

Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли – и их концентрация и иммуногенность: особенности при различных иммуноопосредованных заболеваниях

Т. Ю. Нуриахметова¹, И. Х. Валеева¹, Я. О. Шевнина², Н. А. Черемина³, Е. В. Сухорукова³,
Т. Б. Сибгатуллин⁴, А. Г. Васильев⁵, Д. И. Абдулганиева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», г. Симферополь

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань

⁴ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить концентрацию и иммуногенность ингибиторов ФНО-а и их связь с эффективностью у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Материалы и методы. В исследование включено 104 пациента с РЗ (48,1 %) и ВЗК (51,9 %), получавших инфликсимаб (ИНФ, 30,8 %), адалимумаб (АДА, 38,5 %) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП, 30,8 %). Оценивалась эффективность препарата, измерялись минимальная остаточная концентрация иФНО-а и уровень антител к ним. У 30 пациентов оценка концентрации иФНО-а и уровня антител производилась дважды с интервалом 15 [13; 17] месяцев.

Результаты. Ингибиторы ФНО-а были эффективны у 77 (74 %) пациентов. В группе ВЗК и РЗ частота развития неэффективности составила 33,3 и 18,0 %, неэффективность ЦЗП встречалась только в группе ВЗК ($p = 0,024$). Низкая концентрация иФНО-а выявлена на первом визите у 29 (53,7 %) пациентов с ВЗК и 24 (48,0 %) с РЗ, на втором визите – у 4 (36,4 %) пациентов с ВЗК и 9 (47,4 %) с РЗ. У всех пациентов с РЗ, не отвечавших на терапию ИНФ и ЦЗП, определялась субтерапевтическая концентрация ($p = 0,047$), в группе ВЗК – лишь в 64,3 % случаев ($p > 0,050$). На первом визите АТ к иФНО-а обнаружены у 24 (23,1 %) пациентов, на втором визите – у 7 (23,3 %) исключительно в группе РЗ ($p = 0,019$), у 5 из них повторно. Формирование АТ было ассоциировано с 27,8 % случаев ускользания эффекта иФНО-а при ВЗК и 22,2 % случаев неэффективности при РЗ ($p > 0,050$).

Выводы. Частота эффективности иФНО-а не различалась между РЗ и ВЗК, неэффективность ЦЗП наблюдалась исключительно у пациентов с ВЗК. У пациентов с РЗ выявлена достоверная связь между неэффективностью и низкой концентрацией иФНО-а. Частота формирования АТ не различалась между группами заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, иммуногенность, эффективность ингибиторов ФНО-а.

ВОЗМОЖНЫЙ КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: наборы для ИФА для определения концентрации иФНО-а и уровня антител к ним были закуплены на средства гранта, предоставленного ООО «Новартис Фарма». ООО «Новартис Фарма» не принимало участие в обработке результатов, написании текста статьи и ее одобрении.

Effectiveness of tumor necrosis factor a inhibitors and their concentration and immunogenicity: features in various immune-mediated diseases

T. Yu. Nuriakhmetova¹, I. Kh. Valeeva¹, Ya. O. Shevnina², N. A. Cheremina³, E. V. Sukhorukova³,
T. B. Sibgatullin⁴, A. G. Vasiliev⁵, D. I. Abdulganieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Hospital n.a. N. A. Semashko, Simferopol

³Republican Clinical Hospital, Kazan

⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Medical and Sanitary Unit, Kazan

⁵City Clinical Hospital No. 7, Kazan

SUMMARY

Aim. To compare the concentration and immunogenicity of TNF- α inhibitors (TNFi) and their relationship with efficacy in patients with rheumatic diseases (RD) and inflammatory bowel diseases (IBD).

Materials and methods. The study included 104 patients with RD (48.1 %) and IBD (51.9 %) who received infliximab (INF, 30.8 %), adalimumab (ADA, 38.5 %) and certolizumab pegol (CZP, 30.8 %). We assessed the efficacy of the drug, trough concentration of TNFi and the level of antibodies. In 30 patients, the concentration of TNFi and the level of antibodies were assessed twice with an interval of 15 [13; 17] months.

Results. TNF- α inhibitors were effective in 77 (74 %) patients. In the group of IBD and RD, the incidence of inefficiency was 33.3 % and 18.0 %, the ineffectiveness of CZP was found only in IBD group ($p = 0.024$). A low concentration of TNFi was detected at the first visit in 29 (53.7 %) patients with IBD and 24 (48.0 %) with RD, at the second visit in 4 (36.4 %) patients with IBD and 9 (47.4 %) with RD. In all patients with RD who did not respond to INF and CZP, the subtherapeutic concentration was determined ($p = 0.047$), in the IBD group – only in 64.3 % cases ($p > 0.050$). At the first visit, antibodies to TNFi were found in 24 (23.1 %) patients, at the second visit in 7 (23.3 %) exclusively in the RD group ($p = 0.019$), in 5 of them repeatedly. The formation of Ab was associated with 27.8 % of cases of escape of the effect of TNF- α in IBD and 22.2 % of cases of ineffectiveness in RD ($p > 0.050$).

