, посвященный биологическим лекарственным препаратам (biotherapeutics) [1]. Главный редактор журнала R. Lalonde во вступительной статье выделил три важные позиции, касающиеся biotherapeutics:

- 1) уроки, извлеченные из опыта применения малых молекул, не могут быть применимы к биопрепаратам;
- 2) исходя из количества терапевтических белков, одобренных в последние годы, можно заключить, что современная медицина вступила в эпоху биологической терапии;
- 3) для клинической фармакологии важно остаться на высоте в этой быстро развивающейся области.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Согласно российскому законодательству, биологические лекарственные препараты (БЛП) — это лекарства, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качеств которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов [2]. К БЛП относят иммунобиологические препараты, прежде всего вакцины; лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови); биотехнологические и генотерапевтические средства [2]. В последние десятилетия наибольший интерес вызывают биотехнологические лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов, например гибридным методом [2]. Именно данная группа лекарств (в которую включены и моноклональные антитела) имеет в настоящее время наибольшее количество терапевтических показаний в группе БЛП. Одно из первых терапевтических антител — муромонаб, полученное на основе мышиных гибридом, было разрешено для применения в клинической практике в 1986 г. для профилактики реакции отторжения трансплантата почки [1]. Согласно данным FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; Food and Drug Administration), среднегодовое количество одобренных для использования в клинической практике новых БЛП за 20 лет увеличилось в пять раз: с 2,5 за год (в период 1990–1999 гг.) до 12 (к 2018 г.). То есть в настоящее время каждый месяц только в США, не считая Китая и Европы, регистрируют одно моноклональное антитело [3].

КЛАССИФИКАЦИИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Есть несколько классификаций биотехнологических лекарственных препаратов (рис. 1). Прежде всего, их классифицируют по структуре: классические моноклональные антитела (**monoclonal antibody**; mAb), в т.ч. конъюгированные, почти повторяющие эндогенный IgG с Fab- и Fc-фрагментами, легкими и тяжелыми цепями; Fab-фрагменты антител, в т.ч. пегилированные; рекомбинантные белки, содержащие Fc-фрагмент (Fc-слитые белки) [4–6].

Подавляющее число одобренных для клинической практики mAb структурно сходны с эндогенными IgG [4, 6–8]. Молекулы моноклональных антител состоят из базовой единицы двух одинаковых тяжелых цепей и двух идентичных легких цепей, удерживаемых рядом дисульфидных связей. Семейство IgG разделено на основе тяжелых цепей на четыре подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Структурные различия между тяжелыми цепями IgG приводят к различиям в подклассе, связывающем с Fc-рецепторами. В клинической практике в основном используют mAb, схожие с IgG1 (рис. 2).

Отдельно mAb разделяют по химической структуре, точнее — по доле в них мышиного иммуноглобулина. Изначально были только мышиные моноклональные антитела. Техника рекомбинантных ДНК позволила клеткам этих животных вырабатывать антитела с человеческими Fc-фрагментами [10]. Выделяют mAb химерные, где константная часть мышиных антител замещена константной областью иммуноглобулина человека и в своей структуре имеет более 65% человеческого иммуноглобулина; гуманизированные, до 95% состоящие из человеческого иммуноглобулина, и полностью человеческие [10, 11]. Необходимо отметить, что в феврале 2019 г. FDA было одобрено первое наноантитело (nanobody). Данные иммуноглобулины обнаружены только у верблюдов, лам и акул — в их структуре, в отличие от «классических» mAb, отмечена только тяжелая цепь (см. рис. 2) [12].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОДИНАМИКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Таргетные свойства IgG на иммунную систему были замечены более полутора веков назад при проведении различных экспериментов на животных, однако долгое время не был ясен механизм их действия [4]. В настоящее время считают, что моноклональные антитела вызывают усиление, ослабление или стабилизацию филогенетически детерминированных биологических реакций [13]. Специфичность эффекта обусловлена взаимодействием с клеточными структурами, обладающими определенными

Рис. 1. Классификация биотехнологических лекарственных средств по структуре
Fig. 1. Biotechnological drugs classification according to its structure

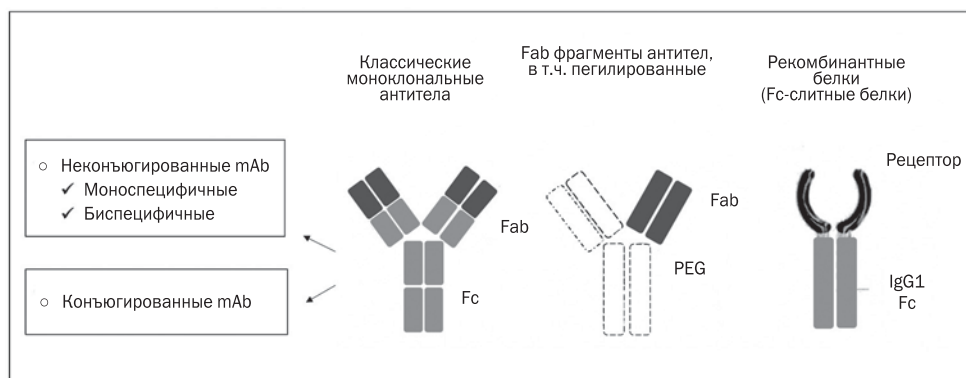
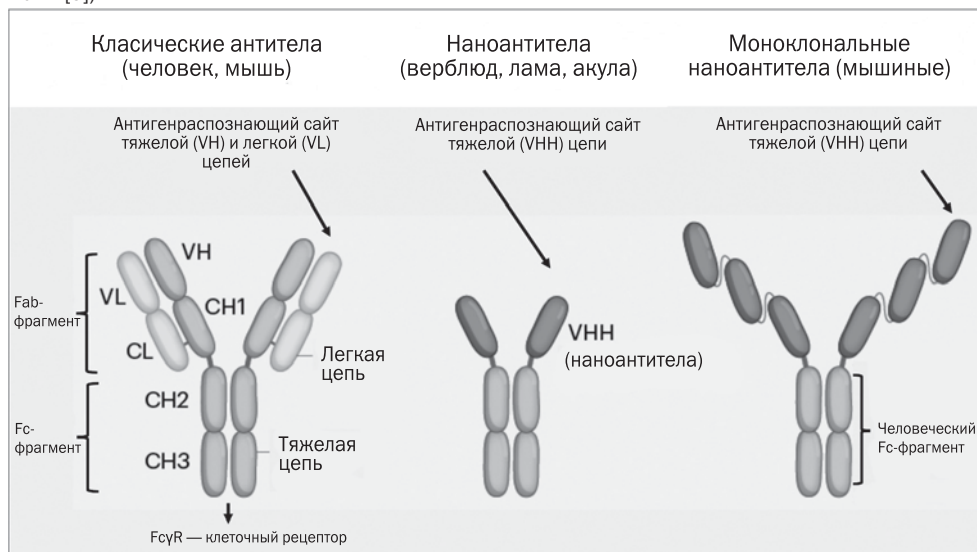


