

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-64-70

## Особенности ответа на инфликсимаб пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анкилозирующим спондилитом

Т.Ю. Нуриахметова<sup>1</sup>, И.Х. Валеева<sup>1</sup>, Я.О. Шевнина<sup>2</sup>, А.В. Петров<sup>3</sup>, А.Х. Одинцова<sup>4</sup>, Р.З. Абдракипов<sup>4</sup>, Т.Б. Сибгатуллин<sup>5</sup>, А.Г. Васильев<sup>6</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

<sup>4</sup>ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО КФУ, Казань, Россия

<sup>6</sup>ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнить эффективность инфликсимаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и анкилозирующим спондилитом (АС) и оценить ее связь с концентрацией препарата и антител к нему.

**Материал и методы:** в проспективное наблюдательное исследование было включено 34 пациента с АС, болезнью Крона и язвенным колитом, получавших инфликсимаб в течение 7,5 [5; 21,5] мес. У всех пациентов оценивалась эффективность препарата с однократным измерением минимальной остаточной концентрации инфликсимаба и уровня антител к препарату в сыворотке крови.

**Результаты исследования:** частота клинической эффективности составила 63,6% при ВЗК и 83,3% при АС, частота формирования антител и низкой концентрации инфликсимаба — 25% и 50% при АС, 22,7% и 31,8% при ВЗК соответственно при отсутствии достоверных различий между группами. Среди пациентов с положительными антителами к инфликсимабу хороший эффект наблюдался у 2 (25%) пациентов, получавших лечение более 16 мес. В группе АС неэффективность инфликсимаба и инфузионные реакции были связаны с формированием антител (66,7%) или низкой концентрацией инфликсимаба (100%). В группе ВЗК лишь у 25% пациентов с неэффективностью выявлены антитела и их сочетание с низкой концентрацией инфликсимаба. В отличие от АС при ВЗК выявлены определенные факторы, влияющие на эффективность препарата (гормоназависимость, индекс массы тела), его концентрацию (наличие внекишечных проявлений) и уровень антител (длительность заболевания и индекс массы тела).

**Заключение:** выявленные особенности, отражающие различные механизмы ускользания от ответа и иммуногенности при различных иммуновоспалительных заболеваниях, должны быть приняты во внимание при экстраполяции данных с одной нозологии на другую и при разработке тактики ведения пациентов с недостаточным ответом на инфликсимаб.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфликсимаб, анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, минимальная остаточная концентрация, антитела к инфликсимабу.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Нуриахметова Т.Ю., Валеева И.Х., Шевнина Я.О. и др. Особенности ответа на инфликсимаб пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анкилозирующим спондилитом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(2):64–70. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-64-70.

## Specificity of treatment response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis

T.Yu. Nuriakhmetova<sup>1</sup>, I.Kh. Valeeva<sup>1</sup>, Ya.O. Shevnina<sup>2</sup>, A.V. Petrov<sup>3</sup>, A.Kh. Odintsova<sup>4</sup>, R.Z. Abdrakipov<sup>4</sup>, T.B. Sibgatullin<sup>5</sup>, A.G. Vasil'ev<sup>6</sup>, D.I. Abdulganieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup>N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russian Federation

<sup>3</sup>V.I. Vernadskiy Crimean State University, Simferopol, Russian Federation

<sup>4</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup>Kazan State University, Kazan, Russian Federation

<sup>6</sup>City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to compare the efficacy of infliximab in inflammatory bowel disease (IBD) and ankylosing spondylitis (AS) and its relationship with drug concentration and the level of antibodies against this medication.

**Patients and Methods:** this prospective observational study included 34 patients with AS, Crohn's disease, and ulcerative colitis who received infliximab for 7.5 [5; 21.5] months. Treatment efficacy was assessed in all patients by a single measurement of trough concentration of infliximab and serum antibodies (Abs) against this medication.

**Results:** infliximab was reported to be clinically effective in 63.6% of patients with IBD and 83.3% of patients with AS. Abs against infliximab were identified in 22.7% of patients with IBD and 25% of patients with AS. Low infliximab concentration was detected in 31% of patients

with IBD and 50% of patients with AS. Meanwhile, no significant differences between the groups were reported. Among patients with anti-infliximab Abs, a good treatment effect was observed in two patients (25%) who received therapy for > 16 months. In patients with AS, infliximab inefficacy and infusion reactions were accounted for by the generation of Abs (66.7%) or low infliximab concentration (100%). Among patients with IBD, Abs and low infliximab concentration were identified only in 25% patients in whom infliximab was ineffective. In contrast to AS, certain factors affecting drug efficacy (i.e., hormone dependence and body mass index), its concentration (i.e., extraintestinal manifestation), and Ab levels (i.e., disease duration and body mass index) were identified in IBD.