Conclusions. The incidence of TNF- α efficacy did not differ between RD and IBD, CZP ineffectiveness was observed exclusively in patients with IBD. In patients with RD, a significant relationship was found between ineffectiveness and low concentration of TNFi. The frequency of Ab formation did not differ between the groups of diseases.

KEY WORDS: rheumatic diseases, inflammatory bowel diseases, immunogenicity, TNF- α inhibitor efficacy.

POSSIBLE CONFLICT OF INTEREST: ELISA kits for determining the concentration of ITNF- α and the level of antibodies to them were purchased using a grant provided by Novartis Pharma LLC. Novartis Pharma LLC did not take part in the processing of the results, writing the text of the article and its approval.

Введение

Одной из актуальных проблем при лечении иммуноопосредованных заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами, в частности ингибиторами фактора некроза опухоли – α (иФНО- α), является «ускользание» от ответа, которое развивается у 30–40% пациентов, а также первичная неэффективность, то есть неэффективность препарата, развившаяся в течение первых 12 недель лечения, частота которой, по данным литературы, варьирует от 10 до 30% [1]. В качестве причин такой неэффективности рассматриваются различные факторы, в том числе особенности фармакокинетики и иммуногенности препаратов, являющиеся важными предикторами ответа на иФНО- α [2]. Считается, что особенности основного иммуновоспалительного заболевания могут влиять на эти факторы, приводя к различиям в эффективности лечения и в механизмах «ускользания» от ответа. На сегодняшний день имеются лишь единичные исследования различий иммуногенности иФНО- α между нозологиями и их группами [2, 3]. Вполне возможно, что исследование особенностей эффективности иФНО- α и ее связи с иммуногенностью этих препаратов при различных нозологиях из разных групп с прямым их сравнением между собой позволит выявить общие механизмы «ускользания».

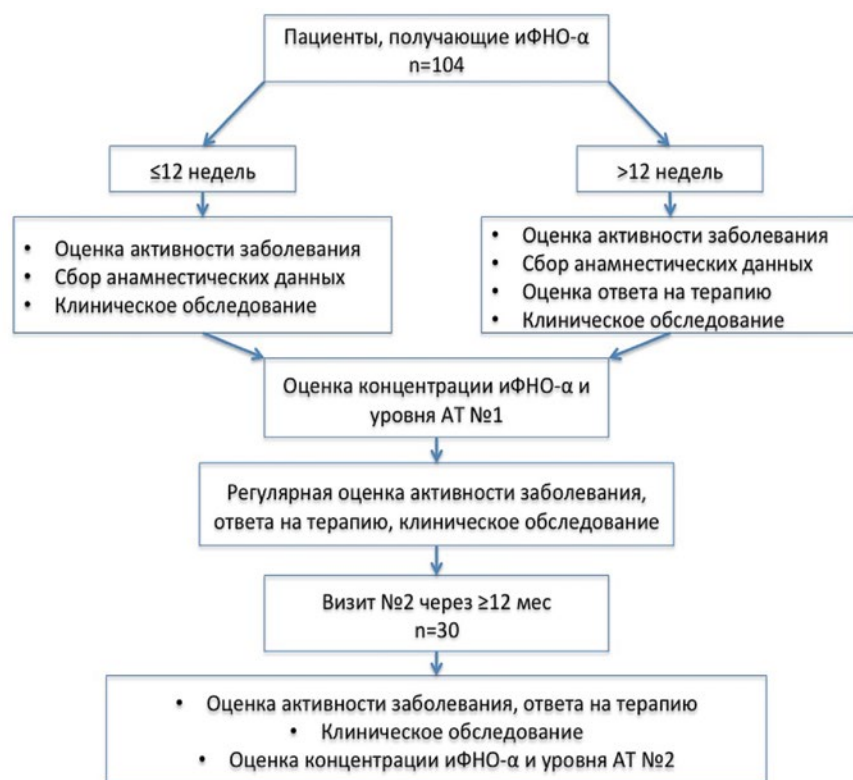


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1
Характеристика пациентов

		АС, n = 36	РА, n = 14	БК, n = 39	ЯК, n = 15
	ИНФ	9	0	12	11
	АДА	18	9	9	4
	ЦЗП	9	5	18	0
	Мужчин	27 (75%)	3 (21,4%)	22 (56,4%)	7 (46,7%)
	Женщин	9 (25%)	11 (78,6%)	17 (43,6%)	8 (53,3%)
	Средний возраст, лет	39,23 ± 1,82	45,57 ± 3,40	32,92 ± 1,80	38,13 ± 2,66
Активность заболевания	Низкая	10 (34,5%)	3 (23,1%)	15 (45,5%)	8 (53,3%)
	Умеренная	11 (37,9%)	7 (53,8%)	12 (36,4%)	5 (33,3%)
	Высокая и очень высокая	8 (27,6%)	3 (23,1%)	6 (18,2%)	2 (13,3%)
	Длительность терапии	9 [3,0; 50,5]	7 [5,0; 10,0]	5 [2,5; 16,0]	5 [4,5; 18,0]
	иФНО-α в анамнезе	10 (27,8%)	2 (14,3%)	10 (25,6%)	4 (26,7%)