Рис. 2. Структура классических антител (мыши и человека) и нанокантител (адаптировано из Voss J.E., 2021 [9])

Fig. 2. Structure of classic antibodies (mouse and human) and nanobodies (adapted from Voss J.E., 2021 [9])



ми биологическими свойствами [14, 15]. По механизму действия mAb можно разделить на несколько категорий [6]. Во-первых, иммунотоксикотерапия, где лекарство используют для изменения концентрации растворимых лигандов. Примером может быть омализумаб, который связывается с растворимым IgE, что приводит к изменению свободной (несвязанной) концентрации лиганда. Показания для клинического применения в России: среднетяжелое и тяжелое течение персистирующей atopической бронхиальной астмы, не контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами, у пациентов старше 6 лет; хроническая идиопатическая крапивница, резистентная к блокаторам H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов старше 12 лет [16]. Во-вторых, изменение клеточной функции через блокаду рецептора. Например, тоцилизумаб достигает эффекта путем блокады рецепторов к IL-6 [17]. Показания: ревматоидный артрит с высокой и средней степенью активности, гигантоклеточный артериит у взрослых пациентов; полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у детей старше 2 лет; системный ювенильный идиопатический артрит у детей старше 2 лет [16]. FDA разрешило применять лекарство и при цитокиновом шторме при CAR-T-терапии (chimeric antigen receptor T-cell, химерный рецептор антигена на Т-клетках) [18]. В-третьих, целенаправленная доставка малых молекул — лекарств, пролекарств, токсинов и радионуклидов. Часто такие лекарства называют «иммуноконъюгаты» (antibody drug conjugate) [19]. Примером может послужить инотузумаб озогамин, где инотузумаб связывается с экспрессирующими CD22 опухолевыми клетками, а затем происходят внутриклеточное высвобождение калихеамицина и разрыв двухцепочечных ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптотической гибели опухолевых клеток. Инотузумаб озогамин показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD22-положительным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [16]. Четвертый механизм — когда mAb способствуют взаимодействию между опухолевыми и иммунными клетками [20]. Такие лекарства называют также «конструкторами». Например, блинатумаб селективно связывает антиген CD19, экспрессируемый на поверхности В-клеток, и антиген

CD3, экспрессируемый на поверхности Т-клеток [16]. Происходит образование цитолитического синапса между Т-клеткой и опухолевой клеткой, что приводит к высвобождению протеолитических ферментов, разрушающих клетки-мишени как в стадии пролиферации, так и в стадии покоя. Показание для использования блинатумаба — пре-В-клеточный отрицательный по филадельфийской хромосоме рецидивирующий или рефрактерный ОЛЛ [16]. Среди механизмов действия выделяют также ликвидацию клеток-мишеней, индукцию сигнала к клетке и подавление рецепторов [6].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Хорошо известны следующие общие фармакокинетические характеристики моноклональных антител. Во-первых, mAb вводят внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) [6]. Во-вторых, биодоступность определяется скоростью пресистемного катаболизма, которая зависит от скорости внеклеточной деградации (например, протеолиз), скоростью эндоцитоза и взаимодействия с рецептором Brambell (или FcRn). Вообще, роль FcRn в фармакокинетике моноклональных антител крайне важна. Так, FcRn экспрессируется на поверхности клеток; отмечено высокое сродство FcRn к эндогенному IgG, рецептор защищает эндогенный IgG от внутриклеточного катаболизма и, соответственно, влияет на концентрацию IgG в организме; воспаление может изменять экспрессию или функцию FcRn [21]. В-третьих, для моноклональных антител характерно низкое распределение из-за большого размера и плохой проницаемости мембран [22]. Перемещение антител в ткани происходит с помощью диффузии, в жидкостях — путем конвекции [11]. В-четвертых, для гуманизированных и человеческих антител характерен длительный период полураспада (алемтузумаб, даклизумаб) — до 12–20 дней и более [11]. Для мышинных — только 1 день, основная причина быстрого клиренса мышинных антител состоит в том, что они практически не связываются с FcRn человека [21]. В-пятых, на элиминацию моноклональных антител влияют следующие факторы: связывание с FcRn; опосредованное мишенью распределение лекарственных средств; связывание с гамма-рецептором Fc (FcγR).

В основном элиминация mAb происходит через внутриклеточный катаболизм после поглощения тремя основными путями: фагоцитоз, жидкофазный пиноцитоз, рецептор-опосредованный эндоцитоз [1, 11].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Прежде всего, необходимо отметить, что биотехнологические лекарства — это «высокорисковые» соединения; прогнозирование нежелательных реакций после исследований на животных невозможно [23, 24]. Достаточно хорошо известны нижеследующие нежелательные явления моноклональных антител. Во-первых, иммуногенность — способность белка вызывать иммунный ответ, связанная с долей внешней последовательности в терапевтическом антителе (эпитоп) [22]. Первое терапевтическое антитело (муромонаб), полученное из мышиных гибридом, показало высокую частоту иммуногенности, связанной с выработкой человеческим организмом антимышиных антител (human anti-murine antibodies; HAMA) [6]. По некоторым данным, к химерным, гуманизированным и полностью человеческим терапевтическим антителам частота образования антител составляет от < 1 до ≈10% [23, 25]. Следующей группой нежелательных явлений считают развитие оппортунистических инфекций, прежде всего туберкулеза, и канцерогенность. В 2009 г. FDA потребовало от производителей блокаторов факторов некроза опухоли внести в инструкцию по применению предостережение о повышенном риске развития лимфом у детей и подростков [6].