**Conclusions:** features identified that represent various mechanisms of immune escape and immunogenicity in inflammatory immune-mediated disorders should be considered when extrapolating the data between disorders and developing management strategy for inadequate treatment response to infliximab.

**KEYWORDS:** infliximab, ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, trough concentration, antibodies against infliximab.

**FOR CITATION:** Nuriakhmetova T.Yu., Valeeva I.Kh., Shevnina Ya.O. et al. Specificity of treatment response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(2):64–70. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-64-70.

## ВВЕДЕНИЕ

Для лечения иммуноопосредованных заболеваний, таких как анкилозирующий спондилит (АС), ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), не поддающихся контролю с помощью базисной противовоспалительной терапии, рекомендованы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1, 2]. Существенную часть из них представляют ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ): инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб для лечения РА, АС, БК и ЯК, кроме того, цертолизумаба пэгол для лечения РА, АС и БК, голимумаб и этанерцепт для лечения РА и АС [1]. Эти препараты существенно изменили возможности лечения аутоиммунных заболеваний и позволили активно влиять на их течение и исходы. Однако, несмотря на произведенный «переворот» в лечении иммуноопосредованных заболеваний, существуют определенные ограничения в применении иФНО- $\alpha$  и связанные с этим спорные вопросы. Около 10–30% пациентов с самого начала лечения не отвечают на терапию иФНО- $\alpha$ , а у 60% первично ответивших пациентов с течением времени препараты теряют эффективность, и для поддержания клинического ответа требуется либо повышение дозы самого препарата или синтетических базисных препаратов, либо переключение на препараты альтернативных групп [3].

Известно, что особенности основного иммуновоспалительного заболевания могут влиять на эффективность, фармакокинетику и иммуногенность препарата, последняя является одним из важных предикторов ускользания от иФНО- $\alpha$  [4]. Так, C. Passot et al. [5] показали, что объемное распределение и клиренс ИНФ выше при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), чем при АС, авторы это связывали с мишень-опосредованным распределением препарата и потерей ИНФ со стулом. Согласно данным M. Guirgis et al. [6] антитела к ИНФ формировались чаще при РА и АС, чем при ВЗК.

В качестве одного из путей преодоления неэффективности иФНО- $\alpha$  в настоящее время рассматривается так называемый терапевтический лекарственный мониторинг, подразумевающий контроль концентрации препарата и антител к нему с дальнейшей коррекцией дозировки иФНО- $\alpha$  или переходом на другой класс биологических агентов при необходимости. Для этой тактики необходимо определить пороговые значения концентрации препарата и антител при определенных нозологиях, однако абсолютное большинство таких исследований было проведено только на пациентах с ВЗК. Пока достоверно неизвестно, можем ли мы результаты этих исследований экстраполировать на пациентов с ревматическими заболеваниями. Результаты единичных

исследований по изучению различий эффективности и иммуногенности иФНО- $\alpha$  между нозологиями и их группами значительно варьируют и не позволяют сделать однозначный вывод [4, 6]. В связи с этим представляется актуальным исследование этих особенностей с прямым сравнением нозологий из разных групп между собой.

**Цель исследования:** сравнить эффективность ИНФ у пациентов с ВЗК и АС, а также оценить связь ответа на препарат с его концентрацией в сыворотке крови и уровнем антител к нему.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное наблюдательное исследование было проведено в 2016–2020 гг. на базе отделений ревматологии и гастроэнтерологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», ГАУЗ «ГКБ № 7», медсанчасти ФГАОУ ВО КФУ и ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко».

В исследование включали пациентов с верифицированными диагнозами АС, БК и ЯК, получавших ИНФ в течение 7,5 [5; 21,5] мес. У всех пациентов оценивалась эффективность препарата (в течение 6 мес. до включения в исследование и проспективно в течение 12 мес.) с однократным измерением минимальной остаточной концентрации ИНФ и уровня антител к препарату в сыворотке крови, забранной в день включения в исследование непосредственно перед плановым введением ИНФ.

Оценку активности заболевания проводили при помощи соответствующих международных индексов активности для каждого заболевания: для АС — BASDAI (Bath AS Disease Activity Index — Басовский индекс активности АС) и ASDAS-СПБ (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, для БК — CDAI (Crohn's disease activity index — индекс активности болезни Крона Беста), для ЯК — критерии Truelove — Witts. Ответ на терапию ИНФ оценивали по критериям ASAS (ASAS 40, Assessment of SpondyloArthritis International Society — Международное общество по изучению спондилоартритов) у пациентов с АС, по снижению CDAI на  $\geq 100$  баллов у пациентов с БК, по индексу Мейю у пациентов с ЯК.