Материал и методы

Данное наблюдательное проспективное исследование было проведено на базе отделений ревматологии и гастроэнтерологии ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ, ГАУЗ «ГКБ № 7», медсанчасти ФГАОУ ВО «КФУ» и ГБУЗ РК «РКБ имени Н. А. Семашко» в 2016–2020 годах. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование было включено 104 пациента (59 [56,7%] мужчин и 45 [43,3%] женщин) с верифицированными диагнозами анкилозирующего спондилита ($n = 36$; 34,6%), ревматоидного артрита ($n = 14$; 13,5%), болезни Крона ($n = 39$; 37,5%) и язвенного колита ($n = 15$; 14,4%). Пациенты получали лечение инфликсимабом ($n = 32$; 30,8%), адалимумабом ($n = 40$; 38,5%) и цертолизумабом пэгол ($n = 32$; 30,8%). 26 пациентам ранее проводилась терапия другими иФНО- α . 25 пациентов на момент включения в исследование получали иФНО- α менее 3 месяцев (2,0 [1,5; 2,5] месяца). Длительность терапии остальных пациентов ($n = 79$) составила 10 [7; 31] месяцев. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У всех пациентов проспективно оценивалась эффективность препарата с измерением минимальной остаточной концентрации иФНО- α и уровня антител к ним в сыворотке крови, забранной в день включения в исследование непосредственно перед плановым введением препарата. У 30 пациентов забор крови для оценки концентрации иФНО- α и уровня антител производился дважды с интервалом 15 [13; 17] месяцев. Полный период наблюдения за пациентами составил 23 [8; 24] месяца после включения в исследование.

Активность заболевания оценивалась с применением соответствующих международных индексов активности для каждого заболевания. При АС применялись индексы BASDAI (Bath AS Disease Activity Index, Басовский индекс активности АС) и ASDAS-СРБ (AS Disease Activity Score, счет индекса активности АС, С-реактивный белок), а также BASFI (Bath AS Functional Index, Басовский функциональный индекс АС)

для оценки функции позвоночника. У пациентов с РА использовался индекс активности заболевания DAS28 (Disease Activity Score 28). При БК использовали индекс CDAI (Crohn's Disease Activity Index, индекс активности болезни Крона–Беста), а при ЯК – критерии Truelove–Witts. Для оценки ответа на терапию иФНО- α у пациентов с АС применялись критерии ASAS (ASAS20, Assessment of Spondylo Arthritis International Society, Международное общество по изучению спондилоартритов), у пациентов с РА – критерии ACR 20 (критерии Американского колледжа ревматологии – 20), у пациентов с БК – снижение CDAI на ≥ 100 баллов, у пациентов с ЯК – индекс Мейо.

Минимальная остаточная концентрация иФНО- α и антител к ним определялась в сыворотке крови, забранной непосредственно перед плановым введением препарата методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью готовых коммерческих наборов SHIKARI Q-INFLIXI, Q-ADA, Q-CERT, Q-ATI, Q-ATA компании Matriks Biotek (Турция), а также Anti-Certolizumab pegol ELISA компании IBL-America (США). Все процедуры анализа проводились в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией. Низкой считалась концентрация менее 5 мкг/мл для ИНФ, 7,5 мкг/мл – для АДА и 20 мкг/мл – для ЦЗП при ВЗК и менее 1 мкг/мл – для ИНФ, 5 мкг/мл – для АДА и 17 мкг/мл – для ЦЗП при РЗ. Данные уровни были установлены в соответствии с данными литературы [4, 5, 6].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (Statsoft, США). При сравнении групп по количественным признакам с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента для независимых групп (предположение равенства дисперсий в группах). При отличии распределения от нормального достоверность межгрупповых различий по количественным признакам определялась по U-критерию Манна–Уитни. Различия частот выявлялись по критерию χ^2 или критерию Фишера. Отношение шансов (ОШ)