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

По данным FDA на 2018 г., около 50% всех клинических испытаний как малых молекул, так и БЛП не дают должной информации относительно эффективности и безопасности лекарств у детей младше 12 лет. Средний промежуток времени между появлением рекомендаций по дозированию у детей составляет 9 лет после утверждения инструкции у взрослых [26]. При этом необходимо отметить, что информацию о лекарствах для детей — от дозирования до различных эффектов — получают не только после клинических исследований, но также через экстраполяцию («косвенная» или «интуитивная», полная и частичная «доказательная» экстраполяции) [27]. Так, к 2017 г. в США частота использования этих источников информации о лекарствах в педиатрии была следующей: клинические испытания в 37%, полная «доказательная» экстраполяция — в 34%, частичная «доказательная» экстраполяция — в 29% случаев [28]. Для экстраполяции применяют те или иные виды фармакометрии: фармакокинетический анализ (популяционное моделирование, аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование); фармакодинамический анализ (оценка степени воздействия, биомаркеров, нежелательных лекарственных реакций); моделирование и симуляцию (моделирование экспозиции лекарства и ответной реакции, таргетной терапии и моделирование прогрессирования заболевания); информатику (алгоритмы дозирования, байесовские алгоритмы) [27].

Моноклональные антитела достаточно широко применяют у детей, конечно, прежде всего в иммунологии и ревматологии, онкологии и онкогематологии [28–32]. В то же время вопросы дозирования, как и общие фармакокинетические различия между взрослыми и детьми, остаются спорными. Различия в фармакокинетике mAb

(так же, как и различия в фармакокинетике низкомолекулярных лекарств) между взрослыми и детьми обусловлены возрастными особенностями физиологических процессов [33, 34].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКУ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ

Абсорбция и биодоступность. Для пациентов всех возрастов введение моноклональных антител возможно лишь в/в, п/к и, реже, в/м (внутримышечное введение) [35]. Попадание моноклональных антител в системную циркуляцию после введения в/в или п/к происходит двумя основными путями: лимфодренажем и рециркуляцией или FcRn-опосредованным трансцитозом через эндотелиальные клетки [36]. Анализ чувствительности с помощью механистической модели абсорбции mAb при п/к введении позволяет предположить, что скорость абсорбции у детей в значительной степени зависит от скорости лимфотока, которая приблизительно равна 0,2% от скорости потока у взрослых [37]. Существуют некоторые данные для прогнозирования скорости и степени поглощения моноклональных антител у младенцев и детей младшего возраста. Популяционное фармакокинетическое исследование, проведенное G. Robbie и соавт. (2012) с паливизумабом, предполагает, что скорость всасывания после в/м введения у младенцев в 2 раза выше, чем у взрослых, и что степень поглощения или биодоступность в обеих группах одинаковы [38]. Высокая скорость абсорбции по сравнению с взрослыми отмечалась также в небольшом исследовании адалимумаба с участием 5 пациентов, возраст которых составлял 6, 9, 10 и 13 лет [39]. Данное наблюдение более высокой скорости поглощения у детей по сравнению с взрослыми можно объяснить факторами скорости лимфотока и объемом внеклеточной жидкости. Согласно L. Ku и соавт. (2015), младенцы имеют высокую долю объема внеклеточной жидкости и повышенную гидратацию тканей по сравнению с взрослыми [40]. Это приводит к большему резервуару для жидкости, доступному для диспергирования и абсорбции терапевтических белков вскоре после внесосудистого введения. Младенцы имеют большую кожную, подкожную и мышечную перфузию из-за высокой плотности присутствующих капилляров и незрелого вазомоторного контроля, что улучшает доступ к системному кровообращению. Высокая скорость потока лимфы, как локальная, так и во всем теле, приводит к высокой скорости всасывания лекарств [41]. Что касается биодоступности, считают, что при одинаковом пути введения это свойство сходно с показателями взрослых [38].

Распределение. Распределение mAb ограничено в основном плазмой и внеклеточной жидкостью из-за их большого размера и плохой проницаемости мембран клеток. Можно оценить объем распределения на основе анатомии системы кровообращения, объема внеклеточной жидкости и состава тела. Хотя объем внеклеточной жидкости быстро снижается после рождения, объем плазмы постепенно увеличивается. Общий эффект заключается в том, что доля общего объема тела, доступного для распределения, выше у младенцев, чем у детей старшего возраста и взрослых [42]. В расчете на килограмм массы тела у маленьких детей большее количество крови в тканях, чем у взрослых [43, 44]. Следовательно, распределение лекарств по тканям может происходить быстрее у детей в возрасте до 6 мес по сравнению с взрослыми. Поэтому важно учитывать физиологию кровообращения в течение переходного периода от пло-

да к новорожденному. Через несколько часов или дней после рождения система кровообращения новорожденного претерпевает серьезные структурные изменения [45]. Плацента заменяется легкими в качестве места газообмена, в сердце происходит закрытие артериального протока и овального отверстия. Легочные артерии расширяются, а левый желудочек увеличивается в связи с необходимостью приспособливаться к потоку и объему сердечного выброса. Эти изменения происходят постепенно, и перфузия в легкие и периферические органы может быть несильной в первую неделю жизни. При введении mAb в течение переходного периода между кровообращением плода и новорожденного распределение может быть нерегулярным.

Распределение mAb в тканях ограничено проницаемостью [22]. Показатели экстравазации моноклональных антител у детей и взрослых не измеряли. Однако, что касается распределения, потенциальным сурrogатным маркером для уровней экстравазации mAb является транкапиллярный выход альбумина, по которому уже имеются данные [46]. Альбумин и IgG являются белками плазмы, которые обладают сходными параметрами распределения и связываются с высокой аффинностью с FcRn. Транкапиллярный выход IgG обычно на 40% ниже, чем транкапиллярный выход альбумина при различных болезненных состояниях [47]. Таким образом, уровень транкапиллярного выхода альбумина у младенцев и детей может использоваться в качестве сурrogатного маркера для изучения того, как скорость экстравазации молекул IgG в ткани может изменяться с возрастом. Изначально Н. Parving и соавт. (1973), а затем N. Battistini (1995) было установлено, что уровень экстравазации альбумина в 3–4 раза выше у новорожденных и в 1,5–2 раза выше у детей в возрасте от 8 до 14 лет по сравнению с взрослыми [48, 49]. В целом уровень экстравазации белков плазмы у здоровых новорожденных примерно в 3 раза выше, чем у взрослых [42]. Фактор, определяющий проницаемость капилляров, — это структура и функция эндотелия капилляров. Если судить о развитии капилляров во всем теле по данным, полученным о клубочковых капиллярах, можно предположить, что белки плазмы имеют плохую проницаемость через незрелые капилляры. В то же время незрелый эндотелий «характеризуется обширными пространствами без пор, множественными клеточными слоями и небольшими рассеянными отверстиями» [50]. Что касается функции эндотелия, кровеносные сосуды новорожденных имеют более выраженную реакцию на эндотелий-зависимые сосудорасширяющие вещества, такие как ацетилхолин [51]. Эти факторы могут способствовать высокой вариативности проницаемости в течение длительного интервала дозирования моноклональных антител, несмотря на низкую общую среднюю проницаемость. Основываясь на онтогенезе клубочковой фильтрации у людей и скорости созревания факторов баланса транкапиллярной жидкости, наблюдаемых у животных, следует ожидать, что проницаемость капилляров для белков плазмы увеличивается с возрастом и достигает значений взрослых к 6 мес жизни [42].

