

# Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на иммуногенность

Нуриахметова Т.Ю.<sup>1</sup>, Валеева И.Х.<sup>1</sup>, Шевнина Я.О.<sup>2</sup>, Петров А.В.<sup>3</sup>, Черемина Н.А.<sup>4</sup>, Сухорукова Е.В.<sup>4</sup>, Васильев А.Г.<sup>5</sup>, Абдулганиева Д.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь;

<sup>4</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань;

<sup>5</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань

<sup>1</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>2</sup>295017, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69;

<sup>3</sup>295007, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; <sup>4</sup>Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138; <sup>5</sup>Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

В клинической практике отмечены различия в эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) при разных нозологиях. Цель исследования — оценить эффективность иФНО $\alpha$  у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями и ее связь с иммуногенностью этих препаратов.

**Материал и методы.** В исследование включено 70 пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и 53 с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб или цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Проводились оценка активности заболевания и ответа на терапию, а также измерение минимальной остаточной концентрации иФНО $\alpha$  и уровня антител к ним.

**Результаты и обсуждение.** У 60 (85,7%) пациентов с РЗ и у 35 (66,0%) с ВЗК сохранялась эффективность терапии (отношение шансов, ОШ 1,3;  $p=0,01$ ). При РЗ бессобытийная выживаемость терапии наблюдалась чаще и была более продолжительной, чем при ВЗК ( $p<0,01$ ). Частота случаев неэффективности при ВЗК оказалась в 3,13 раза выше, чем при РЗ ( $p<0,01$ ). В отличие от ВЗК, при РЗ низкая концентрация иФНО $\alpha$  у не ответивших на терапию пациентов встречалась чаще, чем у ответивших на лечение (соответственно в 80 и 40% случаев; ОШ 6,0;  $p<0,05$ ). У 75% пациентов с неэффективностью терапии ИНФ и ЦЗП в группе РЗ и у 14,3% в группе ВЗК обнаружены антитела к иФНО $\alpha$  (ОШ 0,06;  $p<0,05$ ).

**Заключение.** У пациентов с РЗ эффект иФНО $\alpha$  сохранялся чаще и дольше, чем у больных с ВЗК. При анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите неэффективность иФНО $\alpha$  была связана в большинстве случаев с формированием антител к этим препаратам или с их низкой концентрацией, в то время как при ВЗК — лишь в половине случаев.

**Ключевые слова:** эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; воспалительные заболевания кишечника; ревматические заболевания; иммуногенность.

**Контакты:** Татьяна Юрьевна Нуриахметова; [tatiananuriakhmetova@gmail.com](mailto:tatiananuriakhmetova@gmail.com)

**Для ссылки:** Нуриахметова ТЮ, Валеева ИХ, Шевнина ЯО, Петров АВ, Черемина НА, Сухорукова ЕВ, Васильев АГ, Абдулганиева ДИ. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2023;17(4):35–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-35-41

## *Efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$ inhibitors in the treatment of various immunoinflammatory diseases: focus on immunogenicity*

*Nuriahmetova T.Yu.<sup>1</sup>, Valeeva I.Kh.<sup>1</sup>, Shevnina Y.O.<sup>2</sup>, Petrov A.V.<sup>3</sup>, Cheremina N.A.<sup>4</sup>, Sukhorukova E.V.<sup>4</sup>, Vasiliev A.G.<sup>5</sup>, Abdulganieva D.I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>2</sup>N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol; <sup>3</sup>V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; <sup>4</sup>Republican Clinical Hospital Ministry of Health of Tatarstan, Kazan; <sup>5</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan

<sup>1</sup>49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; <sup>2</sup>69, Kievskaya Street, Simferopol 295017, Republic of Crimea;

<sup>3</sup>4, Akademik Vernadsky Prospect, Simferopol 295007, Republic of Crimea; <sup>4</sup>138, Orenburgsky Trakt Street, Kazan 420064, Russia; <sup>5</sup>54, Marshal Chuikov Street, Kazan 420103, Russia

*In clinical practice, differences in the efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors (iTNF- $\alpha$ ) have been observed in different diseases.*

**Objective:** to evaluate the efficacy of iTNF- $\alpha$  in patients with immune-mediated diseases and its relation to the immunogenicity of these drugs.