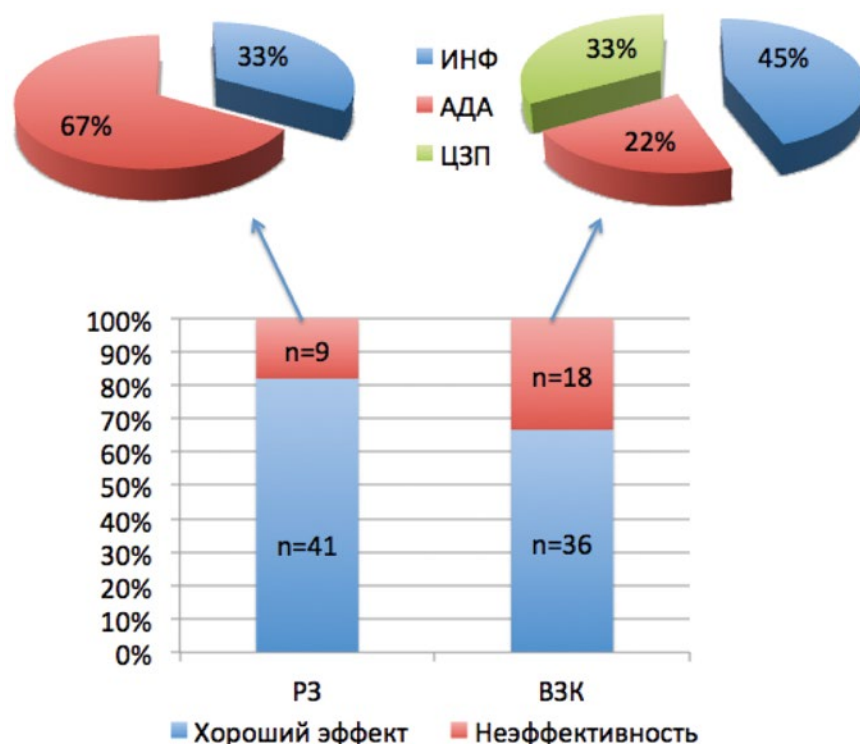


Рисунок 2. Частота развития неэффективности иФНО- α

рассчитывалось с помощью логистической регрессии. При корреляционном анализе рассчитывался коэффициент непараметрической (ранговой) корреляции Спирмена. Значимыми различия считались при $p < 0,05$ (за исключением множественных сравнений, при которых в значение p вносилась соответствующая поправка).

Результаты

За период наблюдения иФНО- α были эффективны у 77 (74%) пациентов. Неэффективность иФНО- α развивалась у 27 пациентов (рис. 2), из них у двоих наблюдалась первичная неэффективность (то есть неэффективность, развившаяся в течение первых 12 недель лечения). В группе ВЗК и РЗ частота развития неэффективности составила 33,3 и 18,0% соответственно (рис. 2), достоверные различия выявлены лишь среди пациентов, получавших ЦЗП (33,3% при ВЗК против 0,0% при РЗ; $p = 0,024$).

Мы проанализировали потенциальное влияние дополнительных факторов на эффективность иФНО- α . Было выявлено, что в группе РЗ, в отличие от пациентов с ВЗК, неэффективность иФНО- α наблюдалась преимущественно в возрасте 30–40 лет (ОР = 7,11; 95% ДИ: 1,478–34,210; $p = 0,015$). В группе ВЗК большинство пациентов с неэффективностью иФНО- α (78,6%) получали в качестве сопутствующей терапии азатиоприн ($p = 0,048$). Кроме того, у всех пациентов с ВЗК и неэффективностью АДА наблюдался псевдополипоз ($p = 0,007$). Среди всех пациентов, включенных в исследование, неэффективность ЦЗП наблюдалась чаще у пациентов без внескелетных и внекишечных проявлений ($p = 0,05$).

У всех пациентов были определены концентрация иФНО- α и уровни АТ к ним. Медиана концентрации АДА при ВЗК составила 11,63 [3,33; 13,70] мкг/мл, при РЗ – достоверно ниже – 2,59 [0,74; 9,85] мкг/мл ($p = 0,033$). Медианы концентрации ИНФ при ВЗК и РЗ составили соответственно 1,44 [0,58; 3,26] и 0,58 [0,16; 1,72] мкг/мл, при этом наблюдалась тенденция к более высокой концентрации ИНФ при ВЗК, чем при РЗ ($p = 0,066$). Средняя концентрация ЦЗП $30,05 \pm 3,12$ мкг/мл при ВЗК и $26,39 \pm 4,08$ мкг/мл при РЗ, достоверных различий между нозологиями не выявлено ($p > 0,05$).