Концентрацию ИНФ и антител к нему определяли в сыворотке крови, забранной непосредственно перед введением препарата, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием готовых коммерческих наборов SHIKARI Q-INFLIXI и Q-ATI (Matriks Biotek, Турция). Все процедуры анализа проводили в соответствии с инструкцией. Пациен-

та считали позитивным на антитела к ИНФ, если при проведении ИФА уровень антител к ИНФ в разведенном в 10 раз образце сыворотки крови был более 770 нг/мл (оптическая плотность более 0,213). Концентрация ИНФ, считающаяся низкой, была установлена в соответствии с данными литературы на уровне 0,5 мкг/мл [7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (Statsoft Inc., США). Для сравнения групп по количественным признакам с нормальным распределением применяли параметрический метод с вычислением t-критерия Стьюдента для независимых групп (предположение равенства дисперсий в группах). При отличии распределения от нормального достоверность межгрупповых различий определяли по U-критерию Манна — Уитни. Различия частот выявляли по критерию  $\chi^2$ . Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью логистической регрессии. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент непараметрической (ранговой) корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 34 пациента, получавших ИНФ: 12 (35,2%) человек с АС, 11 (32,4%) — с БК, 11 (32,4%) — с ЯК. Средний возраст пациентов составил  $35,8 \pm 9,9$  года, средняя продолжительность симптомов —  $11,1 \pm 7,6$  года. Три (8,8%) пациента ранее получали другие ГИБП (табл. 1). Клиническая эффективность ИНФ за 18-месячный период составила 83,3% при АС, 72,7% при БК и 54,5% при ЯК. Неэффективность ИНФ

констатировали у 10 (29,4%) пациентов: у 2 пациентов с ВЗК — первичная, в остальных случаях ( $n=2$  в группе АС и  $n=6$  в группе ВЗК) — вторичная. В группах ВЗК и АС частота развития неэффективности составила 36,4% и 16,7% соответственно, достоверные различия между группами нозологий не выявлены. Инфузионные реакции встречались в 1 случае при каждой нозологии.

У пациентов с ВЗК, в отличие от АС, неэффективность иФНО- $\alpha$  и развитие инфузионных реакций на ИНФ были ассоциированы с увеличением индекса массы тела (ИМТ) ( $24,1 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с неэффективностью против  $19,8 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с хорошим ответом на лечение,  $p=0,038$ , t-критерий 2,226;  $29,1 [25,6; 32,6]$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с инфузионными реакциями против  $21,0 [17,6; 23,3]$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов без инфузионных реакций,  $p=0,038$ , тест Манна — Уитни). Кроме того, у пациентов с ВЗК при наличии гормонозависимости чаще наблюдалась неэффективность ИНФ (ОШ 12,6, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,186–133,892,  $p=0,031$ ).

Только 2 (4,5%) участника исследования курили, при этом у обоих наблюдалось отсутствие ответа на ИНФ, но статистическая значимость различий не была достигнута.

В дальнейшем нами был проведен анализ концентрации ИНФ и антител к нему в сыворотке крови пациентов. Концентрация ИНФ у пациентов с АС составила  $0,53 [0,22; 2,98]$  мкг/мл, у пациентов с ВЗК —  $1,26 [0,36; 3,76]$  мкг/мл. Уровень антител к ИНФ у пациентов с АС составил  $29,61 [0,00; 777,42]$  нг/мл, у пациентов с ВЗК —  $0,00 [0,0; 225,58]$  нг/мл.

Низкая концентрация ИНФ в крови (менее 0,5 мкг/мл) была зарегистрирована у 13 (38,2%) пациентов ( $n=6$  в группе АС и  $n=7$  в группе ВЗК) (табл. 2), из них у 10 (76,9%)