**Material and methods.** The study included 70 patients with rheumatic diseases (RD) and 53 with inflammatory bowel disease (IBD) treated with infliximab (IFN), adalimumab, or certolizumab pegol (CZP). Disease activity and response to therapy were evaluated, as well as measurement of the minimal residual concentration of iTNF- $\alpha$  and the level of anti-drug antibodies.

**Results and discussion.** Therapy efficacy was maintained in 60 (85.7%) patients with RD and 35 (66.0%) with IBD (odds ratio, OR 1.3;  $p=0.01$ ). Event-free survival of therapy was observed more frequently in RD and was longer than in IBD ( $p<0.01$ ). The incidence of treatment failure was 3.13 times higher in IBD than in RD ( $p<0.01$ ). In contrast to IBD, low TNF- $\alpha$  levels were more common in RD patients who did not respond to treatment than in those who did (80% and 40%, respectively; OR 6.0;  $p<0.05$ ). Anti-TNF- $\alpha$  antibodies were detected in 75% of patients with ineffective treatment with IFN and CZP in the RD group and in 14.3% in the IBD group (OR 0.06;  $p<0.05$ ).

**Conclusion.** In patients with RD, the effect of iTNF- $\alpha$  lasted more frequently and longer than in patients with IBD. In ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, the ineffectiveness of iTNF- $\alpha$  was associated with the formation of anti-drug antibodies or their low concentration in most cases, but in IBD only in half of the cases.

**Keywords:** efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors; inflammatory bowel disease; rheumatic diseases; immunogenicity.

**Contact:** Tatyana Yurievna Nuriahmetova; [tatiananuriakhmetova@gmail.com](mailto:tatiananuriakhmetova@gmail.com)

**For reference:** Nuriahmetova TYu, Valeeva IKh, Shevnina YO, Petrov AV, Cheremina NA, Sukhorukova EV, Vasiliev AG, Abdulganieva DI. Efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of various immunoinflammatory diseases: focus on immunogenicity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):35–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-35-41

Понятие «иммуновоспалительные заболевания» (ИВЗ), появившееся сравнительно недавно, объединяет предположительно не связанные патологические состояния, имеющие общие воспалительные механизмы развития, которые активируются в результате дисрегуляции нормального иммунного ответа и нарушения иммунологической толерантности к собственным тканям организма, что приводит к развитию воспаления и необратимым органным повреждениям [1]. ИВЗ, распространенность которых составляет 3–5%, являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем внутренних болезней, особенно в связи с возможным ростом заболеваемости в период пандемии COVID-19 [2].

Такие разнообразные, отличающиеся друг от друга ИВЗ, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и воспалительные артриты, объединяет длительное хроническое течение, часто с началом в раннем возрасте, существенное прогрессирование в течение жизни и нарушение функции пораженных органов, а также необходимость тщательного подбора препаратов для купирования обострения и поддержания ремиссии. Несмотря на различия в патогенезе и клинической картине, при этих ИВЗ большую роль играют генетическая предрасположенность в сочетании с триггерами окружающей среды, а также ключевой цитокин – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [3]. Поэтому обе группы ИВЗ отвечают на терапию ингибиторами ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ). Эти препараты, включая инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), голимумаб, этанерцепт (ЭТЦ), являются препаратами первой линии терапии и воспалительных артритов, и ВЗК, при которых их эффективность достигает 70–80% [4, 5]. Выживаемость терапии иФНО $\alpha$  к концу первого года лечения у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и ВЗК составляет 70–75% и 65–70% соответственно и снижается по мере продолжения лечения [6, 7]. Среди причин неэффективности рассматривают преобладание других воспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, особенности фармакокинетики, различия в механизме действия или проникновении в ткани иФНО $\alpha$ , а также особенности течения заболевания, недостаточное количество активного препарата и иммуногенность, т. е. способность этих препаратов вызывать формирование антител (АТ), ко-

торые связываются с активным центром моноклональных АТ и снижают их эффективность [8].