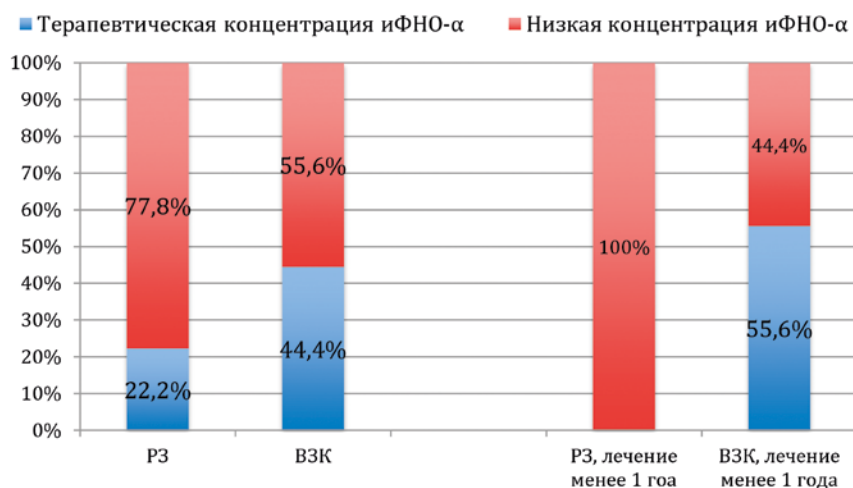


Рисунок 3. Концентрация иФНО-α у пациентов с неэффективностью лечения

Была определена связь концентрации отдельных иФНО-α с особенностями течения заболевания. Так, наличие внескелетных проявлений у пациентов с РЗ сопровождалось снижением концентрации ЦЗП в сыворотке крови (18,88 [14,72; 24,90] против 33,88 [19,38; 47,08] мкг/мл; $p = 0,043$). Аналогично, у пациентов с ВЗК при наличии сакроилиита концентрация ИНФ была ниже, чем в его отсутствие (0,42 [0,30; 0,50] против 1,62 [0,91; 3,90] мкг/мл; $p = 0,038$). При ВЗК наблюдалось увеличение концентрации АДА при большей длительности терапии (Ro Спирмена 0,643, $p = 0,018$; $\beta = 0,613$, $p = 0,026$, $R^2 = 31,9\%$) и ее уменьшение при меньшем ИМТ (Ro Спирмена $-0,687$, $p = 0,010$; $\beta = 0,661$, $p = 0,014$, $R^2 = 38,6\%$).

Концентрация ниже рекомендованных целевых уровней выявлена на первом визите у 29 (53,7%) пациентов с ВЗК и 24 (48%) с РЗ, на втором визите – у 4 (36,4%) пациентов с ВЗК и 9 (47,4%) с РЗ, среди которых у всех, кроме одного пациента с АС, низкая концентрация иФНО-α выявлена повторно. Частота выявления субтерапевтической концентрации иФНО-α оказалась достоверно выше в группе ВЗК у женщин, получавших иФНО-α менее года (61,1 против 18,8%; $p = 0,017$), а в группе РЗ – у мужчин, получавших АДА (70,6 против 27,3% при ВЗК; $p = 0,050$). Кроме того, выявлена тенденция к более частому выявлению низкой концентрации ИНФ среди мужчин с ВЗК, чем с РЗ (100,0 против 62,5%; $p = 0,069$). Частота выявления низкой концентрации не зависела от дозы иФНО-α на кг массы тела.

У 17 (63%) пациентов с неэффективностью лечения на момент взятия анализа крови определена низкая концентрация иФНО-α (рис. 3). В группе РЗ у 7 (77,8%) из 9 пациентов неэффективность иФНО-α была ассоциирована с субтерапевтической концентрацией препарата. В группе ВЗК у 10 из 18 (55,6%) пациентов, не отвечающих на лечение, причиной также могла быть низкая концентрация иФНО-α.

При отдельном анализе пациентов с отрицательными АТ была выявлена тенденция к связи между неэффективностью лечения и концентрацией иФНО-α ниже целевых значений только в группе РЗ (71,4 против 28,6% с терапевтической концентрацией; $p = 0,073$), но не ВЗК (53,8 против 46,2%; $p > 0,050$).

В группе пациентов с РЗ с длительностью лечения менее года, в отличие от пациентов с ВЗК (рис. 3), все случаи неэффективности иФНО-α сопровождалась низкой концентрацией препарата в сыворотке ($p = 0,040$). Из всех иФНО-α достоверная связь между минимальной остаточной концентрацией и эффективностью лечения отсутствовала в группе АДА. У всех пациентов с РЗ, не отвечавших на терапию ИНФ и ЦЗП, определялась субтерапевтическая концентрация препарата ($p = 0,047$), в то время как в группе ВЗК лишь 64,3% случаев неэффективности ИНФ и ЦЗП сопровождалась низкой концентрацией этих препаратов, значимых связей между неэффективностью и концентрацией выявлено не было ($p > 0,050$).

На первом визите положительные АТ к иФНО-α обнаружены у 24 пациентов. АТ к ИНФ выявлены у 6 (18,8%) пациентов (по 2 в группе АС, БК и ЯК), АТ к АДА – у 7 (17,5%) пациентов (АС – $n = 3$, РА – $n = 3$, ЯК – $n = 1$), АТ к ЦЗП – у 11 (34,4%) пациентов (АС – $n = 4$, РА – $n = 1$, БК – $n = 6$). Частота выявления АТ не различалась между группами нозологий.

На втором визите АТ выявлены у 7 пациентов исключительно в группе РЗ ($p = 0,019$): к ИНФ у 2 (25%) пациентов с АС, к АДА у 2 (22,2%) пациентов (по одному с АС и РА), к ЦЗП у 3 (33,3%) пациентов с АС. У 5 из этих пациентов АТ выявлялись при первом визите, у остальных 2 пациентов с АС с формированием АТ ко второму визиту наблюдалось ускользание от ответа на иФНО-α.

Мы проанализировали связь АТ к иФНО-α с эффективностью этих препаратов. Формирование АТ было ассоциировано с 27,8% случаев ускользания эффекта иФНО-α при ВЗК и 22,2% случаев неэффективности при РЗ ($p > 0,050$). У 18 (17,3%) пациентов иФНО-α были эффективны несмотря на наличие АТ. Среди пациентов с РЗ, получавших терапию менее года, положительные АТ не сопровождалось ускользанием эффекта препарата, в то время как в группе ВЗК половина пациентов со сформировавшимися АТ перестали отвечать на лечение ($p = 0,033$).