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Характеристика / Parameter	АС / ankylosing spondylitis (n=12)	БК / Crohn's disease (n=11)	ЯК / Ulcerative colitis (n=11)	
Женщины / Female	3 (25%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)	
Возраст, лет / Age, years	$39,8 \pm 11,4$	$32,1 \pm 8,8$	$36,0 \pm 8,6$	
Продолжительность симптомов, лет Symptom duration, years	$18,4 \pm 8,7$	$8,1 \pm 4,5$	$8,5 \pm 5,5$	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	$25,8 \pm 6,1$	$20,6 \pm 4,5$	$22,9 \pm 5,0$	
Активность Activity	Низкая / Low 3 (25%)	Легкая / Mild 1 (9,1%)	Легкая атака / Mild attack 4 (36,4%)	
	Умеренная / Moderate 5 (41,7%)	Умеренная / Moderate 8 (72,7%)	Среднетяжелая атака Moderate attack 5 (45,5%)	
	Высокая / High 3 (25%)	Сильная / Severe 1 (9,1%)	Тяжелая атака / Severe attack 2 (18,2%)	
	Очень высокая / Vary High 1 (8,3%)	-	-	
Внескелетные/внекишечные проявления Extraskeletal/extraintestinal manifestations	5 (41,7%)	7 (63,6%)	5 (45,5%)	
Сопутствующая терапия / Co-treatment	6-меркаптопурин / 6-mercaptopurine	2 (16,7%)	10 (90,9%)	8 (81,8%)
	Сульфасалазин / sulfasalazine	-	4 (36,4%)	1 (9,1%)
	Азатиоприн / azathioprine	-	2 (18,2%)	4 (36,4%)
	Метотрексат / methotrexate	2 (16,7%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)
Коморбидность / Comorbidities	7 (58,3%)	9 (81,8%)	10 (90,9%)	
Предшествующая терапия другими иФНО- $\alpha$ Prior treatment with other TNF- $\alpha$ inhibitors	1 (8,3%)	1 (9,1%)	-	



**Таблица 2.** Концентрация ИНФ (мкг/мл) в зависимости от уровня антител к ИНФ у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями

**Table 2.** Concentration of infliximab (µg/ml) depending on the levels of anti-infliximab Abs in patients with inflammatory immune-mediated disorders

Показатель Parameter	Антитела- (0,00 [0; 16,21] нг/мл) Abs- (0,00 [0; 16,21] ng/ml)	Антитела+ (1214 [803; 1886,3] нг/мл) Abs+ (1214 [803; 1886,3] ng/ml)
Концентрация ИНФ Infliximab concentration	1,66 [0,48; 4,18] n=26	0,21 [0,14; 0,73]* n=8
Низкая концентрация ИНФ Low infliximab concentration	0,36 [0,32; 0,48] n=7	0,16 [0,14; 0,24]** n=6
Терапевтическая концен- трация ИНФ / Therapeutic concentration of infliximab	3,26 [1,46; 4,99] n=19	1,21 [1,06; 1,36] n=2

\*p=0,001, \*\*p=0,032.

пациентов (n=4 с АС и n=6 с ВЗК) сохранялась эффективность препарата. Положительный анализ на антитела к ИНФ обнаружен у 8 (23,5%) пациентов (см. табл. 2): у 6 (46,1%) пациентов (n=3 с АС и n=3 с ВЗК) с низкой и у 2 (10,5%) пациентов с ВЗК с терапевтической концентрацией ИНФ. Уровень антител к ИНФ обратно коррелировал с концентрацией препарата в крови (r-Спирмена -0,747 (p=0,005) при АС и r-Спирмена -0,498 (p=0,018) при ВЗК).