Вторым компонентом экстравазации является площадь поверхности капилляра, доступная для обмена белков плазмы. Ткани новорожденных имеют повышенную потребность в кислороде и других питательных веществах после рождения и в последующий период быстрого роста. Для удовлетворения этих потребностей у младенцев имеется обширная и плотная площадь капиллярной поверхности, доступная для обмена жидкости, кислоро-

да, растворенных веществ и белков, особенно в брюшине, мышцах и коже. Кроме того, у младенцев самая большая площадь поверхности кожи на единицу объема, с плотной сетью капилляров [50]. Плотность капилляров уменьшается с возрастом до полового созревания, а затем неуклонно возрастает в течение всей взрослой жизни, хотя и не достигает крайностей, наблюдаемых в младенчестве [50]. В период от рождения до совершеннолетия на 30% уменьшается соотношение высококапилляризированных («высокопроницаемых») тканей (печень, селезенка, сердце, легкие, почки, костный мозг, тонкая кишка) к «плотным» тканям (мозг, мышцы, кожа, жировая ткань, толстая кишка, желудок, тимус, поджелудочная железа, мочевого пузыря). Так, печень составляет 4% от общей массы тела младенцев, в то время как у взрослых она составляет 2,5% от общей массы тела [48]. Органы, такие как печень, селезенка и почки, пропорционально больше у детей, что может объяснить более высокую скорость распределения mAb в тканях у детей по сравнению с взрослыми [48]. Таким образом, несмотря на низкую проницаемость капилляров, скорость экстравазации в ткани выше у младенцев, чем у взрослых, поскольку у младенцев пропорционально большая площадь поверхности капилляров на единицу объема, доступная для обмена белков плазмы, и пропорционально более крупные центральные органы, где присутствуют синусоидальные или фенестрированные капилляры.

Элиминация. Как было отмечено выше, на элиминацию моноклональных антител влияют три основных фактора [6]. Скорость мишень-опосредованной элиминации определяется самой мишенью, а не свойством организма. Таким образом, можно предположить, что показатели будут одинаковы для взрослых и детей. Тем не менее, общие показатели элиминации, опосредуемой мишенью, зависят от целевых концентраций, которые могут различаться у людей с различной выраженностью заболевания. Эти различия необходимо учитывать между взрослыми и детьми, для каждого конкретного заболевания [42]. В большей степени деградация mAb происходит во внутриклеточной среде. Фагоцитоз IgG в первую очередь опосредуется через контакт с семейством FcγR-рецепторов. Общий вклад этих процессов в элиминацию моноклональных антител невелик. По данным G. Fjaertoft и соавт. (2005), могут быть небольшие различия в экспрессии и активности FcγR-рецепторов между лейкоцитами новорожденных и лейкоцитами взрослых. Предполагается, что общий вклад в элиминацию в зависимости от возраста будет низким [52]. Жидкофазный пиноцитоз относят к неспецифическому поглощению mAb эндосомами, после чего моноклональные антитела обычно разрушаются в лизосомах. Тем не менее, FcRn присутствует в различных типах эпителиальных, эндотелиальных и иммунных клеток для защиты mAb от лизосомальной деградации и для облегчения транцитоза через эти барьеры [21]. Этот транцитоз является ключевым процессом как в плазменном клиренсе, так и в распределении в тканях. Моноклональные антитела часто подвергаются рецептор-опосредованному эндоцитозу после связывания с мембраносвязанными мишенями. В настоящее время нет доказательств того, что этот показатель отличается у взрослых и детей. Моноклональные антитела также могут подвергаться рецептор-опосредованному эндоцитозу посредством связывания с FcRn на клеточной поверхности. Однако в большинстве случаев mAb имеют очень низкое сродство к FcRn при pH интерстициальной жидкости 7,4. Влияние FcRn на фармакокинетику моноклональных

антител у взрослых или детей опосредуется следующими основными факторами [21]. Данные, полученные Z. Tian (2014) в исследовании на крысах, показывают, что экспрессия FcRn варьирует от рождения до полового созревания с внезапными пиками и колебаниями [53]. Это свидетельствует о том, что экспрессия FcRn может увеличиваться с возрастом до конца полового созревания (возраст крысы — 40 дней). Дальнейшие исследования на незрелых крысах с иммуногистохимическим окрашиванием показывают, что FcRn в значительной степени локализован в эпителиальных клетках и макрофагах, а не в эндотелиальных клетках, где экспрессия является гетерогенной или редкой [53]. C. Cianga и соавт. (2011) показали сходный профиль в тканях у новорожденных детей [54]. Если концентрации FcRn в эндотелии сосудов действительно имеют решающее значение для гомеостаза IgG у взрослых, то низкая концентрация FcRn у младенцев может способствовать увеличению нормализованного по массе клиренса mAb. В дополнение к низким концентрациям FcRn имеются относительно высокие концентрации эндогенного IgG у детей, которые могут конкурировать за связывание FcRn в первый месяц после рождения. Плацентарный перенос материнского IgG происходит на поздних сроках беременности. Материнский IgG, по разным данным, задерживается на срок от 2 до 4 мес [55]. Материнский IgG также передается через грудное молоко. Эндогенный IgG конкурирует с экзогенными mAb за связывание с FcRn, что усиливает внутриклеточную деградацию последних. Уровни эндогенного IgG в сыворотке у младенцев относительно высоки при рождении, но снижаются в первые 3 мес жизни и затем постепенно повышаются до взрослых значений к наступлению половой зрелости [56]. К сожалению, нет данных, позволяющих предположить измененную аффинность связывания между FcRn младенца и экзогенным mAb. Имея доступные сведения, можно предположить, что повышенный нормализованный по весу клиренс, наблюдаемый у младенцев и детей младшего возраста, связан с низким уровнем экспрессии FcRn в эндотелиальных клетках сосудов. Кроме того, этот эффект может быть более выраженным в первый месяц жизни, когда материнский IgG присутствует в относительно высоких количествах. Таким образом, повышенное количество IgG будет конкурировать с mAb за ограниченные концентрации FcRn у младенцев и детей младшего возраста [55, 56].

ИММУНОГЕННОСТЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Существует предположение, что иммунные реакции у младенцев и детей могут отличаться от таковых у взрослых в связи с различиями в В-клеточном ответе на процедуры иммунизации [57]. Обнаружение образования антител в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности анализа. Также могут влиять такие факторы, как методология анализа, обработка и сроки сбора образцов, прием сопутствующих лекарственных препаратов и наличие сопутствующих заболеваний. По этим причинам любое сравнение доли пациентов с выработкой антител к терапевтическим белкам в исследованиях у взрослых или детей может вводить в заблуждение. Таким образом, понимание вышеупомянутых факторов будет иметь решающее значение при интерпретации данных по иммуногенности у взрослых и детей. При этом отсутствие стандартизированных процедур в настоящее время делает невозможным точное сравнение распространенности иммуногенности. При анализе проведенных исследований было выявля-

но, что показатели распространенности иммуногенности сильно варьируют и не дают окончательных результатов в отношении взрослых и детей [6].

ФАРМАКОМЕТРИЯ. МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИМУЛЯЦИЯ ПРИ ДОЗИРОВАНИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Методы моделирования и симуляции — наиболее частые инструменты фармакометрии, которые используют в педиатрии. Они способствуют снижению неопределенности в стратегиях дозирования mAb [33]. Метод физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (Physiologically Based Pharmacokinetic; PBPK) способен дать представление о том, какие физиологические свойства у детей наиболее вероятно будут ответственны за возрастные фармакокинетические изменения. Анализ чувствительности показывает, что небольшая разница в физиологии может быть причиной большой разницы в фармакокинетике между двумя популяциями. В целом анализ чувствительности на моделях PBPK для взрослых позволяет предположить, что даже небольшие изменения в скорости экстравазации, захвата эндотелиями, опосредованной мишенью элиминации и связывания FcRn, могут вызывать значительные изменения в AUC плазмы (площадь под фармакокинетической кривой, величина, пропорциональная общему количеству лекарственного препарата в системном кровотоке) [47]. В качестве примера можно привести паливизумаб, применяемый для профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом. G. Robbie и соавт. (2012) был проведен анализ фармакокинетики этого препарата на основе объединенных данных 13 педиатрических клинических исследований с участием недоношенных новорожденных, родившихся ≤ 35 нед беременности в возрасте до 24 мес (в общей сложности включены данные фармакокинетики 1684 пациентов) [38]. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения для нелинейного моделирования смешанных эффектов, что позволило установить, что, в дополнение к изменениям массы тела, процессы созревания также оказывают существенное влияние на фармакокинетику паливизумаба. Впоследствии были смоделированы различные схемы дозирования для оценки воздействия паливизумаба у детей. Результаты моделирования показали, что предложенное ранее снижение количества месячных доз привело бы к снижению и сокращению экспозиции паливизумаба в течение сезона респираторно-синцитиального вируса, что подтверждает обоснованность режима, указанного на этикетке [38].

ДОЗИРОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ПЕДИАТРИИ

Еще раз необходимо отметить, что стратегии дозирования mAb у педиатрических пациентов призваны обеспечить максимальную терапевтическую эффективность при минимизации нежелательных явлений. Доза и режим дозирования зависят от множества факторов, включая фармакокинетику, фармакодинамику, взаимоотношение экспозиции-реакции, геномику, прогрессирование заболевания, доступную концентрацию и характеристики пациента [27]. Обоснование выбора дозы у педиатрических пациентов для большинства моноклональных антител обычно устанавливалось на основе сопоставления экспозиции у детей и взрослых, а некоторые модели разрабатываются только на основе данных, полученных у взрослых [58]. В определении режимов дозирования mAb у детей используют несколько под-

ходов: дозирование, основанное на массе тела; дозирование, основанное на площади поверхности тела; многоуровневое дозирование; комбинация данных подходов. В таблице показан пример режимов дозирования двух первых mAb в алфавитном порядке и двух моноклональных антител, одобренных только для детей (в соответствии с указаниями на этикетке) FDA и РФ [16, 59].

«Фиолетовая книга». Наиболее широко моноклональные антитела для педиатрии разрабатывают, изучают и регистрируют в США и в Китае. Перечень биологических лекарственных средств (или терапевтических белков различных молекулярных типов), лицензированных FDA, содержится в «Фиолетовой книге» (Purple Book Database of Licensed Biological Products) [59]. По состо-

Таблица. Пример моноклональных антител в «Фиолетовой книге» FDA по состоянию на 09 августа 2021 г., разрешенных для детей [59]. Регистрация и показания в России на 2021 г. [16]

Table. Example of monoclonal antibodies in FDA's Purple Book on August 9, 2021, approved for children [59]. Registration and indication in Russia in 2021 [16]