Хотя ФНО $\alpha$  – один из наиболее важных общих цитокинов в патогенезе ИВЗ, специфические сигнальные пути, а соответственно, и ответ на иФНО $\alpha$  при отдельных ИВЗ различаются, что отмечено в клинической практике. Изучение этих особенностей позволит улучшить тактику ведения пациентов с ВЗК и воспалительными артритами.

**Цель исследования** – оценить эффективность иФНО $\alpha$  у пациентов с ИВЗ и ее связь с иммуногенностью и концентрацией иФНО $\alpha$ .

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты с верифицированными диагнозами анкилозирующего спондилита – АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г.), ревматоидного артрита – РА (в соответствии с классификационными критериями РА (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, ACR/EULAR 2010 г.), болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК; в соответствии с действующими клиническими рекомендациями), которые получали в двух медицинских центрах терапию одним из трех иФНО $\alpha$ : ИНФ, АДА либо ЦЗП. Пациентам с РЗ ( $n=11$ ) и ВЗК ( $n=14$ ) при включении в исследование проводилась терапия иФНО $\alpha$  менее 3 мес (в среднем  $2,05\pm 0,21$  и  $1,79\pm 0,21$  мес соответственно). Медиана длительности терапии у остальных пациентов ( $n=96$ ) составила 10 [8; 51] мес в группе РЗ и 9,5 [5; 25] мес в группе ВЗК.

В группу ВЗК вошли 53, в группу РЗ – 70 пациентов, сопоставивших по клиническим характеристикам, в том числе по активности заболевания (табл. 1). Медиана полного периода наблюдения составила 23 [8; 24] мес после включения в исследование.

У всех пациентов при включении в исследование и регулярно в день введения препарата оценивали активность заболевания и ответ на терапию. Для определения активности заболевания использовали следующие индексы: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) при АС, DAS28 при РА, CDAI (Clinical Disease Activity Index) при БК, клинические критерии Truelove-Witts и ча-

Таблица 1. Характеристика пациентов  
Table 1. Characteristics of the patients

Показатель	АС (n=50)	РА (n=20)	БК (n=38)	ЯК (n=15)	p (сравнение между РЗ и ВЗК)
Пол, n (%): мужчины женщины	34 (68) 16 (32)	4 (20) 16 (80)	21 (55,3) 17 (44,7)	7 (46,7) 8 (53,3)	
Возраст, годы, М±σ	37,78±1,66	45,00±3,09	33,08±1,84	38,13±2,66	0,02
Терапия, n (%): ИНФ АДА ЦЗП	10 (20) 26 (52) 14 (28)	3 (15) 10 (50) 7 (35)	12 (31) 9 (24) 17 (45)	11 (73) 4 (27) —	
Возраст на начало терапии иФНОα, годы, М±σ	36,4±1,7	44,5±3,2	32,2±1,8	37,3±2,8	0,03
Продолжительность симптомов, годы, М±σ	13,9±1,3	10,2±2,0	6,1±0,8	10,1±1,6	0,001
Длительность терапии при включении в исследование, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 50]	7 [6; 10]	10 [4; 22]	5 [5; 27]	
Высокая активность заболевания, n (%)	6 (12)	1 (5)	2 (5)	2 (13)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М±σ	24,6±1,1	26,7±2,1	22,9±0,8	22,7±0,9	
Коморбидность, n (%)	22 (44)	11 (55)	19 (50)	9 (60)	
Неэффективность других иФНОα в анамнезе, n (%)	7 (14)	—	5 (12,8)	—	

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела.