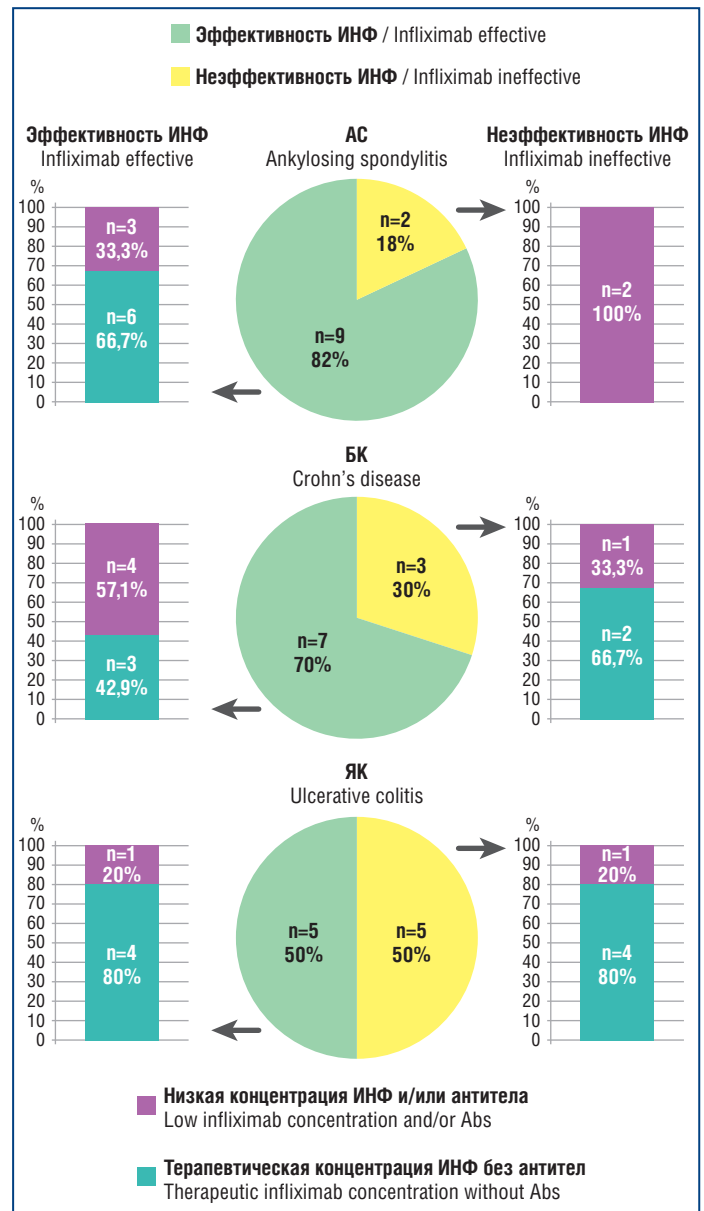
Среди пациентов, не ответивших на ИНФ, низкая концентрация препарата была выявлена у 3 (30%) пациентов (n=2 с АС и n=1 с ЯК), терапевтическая концентрация — у 7 (70%) пациентов, причем только в группе ВЗК (ОШ 8,00, 95% ДИ 1,279–50,04, p=0,067). В отличие от пациентов с ВЗК, среди пациентов с АС во всех случаях неэффективности зарегистрирована низкая концентрация препарата (0,31 [0,14; 0,48] мкг/мл против 1,72 [0,92; 4,65] мкг/мл у пациентов с хорошим эффектом ИНФ, p=0,018, тест Манна — Уитни).

Среди пациентов с неэффективностью ИНФ у 3 (30%), по одному с каждой нозологией, определялись положительные антитела. Все пациенты с неэффективностью ИНФ, терапевтической концентрацией и без антител (n=6, 60%) относились к группе ВЗК (рис. 1), и у всех была отмечена гормонозависимость ( $\chi^2=6,122$ , p=0,028).

Необходимо отметить, что у всех пациентов с инфузионными реакциями (n=3) также были выявлены положительные антитела (p=0,009). Кроме того, у 2 пациентов (оба входили в группу ВЗК и получали лечение ИНФ в течение 16 мес.) при наличии антител и с низкой концентрацией препарата сохранялась клиническая эффективность.

При ВЗК выявлена прямая зависимость между концентрацией ИНФ и длительностью терапии ГИБП (r-Спирмена 0,487, p=0,034). При АС, напротив, эта зависимость обратная (r-Спирмена -0,733, p=0,025). Наличие внескелетных проявлений при АС не влияло на концентрацию ИНФ, при ВЗК из всех внекишечных проявлений только сакроилеит сопровождался более низкой концентрацией ИНФ в сыворотке (0,42 [0,33; 0,5] мкг/мл против 1,6 [1,06; 4,18] мкг/мл, p=0,05, тест Манна — Уитни).

Все пациенты с ВЗК и положительными антителами к ИНФ принимали сопутствующую терапию (6-меркаптопурин, сульфасалазин и азатиоприн), все пациенты с АС на-



**Рис. 1.** Распределение пациентов с эффективностью и неэффективностью ИНФ (за исключением пациентов с инфузионными реакциями) в зависимости от наличия антител и концентрации ИНФ

**Fig. 1.** Distribution of patients with infliximab efficacy and inefficacy (excepting patients with infusion reactions) depending on the presence of Abs and infliximab concentration

ходились на постоянной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Достоверной связи между принимаемой сопутствующей терапией с формированием антител не обнаружено, при этом ни у одного из 2 пациентов, принимавших метотрексат, антитела не выявлены. Более высокий уровень антител наблюдался при применении пациентами из всех групп низких доз ИНФ (200 мг), однако статистически значимое различие определялось лишь среди пациентов с ЯК (885,9 [42,01; 1079,19] нг/мл против 0,00 [0,00; 19,27] нг/мл у тех, кто принимал ИНФ в дозе 300 мг и выше, p=0,008, тест Манна — Уитни).