МНН mAb (торговое наименование)	Показание FDA	Дозирование в «Фиолетовой книге»		Регистрация и показание в РФ для детей
		Взрослые	Дети	
Разрешены для детей и взрослых для ряда показаний (есть различия между США и РФ)				
Абатацепт (Orencia)	РА (взрослые)	в/в: 500 мг (< 60 кг), 750 мг (60–100 кг), 1000 мг (> 100 кг)	в/в (с 6 лет): 10 мг/кг (< 75 кг), при ≥ 75 кг — взрослая дози- ровка до 1000 мг	Торговое наименование Оренсия в/в разрешен с 6 лет п/к противопоказан у детей до 18 лет
	ЮИА (дети: ≥ 6 лет для в/в ≥ 2 лет для п/к)	п/к: 125 мг 1 раз в нед	п/к (с 2 лет): еженедельная доза 50 мг (от 10 до 25 кг), 87,5 мг (от 25 до 50 кг), 125 мг (≥ 50 кг)	
Адалимумаб (Humira)	РА (взрослые)	п/к: 40 мг 1 раз в 2 нед	п/к: 10 мг (от 10 до 15 кг), 20 мг (от 15 до 30 кг), 40 мг (≥ 30 кг) 1 раз в 2 нед	Торговое наименование Хумира дети ≥ 2 лет
	ЮИА (дети ≥ 2 лет)			
	Болезнь Крона (взрослые) (дети ≥ 6 лет)	п/к: 160 мг на неделе 0, 80 мг на неделе 2, затем 40 мг 1 раз в 2 нед	п/к: от 17 до 40 кг — 80 мг на неделе 0, 40 мг на неделе 2, затем 20 мг 1 раз в 2 нед, > 40 кг — взрослая дозировка	дети ≥ 6 лет
	Язвенный колит (взрослые)	п/к: 160 мг на неделе 0, 80 мг на неделе 2, затем 40 мг 1 раз в 2 нед	Нет	дети ≥ 6 лет
	Неинфекционный увеит (взрослые) (дети ≥ 2 лет)	п/к: 80 мг, затем 40 мг	п/к: 10 мг (от 10 до 15 кг), 20 мг (от 15 до 30 кг), 40 мг (≥ 30 кг) 1 раз в 2 нед	дети ≥ 2 лет
	Хронический бляшечный псориаз (взрослые)	п/к: 80 мг, затем 40 мг	Нет	дети ≥ 4 лет
	Гнойный гидраденит (взрослые) (дети ≥ 12 лет)	п/к: первая доза 160 мг, вторая доза 80 мг, тре- тья доза 40 мг	п/к: ≥ 60 кг первая доза 160 мг, вторая доза 80 мг, третья доза 40 мг ≥ 30 кг < 60 кг первая доза 80 мг, вторая доза 40 мг	дети ≥ 12 лет
	Псориатический артрит (взрослые)	п/к: 40 мг 1 раз в 2 нед	Нет	
Анкилозирующий спон- дилит (взрослые)	п/к: 40 мг 1 раз в 2 нед	Нет		
Разрешены только для детей при данных показаниях				
Dinutuximab (Unituxin)	Лечение педиатрических пациентов с нейробла- стомой высокого риска	Нет показаний для взрослых	в/в: 17,5 мг/м ² в день в виде разбавленной инфузии, 4 дня подряд, до 5 циклов	Нет регистрации в РФ
Паливизумаб (Sinagis)	РСВ для детей высокого риска: до 6 мес для недо- ношенных, до 2 лет для детей с БЛД, до 2 лет для детей с врожденными пороками сердца	Нет показаний для взрослых	в/м: 15 мг/кг до начала сезо- на РСВ	Те же показания

Примечание. МНН — международное непатентованное название; mAb — моноклональное антитело; FDA (U.S. Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; РА — ревматоидный артрит; в/в — внутривенное введение; п/к — подкожное введение; в/м — внутримышечное введение; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; РСВ — респираторно-синциальный вирус; БЛД — бронхолегочная дисплазия.

Note. INN (МНН) — international nonproprietary name; mAb — monoclonal antibody; FDA — Food and Drug Administration; РА (РА) — rheumatoid arthritis; IV (в/в) — intravenous administration; SC (п/к) — subcutaneous administration; IM (в/м) — intramuscular administration; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis; RSV (РСВ) — respiratory syncytial virus; BPD (БЛД) — bronchopulmonary dysplasia.

янию на 09 августа 2021 г. список биологических продуктов содержит 112 оригинальных mAb (исключая биологические аналоги), 36 (32%) из них имеют одобренные показания как для взрослых, так и для детей, 2 (1,8%) — только для детей (см. таблицу). 23 из 36 mAb по времени были одобрены одновременно для применения у взрослых и у детей. Для других 13 mAb интервал между первоначальным одобрением для взрослых и первоначальным одобрением для детей составляет от 1 до 12 лет (средняя продолжительность одобрения около 4,9 года). Так, этанерцепт для лечения псориаза одобрили для детей 12 лет, тогда как этанерцепт для терапии ювенильного идиопатического артрита был одобрен уже через 1 год после одобрения для лечения ревматоидного артрита у взрослых.

Как видно из представленных в таблице данных, возрастные показания для моноклональных антител с одними и теми же МНН и торговыми наименованиями могут различаться между странами мира.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, изучение эффективности и безопасности моноклональных антител — наиболее важное современное направление клинической фармакологии, в том числе в неонатологии и педиатрии [6]. При этом необходимо учитывать, что терапевтические белки отличаются от малых молекул практически по всем основным фармакологическим признакам: химической структуре; стабильности во внешней среде; особенностям процесса производства; разнице в разработке, изучении и внедрении; параметрам фармакокинетики; рискам при мониторинге безопасности [60]. Как уже упоминалось, первое mAb было получено из мышинных гибридом [1]. В последующем технологические инновации привели к уменьшению содержания мышинного контента в mAb, что повлекло за собой снижение иммуногенности, вызванной НАМА. В то же время иммуногенность, не связанная с НАМА, по-прежнему остается наиболее частым нежелательным явлением моноклональных антител. В настоящее время ограниченные данные по иммуногенности для mAb в педиатрической популяции и существенные технологические недостатки в оценке выработки антител к данным лекарствам создают проблемы в характеристике профиля иммуногенности у педиатрических пациентов. Ввиду важности выявления и анализа потенциальных иммунных ответов в январе 2019 г. FDA опубликовало «Руководство для промышленности по тестированию иммуногенности терапевтических белковых продуктов, которое включает рекомендации по разработке и валидации анализов по обнаружению антител» (Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection) [61].

Моноклональные антитела могут быть разработаны против почти любого природного антигена (в основном белков и полисахаридов). Моноклональные антитела являются мишень-опосредованными лекарствами, то есть эффект от лечения может варьировать между пациентами в зависимости от экспрессии мишени, которая, в свою очередь, способна меняться со временем, поскольку болезнь модифицируется путем лечения [6]. Моноклональные антитела, несмотря на свою принадлежность к классу высокоспецифичных терапевтических белков, остаются лекарственными средствами, поведение которых в организме характеризуется тем же стандартным набором

фармакокинетических параметров, что и у иных классов лекарств: абсорбцией, распределением, метаболизмом, периодом полувыведения, элиминацией.

При выборе дозы mAb у детей наиболее точным подходом может быть тот, где фармакотерапию основывают на физиологических процессах, происходящих в организме ребенка в течение онтогенеза, дозы лекарств рассчитывают с учетом определенных параметров метаболизма, соответствующих каждому возрастному периоду. Во многих странах мира данные проблемы широко обсуждают на законодательном уровне. Так, в отраслевых руководствах по педиатрическим клиническим исследованиям FDA выступает за использование моделирования и симуляции в процессе разработки лекарственного средства для поддержки выбора дозы, дизайна исследования, анализа и интерпретации данных [61]. В то же время необходимо отметить, что все методы моделирования в детской популяции для mAb в основном сосредоточены на фармакокинетике лекарственного средства, обеспечивая получение ключевой информации об оптимальных режимах дозирования, экспозиции в различных возрастных группах детей, влияющих на экспозицию mAb. Возраст необходимо учитывать для оптимизации дозирования у новорожденных, младенцев и детей младшего возраста. Важно отметить, что возраст определяет функцию органа в здоровой педиатрической популяции [27]. Наличие заболеваний может изменять функцию органов, что делает данный подход неприменимым в определенных популяциях.