В группе РЗ в 35,7% случаях положительные АТ выявлялись при длительности лечения более года ($p > 0,050$), при этом у 2 пациентов наблюдалось ускользание от ответа на терапию. При ВЗК при длительности лечения более года АТ выявлены лишь у одного пациента с хорошим ответом на терапию. Остальные АТ в группе ВЗК формировались только у пациентов, получающих лечение менее года ($p = 0,093$).

Медианы уровней АТ к иФНО-α представлены в таблице 2. Уровень АТ к ИНФ и АДА достоверно не различался между группами РЗ и ВЗК. Среди пациентов с положительными АТ к ЦЗП выявлена тенденция к большему уровню АТ в группе РЗ, чем ВЗК (10,7 [4,90; 62,35] против 3,35 [3,10; 3,85] мкг/мл; $p = 0,064$).

Таблица 2
Уровень АТ и концентрация иФНО- α у пациентов с положительными АТ и без них

		АТ+		АТ–	
		РЗ, n =	ВЗК, n =	РЗ, n =	ВЗК, n =
ИНФ	Уровень АТ к ИНФ, нг/мл	4103,68 $\pm$ 1798,93	1347,54 $\pm$ 257,08	0,00 [0,00; 15,05]	0,00 [0,00; 15,78]
	Концентрация ИНФ, мкг/мл	0,07 [0,06; 0,67]	0,45 [0,16; 0,77]	0,92 [0,48; 1,76]	1,58 [0,58; 3,62]
АДА	Уровень АТ к АДА, нг/мл	503,57 [456,99; 5957,54]	198,69	0,05 [0,00; 3,22]	0,00 [0,00; 0,00]
	Концентрация АДА, мкг/мл	0,72 $\pm$ 0,20	1,61	5,29 [2,45; 11,90]	11,99 [4,49; 13,98]
ЦЗП	Уровень АТ к ЦЗП, нг/мл	10,7 [4,90; 62,35]	3,35 [3,10; 3,85]*	2,48 [2,45; 2,6]	2,45 [2,35; 2,60]
	Концентрация ЦЗП, мкг/мл	18,89 [17,19; 30,42]	20,35 [15,25; 28,23]	29,38 [20,75; 34,92]	32,59 [27,45; 43,37]

Примечание: * – $p = 0,064$.

В группе РЗ уровни АТ к иФНО- α , за исключением ИНФ, обратно коррелировали с концентрацией соответствующих препаратов в сыворотке (Ro Спирмена $-0,577$, $p = 0,012$ – для АДА и Ro Спирмена $-0,637$, $p = 0,000$ – для ЦЗП). Среди пациентов с ВЗК такая корреляция была выявлена для всех иФНО- α (Ro Спирмена $-0,565$ для ИНФ, $p = 0,003$; Ro Спирмена $-0,531$ для ЦЗП, $p = 0,009$; Ro Спирмена $-0,646$ для АДА, $p = 0,009$). При этом в группе ВЗК при анализе характера связи было выявлено, что с увеличением уровня АТ к АДА на 1 единицу концентрация АДА снижалась на 0,678 пункта ($\beta = -0,678$, $p = 0,005$, $R^2 = 41,9\%$).

Длительность лечения среди пациентов с РЗ прямо коррелировала с уровнем АТ к ИНФ (Ro Спирмена $0,756$; $p = 0,030$), а у пациентов с ВЗК – с уровнем АТ к ЦЗП (Ro Спирмена $0,486$, $p = 0,050$; $\beta = 0,839$, $p = 0,000$; $R^2 = 68,3\%$). Кроме того, выявлена корреляция уровня АТ к отдельным иФНО- α с определенными особенностями пациентов. Так, среди пациентов с РЗ, получавших ЦЗП, уровень АТ прямо коррелировал с ИМТ (Ro Спирмена $0,646$; $p = 0,032$). Также, что интересно, при наличии у пациентов с ВЗК гормонозависимости АТ к АДА у них не определялись (0,00 [0,00; 0,00] против $3,59$ [0,00; 89,80] нг/мл; $p = 0,061$).

Обсуждение

Эффективность терапии иФНО- α , согласно данным литературы, широко варьирует: от 20% для РА и АС до 45% и выше при БК и ЯК [7, 8]. Данные группы нозологий, по-видимому, существенно различаются между собой по частоте развития неэффективности терапии и иммуногенности, хотя крупные прямые сравнительные исследования на сегодняшний день до сих пор не были проведены. Лишь единичные публикации сравнивали ответ на ИНФ и его иммуногенность у пациентов с ревматическими заболеваниями и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Так, в метаанализе, опубликованном в 2013 году, было показано, что пациенты с РА значительно хуже отвечали на иФНО- α , чем пациенты с ВЗК и спондилоартритами, эффект у которых был сопоставим [9]. При этом, что интересно, иммуногенность отдельных иФНО- α оказалась более выраженной при ревматических заболеваниях, чем при ВЗК [10].