В отличие от пациентов с АС у пациентов с ВЗК выявлена умеренная положительная корреляционная связь между длительностью заболевания на момент начала терапии ГИБП

и уровнем антител к ИНФ (г-Спирмена 0,536,  $p=0,018$ ), положительные антитела достоверно чаще выявлялись при большей длительности заболевания ( $10,5\pm 3,78$  года против  $5,43\pm 4,11$  года,  $p=0,038$ ,  $t$ -критерий 2,236). Кроме того, среди пациентов с БК уровень антител к ИНФ прямо коррелировал с ИМТ (г-Спирмена 0,737,  $p=0,015$ ).

У женщин отмечалась более высокая концентрация ИНФ, чем у мужчин (2,42 [0,69; 5,7] мкг/мл против 1,13 [0,3; 1,73] мкг/мл,  $p=0,05$ , тест Манна — Уитни). При этом у мужчин наблюдалась более высокая концентрация антител к ИНФ, чем у женщин (21,46 [0,0; 1146,57] нг/мл против 0,00 [0,0; 25,89] нг/мл,  $p=0,045$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, эффективность и, следовательно, выживаемость терапии иФНО- $\alpha$  широко варьирует — от 21% при РА и АС до 45% и выше при БК [8, 9]. Согласно С. Тахонера et al. [10] при ЯК интенсификация терапии в пациенто-месяц требуется чаще и раньше, чем при БК.

В настоящее время у части пациентов наблюдается перекрест иммуноопосредованных заболеваний — внескелетные проявления при АС и внекишечные при ВЗК. Лишь в единичных работах сравнивали ответ на ИНФ и его иммуногенность у пациентов с ревматическими заболеваниями и ВЗК. Так, метаанализ 2013 г. показал, что пациенты с ВЗК и спондилоартритами одинаково хорошо отвечали на иФНО- $\alpha$ , в отличие от пациентов с РА [11]. Частота формирования антител к ИНФ оказалась выше при РА и АС, чем при ВЗК [6].

В нашей работе мы сравнили концентрацию ИНФ и антител к нему, а также их связь с эффективностью лечения у пациентов с АС и ВЗК (БК и ЯК). Частота клинической неэффективности, наблюдаемая в нашем исследовании, составляла 36,4% при ВЗК и 16,7% при АС, а частота формирования антител и низкой концентрации ИНФ — 25% и 50% при АС и 22,7% и 31,8% при ВЗК соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами, опубликованными ранее разными авторами [4, 6, 12].

Согласно исследованиям низкая концентрация ИНФ и наличие антител к нему являются предикторами развития у пациентов реакций гиперчувствительности, снижения клинического ответа и необходимости замены препарата [13]. В свою очередь, на концентрацию препарата и иммуногенность влияют особенности пациента и течения заболевания, а также фармакокинетика препарата, включая ускоренный распад и выведение либо инактивацию вырабатываемых антител. В нашем исследовании у всех пациентов с АС неэффективность ИНФ и инфузионные реакции были связаны с формированием антител, низкой концентрацией ИНФ или их сочетанием. Напротив, у большей части пациентов с ВЗК (60%) неэффективность наблюдалась при терапевтической концентрации ИНФ и при отсутствии антител и, очевидно, была связана с другими факторами. Известно, что низкий уровень альбумина, характерный для ВЗК, является предиктором неэффективности иФНО- $\alpha$  при ВЗК, при этом он не влияет на концентрацию препарата и антител [14]. В качестве альтернативных путей ускользания от ответа рассматривают изменение таргетного патогенетического механизма или дисрегуляцию активации Т-лимфоцитов, а также деградацию иФНО- $\alpha$  матриксными металлопротеиназами в воспаленной слизистой оболочке кишки и генетические факторы [15]. В отличие от АС и других ревматических заболеваний, при ВЗК существует повышенная воспалительная

нагрузка и дополнительные потери ИНФ со стулом [16, 17]. В нашем исследовании у 71,4% пациентов с ВЗК с «необъяснимой» неэффективностью концентрация ИНФ была хоть и выше принятой границы низкой концентрации, но не достигала уровня 3 мкг/мл. В некоторых исследованиях с участием пациентов с ВЗК в качестве рекомендуемой минимальной остаточной концентрации ИНФ, ассоциированной с наилучшим ответом, рассматривался уровень 3 мкг/мл [18]. Таким образом, можно предположить, что для пациентов с ВЗК за пограничный уровень следует брать более высокую концентрацию ИНФ, чем при АС и РА.