Вне зависимости от принципа определения дозы mAb и других представителей биотехнологических препаратов у детей важно учитывать, что биология развития ребенка является «движущейся мишенью» в педиатрии. Педиатр должен постоянно мониторировать изменения роста и массы тела пациентов: в случае, если ребенок, страдающий хроническим заболеванием и получающий по поводу него терапию данными лекарственными средствами, «перерастет» свою дозу, может возникнуть риск ухудшения течения заболевания и развития тяжелых нежелательных явлений.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Колбин — написание статьи, редактирование.
Л.И. Емельянова — написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexey S. Kolbin — writing and editing the article.
Liudmila I. Yemelyanova — writing the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Колбин

<http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Л.И. Емельянова

<http://orcid.org/0000-0001-8217-0027>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lalonde RL, Honig P. Clinical pharmacology in the era of biotherapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):533–536. doi: 10.1038/clpt.2008.182
- Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 03 июля 2016 г. с изм. и доп., вступ. в силу с 01 января 2017 г.). [Federal Law of the Russian Federation dated April 12, 2010 N 61-FZ "Ob obrashchenii lekarsvennykh sredstv" (as amended on July 03, 2016 as amended and supplemented, entered into force on January 01, 2017). (In Russ).]
- Darrow JJ. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983–2018. *JAMA.* 2020;323(2):164–176. doi:10.1001/jama.2019.20
- Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. *Клетки иммунной системы: учебное пособие.* — СПб.: Наука; 2000. — 231 с. [Totolyan AA, Freidlin IS. *Kletki immunoj sistemy*: Tutorial. St. Petersburg: Nauka; 2000. 231 p. (In Russ).]
- Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs.* 2008;22(5):331–337. doi: 10.2165/00063030-200822050-00005
- Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии / под общ. ред. А.С. Колбина.* — СПб.: ЦОП «Профессия»; 2019. — 80 с. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozitsii klinicheskoi farmakologii. Kolbin AS, ed. St. Petersburg: TsOP "Professiya"; 2019. 80 p. (In Russ).]
- Porter RR. Structural studies of immunoglobulins. *Science.* 1973;180(4087):713–716. doi: 10.1126/science.180.4087.713
- Edelman GM. Antibody structure and molecular immunology. *Science.* 1973;180(4088):830–840. doi: 10.1126/science.180.4088.830
- Voss JE. Engineered single-domain antibodies tackle COVID variants. *Nature.* 2021;595(7866):176–178. doi: 10.1038/d41586-021-01721-5
- Будчанов Ю.И. Моноклональные антитела. Использование в диагностике заболеваний и лечебные моноклональные антитела: методические рекомендации. — Тверь; 2012. — 22 с. [Budchanov Yul. *Monoklonal'nye antitela. Ispol'zovanie v diagnostike zabolevanii i lechebnye monoklonal'nye antitela*: Guidelines. Tver'; 2012. 22 p. (In Russ).]
- Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(2):83–124. doi: 10.1007/s40262-012-0027-4
- Morrison C. Nanobody approval gives domain antibodies a boost. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(7):485–487. doi: 10.1038/d41573-019-00104-w
- Wong H., Chow TW. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2270–2275. doi: 10.1016/j.xphs.2017.03.038
- Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний // *Вестник РАМН.* — 2015. — Т. 70. — № 2. — С. 165–168. [Mazurov VI, Trofimov EA. Innovative Methods of Some Systemic Autoimmune Diseases Treatment. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):165–168. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i2.1309
- Лила А.М., Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А. Актуальные аспекты современной ревматологии // *Терапия.* — 2018. — Т. 4. — № 4. — С. 10–17. [Lila AM, Nasonov EL, Olyunin JA, Galushko EA. Actual aspects of modern rheumatology. *Therapy.* 2018;4(4):10–17. (In Russ).]
- Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 29.07.2021.
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуноопосредованных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // *Научно-практическая ревматология.* — 2017. — Т. 55. — № 6. — С. 590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use: Highlights of prescribing information. 2021. p. 49. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125472s044lbl.pdf#page=49. Accessed on September 29, 2021.
- Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet.* 2019;394(10200):793–804. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31774-X
- Kersh AE, Ng S, Chang YM, et al. Targeted Therapies: Immunologic Effects and Potential Applications Outside of Cancer. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(1):7–24. doi: 10.1002/jcph.1028
- Martins JP, Kennedy PJ, Santos HA, et al. A comprehensive review of the neonatal Fc receptor and its application in drug delivery. *Pharmacol Ther.* 2016;161:22–39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.007
- Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548–558. doi: 10.1038/clpt.2008.170
- Haller CA, Cosenza ME, Sullivan JT. Safety issues specific to clinical development of protein therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):624–627. doi: 10.1038/clpt.2008.158.
- Wiseman GA, Kornmeh E, Leigh B, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med.* 2003;44(3):465–474.
- Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите // *Современная ревматология.* — 2010. — Т. 1. — № 10. — С. 46–58. [Chichasova NV, Nasonov EL. Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;1(10):46–58. (In Russ).]
- Cook J, Weiner D, Powell J. Regarding Combined Pediatric and Adult Trials Submitted to the US Food and Drug Administration 2012–2018. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1181. doi: 10.1002/cpt.2076
- Колбин А.С. *Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 288 с. [Kolbin AS. *Klinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov*: Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ).]
- Sun H, Temeck JW, Chambers W, et al. Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development and Evidence-based Medicine: Progress and Lessons Learned. *Ther Innov Regul Sci.* 2017;2017:1–7. doi: 10.1177/2168479017725558
- Баранов А.А. *Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А. Баранова.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 912 с. [Baranov AA. *Rossiiskii natsional'nyi pediatricheskii formulyar*. Baranov AA, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 912 p. (In Russ).]
- Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А. и др. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом // *Педиатрическая фармакология.* — 2017. — Т. 14. — № 5. — С. 356–365. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Assessing the Quality of Life Using the Health Utilities Index Questionnaire in Children With Severe Persistent Asthma During the Treatment With Omalizumab. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017;14(5):356–365. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i5.1783
- Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., фон Штакельберг А. Анти-CD19-моноклональные антитела при остром лимфобластной лейкемии у детей // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* — 2016. — Т. 3. — № 4. — С. 60–72. [Karachunskiy AI, Rumyantseva YuV, fon Shtakelberg A. Anti-CD19 monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(4):60–72. (In Russ).] doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-60-72
- Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-