В нашей работе мы сравнили между собой эффективность лечения иФНО- α пациентов с ревматическими заболеваниями (АС и РА) и воспалительными заболеваниями кишечника (БК и ЯК), а также ее связь с концентрацией препаратов и наличием АТ к ним. Ингибиторы ФНО- α оказались неэффективны у 18% при РЗ и 33,3% пациентов при

ВЗК, АТ и низкая концентрация выявлены у 20,4 и 48,0% пациентов в группе РЗ и у 28,0 и 51,9% пациентов с ВЗК соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами, опубликованными ранее разными авторами [2, 11].

Известно, что концентрация иФНО- α менее определенных целевых значений и формирование АТ к ним ассоциированы со снижением клинического ответа. В свою очередь, на эти параметры влияют особенности пациента и основного заболевания и фармакокинетика лекарственного средства.

В нашем исследовании большая часть случаев ускользания эффекта иФНО- α в группе РЗ (77,8%) оказалась ассоциирована с формированием АТ, низкой концентрацией препарата или их сочетанием. В группе ВЗК, несмотря на большую частоту выявления низкой концентрации, особенно у женщин, неэффективность иФНО- α реже можно было объяснить субтерапевтической концентрацией препарата (лишь 66,7% случаев). Это позволяет предположить наличие других механизмов потери эффекта.

Согласно данным литературы, альтернативными путями ускользания от ответа могут быть дисрегуляция активации Т-лимфоцитов, изменение целевого патогенетического механизма, деградация иФНО- α матриксными металлопротеиназами в воспаленной слизистой оболочке кишки и многочисленные генетические факторы [12]. Кроме того, при ВЗК существует повышенная воспалительная нагрузка и наблюдаются дополнительные потери иФНО- α со стулом, что обуславливает более высокие целевые значения концентрации препаратов в сыворотке крови, принятые для этих пациентов [13, 14].

Среди наших пациентов у двух участников исследования с РЗ наблюдалось формирование АТ позже 12 месяцев от начала лечения, которое сопровождалось эффектом ускользания. При этом в группе ВЗК наличие у одного пациента положительных АТ после года лечения никак не влияло на эффект терапии. Вероятно, в данном случае сформировались так называемые транзистентные АТ, описанные именно при ВЗК, которые отличаются от персистирующих АТ, снижающих эффективность и появляющихся преимущественно (90%) на первом году лечения, тем, что они могут выделяться в течение всей длительности лечения иФНО- α и не влияют на эффективность иФНО- α [15].

У наших пациентов наблюдалась четкая корреляция между низкой концентрацией иФНО- α и наличием АТ. Одномоментное определение концентрации препарата и уровня АТ не позволяет узнать, какой фактор первичный, а какой является следствием в паре «низкая концентрация – антитела».

Эволюционно сложилось так, что по отношению к белкам с низкой концентрацией в крови иммунологическая толерантность снижена, что объясняет возможность стимулирования иммуногенности низкой концентрацией препарата в сыроворотке [16]. В свою очередь, формирование АТ к иФНО-α приводит к формированию иммунных комплексов, стимулирующих выведение препарата ретикулоэндотелиальной системой, снижая его концентрацию и эффективность [17].

Заключение

Частота эффективности иФНО-α не различалась между РЗ и ВЗК, за исключением ЦЗП, неэффективность которого наблюдалась исключительно у пациентов с ВЗК. На эффективность иФНО-α влияли различные факторы: внескелетные и внекишечные проявления, возраст при РЗ, сопутствующая терапия при ВЗК. При ВЗК, в зависимости от иФНО-α, наблюдалась более высокая или низкая концентрация препарата, чем при РЗ. На концентрацию иФНО-α влияли определенные внескелетные и внекишечные проявления, а при ВЗК, кроме того, – длительность терапии и ИМТ. У пациентов с РЗ, получавших лечение менее года, в отличие от ВЗК, выявлена достоверная связь между неэффективностью и низкой концентрацией иФНО-α. Частота формирования АТ не различалась между группами заболеваний. При длительности лечения менее года при ВЗК, в отличие от РЗ, АТ сопровождали 50 % случаев неэффективности, а при длительности терапии более года неэффективность была обусловлена антителами только в группе РЗ.