Среди наших пациентов с антителами к ИНФ у 2 участников исследования наблюдался хороший эффект ИНФ, при этом на момент исследования длительность лечения ИНФ у обоих пациентов составила более 16 мес. Вероятно, у них сформировались так называемые транзистные антитела, которые могут выделяться в течение всей длительности лечения и не влияют на эффективность ИНФ, в отличие от персистирующих антител, снижающих эффективность и образующихся преимущественно (90%) на первом году лечения [19].

Режим лечения влияет на вероятность развития иммуногенности ИНФ. В нашем исследовании у пациентов с ЯК, получавших ИНФ в низкой дозе, чаще выявлялись антитела. Сложно сказать, что в нашем исследовании является причиной, а что следствием в паре «низкая концентрация — антитела». Низкое содержание препарата в сыворотке может стимулировать иммуногенность. Эволюционно сложилось так, что в отношении белков с низкой концентрацией в крови иммунологическая толерантность снижена [20]. Т- и В-клетки, специфичные к таким белкам, могут не полностью элиминироваться на ранних стадиях развития, ввиду чего при каких-либо сильных воздействиях развивается иммунный ответ [21]. В свою очередь, выработка антител к ИНФ приводит к формированию иммунных комплексов, стимулирующих выведение препарата ретикулоэндотелиальной системой, снижая его концентрацию и эффективность [22]. Что интересно, наши результаты показывают более сильную корреляцию уровня антител и концентрации ИНФ при АС, чем при ВЗК. Возможно, это обусловлено наличием других механизмов иммуногенности при ВЗК, что требует дальнейших исследований.

Наши данные показывают, что ИМТ является важным фактором, влияющим на эффективность ИНФ, развитие инфузионных реакций и формирование антител к нему у пациентов с ВЗК, но не с АС. Опубликованные ранее работы подтверждают эти результаты, а также представляют ИМТ как фактор, негативно влияющий на эффективность иФНО- $\alpha$ , в т. ч. и при АС и РА [23]. Основная роль при этом отдается лептину, который усиливает пролиферацию и активацию циркулирующих Т-лимфоцитов за счет синтеза ИЛ-2 и, соответственно, уменьшает эффективность ИНФ [24].

К ограничениям нашего исследования следует отнести небольшую выборку пациентов, получавших ИНФ, и однократное исследование концентрации ИНФ и уровня антител. Кроме того, поскольку мы применяли метод твердофазного ИФА, есть риск неточной оценки уровня антител при высокой концентрации препарата за счет так называемой интерференции с биологическим агентом. Для снижения такого риска забор крови осуществлялся непосредственно перед следующим введением ИНФ, когда достигалась минимальная остаточная концентрация лекарственного средства. Стандартизированное применение

одного метода у пациентов с АС и ВЗК для определения концентрации ИНФ и уровня антител к нему следует отнести к сильным сторонам исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Между пациентами с АС и пациентами с ВЗК имеются определенные различия в эффективности и иммуногенности ИНФ. У пациентов с АС неэффективность ИНФ и инфузионные реакции обусловлены формированием антител, низкой остаточной концентрацией препарата или их сочетанием. У пациентов с ВЗК неэффективность наблюдалась преимущественно при терапевтической концентрации ИНФ и при отсутствии антител и, очевидно, была обусловлена другими механизмами. Кроме того, в отличие от АС, при ВЗК у пациентов выявлены определенные факторы, влияющие на эффективность препарата (гормоназависимость, ИМТ), его концентрацию (наличие внекишечных проявлений) и уровень антител (длительность заболевания и ИМТ). Также определено разнонаправленное влияние длительности терапии на концентрацию ИНФ: при большей длительности терапии при ВЗК она увеличивалась, при АС — снижалась. Выявленные особенности, отражающие различные механизмы ускользания от ответа и иммуногенности при различных иммуновоспалительных заболеваниях, должны быть приняты во внимание при экстраполяции данных с одной нозологии на другую и при разработке тактики ведения пациентов с недостаточным ответом на ИНФ.