инженерных биологических препаратов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 82–88. [Alekseeva E, Bzarova TM, Fetisova AN, et al. Efficacy of etanercept treatment as a second TNF α inhibitor in patients with juvenile idiopathic arthritis and primary and secondary inefficiency or intolerance of infliximab. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(6):32–41. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.363

33. Edlund H, Melin J, Parra-Guillen ZP, Kloft C. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of monoclonal antibodies in children. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(1):35–80. doi: 10.1007/s40262-014-0208-4

34. Liu XI, Dallmann A, Wang Y-M, et al. Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins for Pediatric Use: Dosing, Immunogenicity, and Modeling and Simulation in Data Submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(8):1130–1143. doi: 10.1002/jcph.1406

35. Zhao L, Ji P, Li Z, et al. The antibody drug absorption following subcutaneous or intramuscular administration and its mathematical description by coupling physiologically based absorption process with the conventional compartment pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(3):314–325. doi: 10.1002/jcph.4

36. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–588. doi: 10.1002/psp4.12224

37. Shah DK, Betts AM. Towards a platform PBPK model to characterize the plasma and tissue disposition of monoclonal antibodies in preclinical species and human. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2012;39(1):67–86. doi: 10.1007/s10928-011-9232-2

38. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, et al. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4927–4936. doi: 10.1128/AAC.06446-11

39. Ternant D, Paintaud G, Trachtman H, et al. A possible influence of age on absorption and elimination of adalimumab in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):253–255. doi: 10.1007/s00228-015-1973-1

40. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77(1–1):2–9. doi: 10.1038/pr.2014.143

41. Bellini C, Boccardo F, Bonioli E, Campisi C. Lymphodynamics in the fetus and newborn. *Lymphology*. 2006;39(3):110–117.

42. Malik P, Edginton A. Pediatric physiology in relation to the pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(6):585–599. doi: 10.1080/17425255.2018.1482278

43. Edginton AN, Schmitt W, Willmann S. Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(10):1013–1034. doi: 10.2165/00003088-200645100-00005

44. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res*. 2010;2:14. doi: 10.1186/2040-2384-2-14

45. Heymann MA, Iwamoto HS, Rudolph AM. Factors affecting changes in the neonatal systemic circulation. *Annu Rev Physiol*. 1981;43:371–383. doi: 10.1146/annurev.ph.43.030181.002103

46. Tassani P, Schad H, Schreiber C, et al. Extravasation of albumin after cardiopulmonary bypass in newborns. *J Cardiothorac*

Vasc Anesth. 2007;21(2):174–178. doi: 10.1053/j.jvca.2006.01.010

47. Malik PRV, Hamadeh A, Phipps C, et al. Population PBPK modelling of trastuzumab: a framework for quantifying and predicting inter-individual variability. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):277–290. doi: 10.1007/s10928-017-9515-3

48. Parving HH, Klebe JG, Ingemar CJ. Simultaneous determination of plasma volume and transcapillary escape rate with 131 I-labelled albumin and T-1824 in the newborn. *Acta Paediatr Scand*. 1973;62(3):248–252. doi: 10.1111/j.1651-2227.1973.tb08100.x

49. Battistini N, Virgili F, Severi S, et al. Relative expansion of extracellular water in obese vs. normal children. *J Appl Physiol*. 1995;79(1):94–96. doi: 10.1152/jappl.1995.79.1.94

50. Шабалов Н.П. *Неонатология: учебное пособие: в 2 т. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — Т. 2. — 752 с. [Shabalov N.P. *Neonatologiya: Tutorial: in 2 vol. 7-e ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Vol. 2. 752 p. (In Russ).]**

51. Touwslager RN, Houben AJ, Tan FE, et al. Growth and endothelial function in the first 2 years of life. *J Pediatr*. 2015;166(3):666–671. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.059

52. Fjaertoft G, Hakansson L, Foucard T, et al. CD64 (Fc γ receptor 1) cell surface expression on maturing neutrophils from preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr*. 2005;94(3):295–302. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb03072.x

53. Tian Z, Sutton BJ, Zhang X. Distribution of rat neonatal Fc receptor in the principal organs of neonatal and pubertal rats. *J Recept Signal Transduct Res*. 2014;34(2):137–142. doi: 10.3109/10799893.2013.865745

54. Cianga C, Cianga P, Plamadela P, et al. Nonclassical major histocompatibility complex I-like Fc neonatal receptor (FcRn) expression in neonatal human tissues. *Hum Immunol*. 2011;72(12):1176–1187. doi: 10.1016/j.humimm.2011.08.020

55. Mankarious S, Lee M, Fischer S, et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J Lab Clin Med*. 1988;112(5):634–640.

56. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, et al. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):19–24.

57. He XS, Holmes TH, Zhang C, et al. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J Virology*. 2006;80:11756–11766. doi: 10.1128/JVI.01460-06

58. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Rational development and utilization of antibody-based therapeutic proteins in pediatrics. *Pharmacol Ther*. 2013;137:225–247.

59. *Purple Book. Database of Licensed Biological Products*. 2021. Available online: <https://purplebooksearch.fda.gov>. Accessed on July 29, 2021.

60. Козлов И.Г. Моноклональные антитела — новая эра в фармакологии и терапии // *Лечебное дело*. — 2006. — № 1. — С. 26–31. [Kozlov IG. Monoklonal'nye antitela — novaya era v farmakologii i terapii. *Lechebnoe delo*. 2006;(1):26–31. (In Russ).]

61. FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Novel Drug Approvals for 2016*. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2016>. Accessed on July 29, 2021.

Статья поступила: 19.06.2021, принята к печати: 20.08.2021
The article was submitted 19.06.2021, accepted for publication 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexey S. Kolbin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6/8 Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197089, Russian Federation]; **телефон:** +7 (921) 759-04-49; **e-mail:** alex.kolbin@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7966-0845

Емельянова Людмила Игоревна [Liudmila I. Yemelyanova]; **адрес:** Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6/8 Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197089, Russian Federation]; **телефон:** +7 (921) 759-04-49; **e-mail:** milena1811@yandex.ru