Список литературы / References

- Finckh A., Simard J. F., Gabay C., Guerne P. A. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 746–752.
- Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *Bio Drugs*. 2017; 31: 299–316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>

- Guirgis M., Favre dit Jeanfavre M., Benaim C. et al. Comparison of infliximab immunogenicity in inflammatory arthritis versus inflammatory bowel disease patients in routine clinical practice [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827–34. [10.1053/j.gastro.2017.07.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.032).
- Klotz U. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokin* 2007; 46: 645–660.
- Paul S, Marotte H, Kavanaugh A, Goupille P, Kvien TK, de Longueville M, Mulleman D, Sandborn WJ, Vande Castele N. Exposure-Response Relationship of Certolizumab Pegol and Achievement of Low Disease Activity and Remission in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Transl Sci.* 2020 Jul; 13 (4): 743–751. DOI: 10.1111/cts.12760.
- On behalf of BIOBADABRASIL et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 34, No. 5. P. 921–927.
- Qiu Y, Chen BL, Mao R, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF-alpha dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2017; 52 (5): 535–554. DOI: 10.1007/s00535-017-1324-3.
- JR Maneiro; E Salgado; JJ Gomez-Reino. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (15): 1416–1428. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7430.
- Guirgis M., Favre dit Jeanfavre M., Benaim C. et al. Comparison of infliximab immunogenicity in inflammatory arthritis versus inflammatory bowel disease patients in routine clinical practice [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
- Jung S.M. et al. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Int. Immunopharmacol.* 2014; 21 (1): 20–25.
- Scaldaferri F., Pecere S., D'Ambrosio D. et al. Emerging mechanisms of action and loss of response to infliximab in IBD: a broader picture. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access.* 2016; 5 (2): 206. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000206>
- Magro F., Rodrigues-Pinto E., Santos-Antunes J. et al. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2014; 8 (2): 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.07.005>
- Brandse J.F., van den Brink G.R., Wildenberg M.E. et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 350–355. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.016.
- Ungar B. et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014; 63 (8): 1258–1264.
- Kuriakose A., Chirmule N., Nair P. Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with posttranslational modifications. *J Immunol Res.* 2016; 1298473. DOI: 10.1155/2016/1298473.
- Wolbink G.J. et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (3): 711–715.

Статья поступила / Received 12.04.21
Получена после рецензирования / Revised 14.05.21
Принята к публикации / Accepted 15.05.21

Сведения об авторах

Нуриахметова Татьяна Юрьевна, ассистент кафедры госпитальной терапии¹.
ORCID: 0000-0002-1902-4964

Валева Ильдара Хайрулловна, д.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории¹.
ORCID: 0000-0003-3707-6511

Шевнина Яна Олеговна, врач-ревматолог консультативной поликлиники².
E-mail: janashevina1@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0497-4630

Черемина Наталья Александровна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии³. ORCID: 000-0002-5856-5050

Сухоруклова Елена Васильевна, врач-ревматолог отделения ревматологии³.
ORCID: 0000-0001-6274-4636

Сибгатуллин Тимур Булатович, зав. ревматологическим отделением медико-санитарной части⁴. ORCID: 0000-0002-8898-3165

Васильев Артем Геннадьевич, врач-ревматолог ревматологического отделения⁵. ORCID: 0000-0002-8686-6184

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., проф., проректор, зав. кафедрой госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0001-7069-2725

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», г. Симферополь

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань

⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань

Автор для переписки: Нуриахметова Татьяна Юрьевна.
E-mail: tatiananuriakhmetova@gmail.com

Для цитирования: Нуриахметова Т.Ю., Валева И.Х., Шевнина Я.О., Черемина Н.А., Сухоруклова Е.В., Сибгатуллин Т.Б., Васильев А.Г., Абдулганиева Д.И. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли – и их концентрация и иммуногенность: особенности при различных иммуноопосредованных заболеваниях. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-47-52>

About authors

Nuriakhmetova Tatiana Yu., assistant at Dept of Hospital Therapy¹.
ORCID: 0000-0002-1902-4964

Valeeva Ildara Kh., DBio Sci, senior researcher at Central Research Laboratory¹.
ORCID: 0000-0003-3707-6511

Shevnina Yana O., rheumatologist at Consultative Polyclinic².
ORCID: 0000-0003-0497-4630

Cheremina Natalia A., gastroenterologist at Dept of Gastroenterology³.
ORCID: 000-0002-5856-5050

Sukhorukova Elena V., rheumatologist at Dept of Rheumatology³.
ORCID: 0000-0001-6274-4636

Sibgatullin Timur B., head of Rheumatology Dept of Medical and Sanitary Unit⁴.
ORCID: 0000-0002-8898-3165

Vasiliev Artem G., rheumatologist at Rheumatology Dept⁵.
ORCID: 0000-0002-8686-6184

Abdulganieva Diana I., DM Sci, professor, vice-rector, head of Dept of Hospital Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7069-2725

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko, Simferopol

³Republican Clinical Hospital, Kazan

⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Medical and Sanitary Unit, Kazan

⁵City Clinical Hospital No. 7, Kazan

Corresponding author: Nuriakhmetova Tatiana Yu.
E-mail: tatiananuriakhmetova@gmail.com

For citation: Nuriakhmetova T. Yu., Valeeva I. Kh., Shevnina Ya.O., Cheremina N.A., Sukhorukova E.V., Sibgatullin T.B., Vasiliev A.G., Abdulganieva D.I. Effectiveness of tumor necrosis factor-α inhibitors and their concentration and immunogenicity: features in various immune-mediated diseases. *Medical alphabet.* 2021; (16): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-47-52>