## Литература/References

- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:1–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- 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. DOI: 10.1136/ard.2005.045062.
- Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs.* 2017;31:299–316. DOI: 10.1007/s40259-017-0231-8.
- Passot C., Mulleman D., Bejan-Angoulvant T. et al. The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics. *MAbs.* 2016;8(7):1407–1416. DOI: 10.1080/19420862.2016.1216741
- 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).
- Steenholdt C., Bendtzen K., Brynkvog J. et al. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(3):310–318. DOI: 10.3109/00365521.2010.536254.
- Fafá B.P., Louzada-Junior P., Titton D.C. et al.; BIOBADABRASIL. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):921–927. DOI: 10.1007/s10067-015-2929-7.
- Qiu Y., Chen B.L., Mao R. et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNFalpha dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2017;52(5):535–554. DOI: 10.1007/s00535-017-1324-3.
- Taxonera C., Olivares D., Mendoza J.L. et al. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):9170–9177.
- Maneiro J.R., Salgado E., Gomez-Reino J.J. 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.
- Jung S.M., Hyun-Sook Kim H.-S., Kim H.-R. 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. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.04.006.
- Thomas S.S., Borazan N., Barroso N. et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2015;29(4):241–258. DOI: 10.1007/s40259-015-0134-5.
- Gonzalez-Lopez J., Llamas C., Giraldez-Montero J.M. et al. Influence of initial albumin levels on infliximab and adalimumab trough levels in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2018;12(Suppl. 1):S248–S249. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.420.
- 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. DOI: 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. *J Crohns Colitis.* 2014;8(2):129–136. DOI: 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.
- Vande Castele N., Ferrante M., Van Assche G. et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320–1329.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
- Ungar B., Chowes Y., Yavzori M. et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014;63(8):1258–1264. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305259.
- Kuriakose A., Chirmule N., Nair P. Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with posttranslational modifications. *J Immunol Res.* 2016;2016:1298473. DOI: 10.1155/2016/1298473.
- Singh, S.K. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm. Sci.* 2011;100:354–387. DOI: 10.1002/jps.22276.
- Wolbink G.J., Vis M., Lems W. et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):711–715. DOI: 10.1002/art.21671.
- Brown P., Clark T., Dowson G. et al. Relationship of body mass index to clinical outcomes after infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(10):1144–1150. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw079.
- Shin J.L., Park S.J., Kim J.H. A possible role of leptin-associated increase in soluble interleukin-2 receptor diminishing a clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: comment on the article by Klaasen et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2833–2834. DOI: 10.1002/art.30462.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Нуриахметова Татьяна Юрьевна** — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-1902-4964.

**Валева Ильдрия Хайрулловна** — д.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-3707-6511.

**Шевнина Яна Олеговна** — врач-ревматолог консультативной поликлиники ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко»; 295017, Россия, г. Симферополь, ул. Киевская, д. 69; ORCID iD 0000-0003-0497-4630.

**Петров Андрей Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295007, Россия, г. Симферополь, просп. Академика Вернадского, д. 4; ORCID iD 0000-0002-6398-2545.

**Одинцова Альфия Харисовна** — к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138; ORCID iD 0000-0002-7148-8862.

**Абдракипов Рифкат Завятович** — заведующий отделением ревматологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д.138; ORCID iD 0000-0003-1140-3238.

**Сибгатуллин Тимур Булатович** — заведующий ревматологическим отделением ФГАОУ ВО КФУ; 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18; ORCID iD 0000-0002-8898-3165.



**Васильев Артем Геннадьевич** — врач-ревматолог ревматологического отделения ГАУЗ «ГКБ № 7»; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54.

**Абдуганиева Диана Ильдаровна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

**Контактная информация:** Нуриахметова Татьяна Юрьевна, e-mail: tatiananuriakhmetova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.01.2021, поступила после рецензирования 08.02.2021, принята в печать 05.03.2021.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tat'yana Yu. Nuriakhmetova** — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1902-4964.

**Ildariya Kh. Valeeva** — *Doct. of Sci. (Biol.)*, senior researcher of the Central Research Laboratory, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3707-6511.

**Yana O. Shevnina** — rheumatologist of the Consultative Outpatient Department, N.A. Semashko Republican Clinical Hospital; 69, Kievskaya str., Simferopol, 295017, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0497-4630.

**Andrey V. Petrov** — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of S.I. Georgievskiy Medical Academy of V.I. Vernadskiy Crimean State University; 4, Academician Vernadskiy av., Simferopol, 295007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6398-2545.

**Al'fiya Kh. Odintsova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7148-8862.

**Rifkat Z. Abdrakipov** — Head of Department of Rheumatology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1140-3238.

**Timur B. Sibgatullin** — Head of Rheumatological Department, Kazan State University; 18, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8898-3165.

**Artem G. Vasil'ev** — rheumatologist of Rheumatological Department, City Clinical Hospital No. 7; 54, Marshal Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation.

**Diana I. Abdulganieva** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

**Contact information:** Tat'yana Yu. Nuriakhmetova, e-mail: tatiananuriakhmetova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.01.2021, revised 08.02.2021, accepted 05.03.2021.

## Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием

20-21 мая 2021 года

Гостиница Рэдиссон Славянская  
г. Москва, пл. Европы, 2

Регистрация на сайте [geriatrics-conf.ru](http://geriatrics-conf.ru)