стичный индекс Мейо при ЯК. Для оценки ответа на терапию иФНОα применяли критерии ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) при АС, критерии EULAR при РА, учитывали снижение CDAI на ≥100 баллов при БК и снижение частичного индекса Мейо без эндоскопической оценки на ≥30% при ЯК. Кроме того, у всех пациентов методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли минимальную остаточную концентрацию соответствующего иФНОα (непосредственно перед плановым введением препарата) и уровень АТ к нему с применением готовых коммерческих наборов SHIKARI Q-INFLIXI, Q-ADA, Q-CERT, Q-ATI, Q-ATA (Matriks Biotek, Турция), Anti-Certolizumab regol ELISA (IBL-America, США). За пороговые значения терапевтической концентрации иФНОα при ВЗК были приняты показатели, рекомендованные Американской ассоциацией гастроэнтерологов (5 мкг/мл для ИНФ, 5 мкг/мл для АДА, 20 мкг/мл для ЦЗП) [9], при РЗ – значения, определенные в ранее проведенных исследованиях (1 мкг/мл для ИНФ, 5 мкг/мл для АДА, 20 мкг/мл для ЦЗП) [10–12]. Уровень АТ считали положительным при достижении определенного значения, оцениваемого индивидуально по оптической плотности контрольных образцов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных признаков использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп и U-критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных переменных – критерий χ<sup>2</sup> либо точный критерий Фишера, а также отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Риск развития неэффективности терапии оценивался с по-

мощью показателя incidence rate (IR, плотность инцидентности) – интенсивность наступления событий за определенный стандартизированный промежуток времени (количество случаев неэффективности за 100 пациенто-лет). При сравнении двух групп вычислялось отношение двух плотностей инцидентностей – incidence rate ratio (IRR). Оценивался двусторонний уровень значимости, p<0,05. Для однофакторного анализа выживаемости терапии применялся логарифмический ранговый критерий для категориальных переменных с построением по его результатам модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены в виде отношения рисков (ОР; отношение моментных рисков) и вероятности в процентах. Для визуализации модели использованы кривые выживаемости Каплана–Майера.

**Результаты.** Всего в исследование включено 123 пациента, из них у 60 (85,7%) с РЗ и у 35 (66,0%) с ВЗК эффективность терапии сохранялась на всем протяжении наблюдения, при этом в группе РЗ частота эффективности иФНОα оказалась значимо в 1,3 раза выше, чем в группе ВЗК (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,05–1,61; p=0,01; рис. 1). Такие же различия в частоте эффективности были выявлены между пациентами с АС и БК (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,013–1,687; p<0,05). Различия между другими нозологиями оказались статистически незначимыми (p>0,05).

У пациентов с РЗ средняя длительность терапии на момент развития вторичной неэффективности составила 28,00±8,08 мес (34,0±10,9 мес при АС и 14,0±3,6 мес при РА). При ВЗК неэффективность иФНОα возникала раньше, в среднем через 21,11±2,63 мес после начала лечения (через 22,4±2,96 мес при БК и через 10 [10,0; 19,0] мес при ЯК), но без статистически значимых различий.

Эффективность отдельных препаратов при всех изучаемых ИВЗ оказалась сопоставимой, статистически значимые различия в частоте эффективности между разными препаратами не выявлены. Однако при сравнении групп заболеваний ЦЗП был эффективным почти у всех пациентов с РЗ (95,2%); в группе ВЗК у 6 пациентов с БК (35,3%) наблюдалось ускользание эффекта (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,02–2,12;  $p < 0,05$ ; рис. 2). Остальные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) были одинаково эффективны при РЗ и ВЗК.

Анализ связи эффективности терапии иФНОα с клиническими особенностями пациентов показал, что при наличии внескелетных/внекишечных проявлений при ВЗК чаще, чем при РЗ, отмечалась неэффективность лечения (соответственно в 36 и 11,5% случаев; ОШ 4,31; 95% ДИ 1,01–18,46;  $p < 0,05$ ). Такая же тенденция прослеживалась и у пациентов, получавших сопутствующую терапию иммуносупрессорами, которые были неэффективны соответственно в 35,9 и 12,8% случаев (ОШ 3,83; 95% ДИ 1,30–11,25;  $p < 0,05$ ). Кроме того, развитие неэффективности иФНОα в течение первого

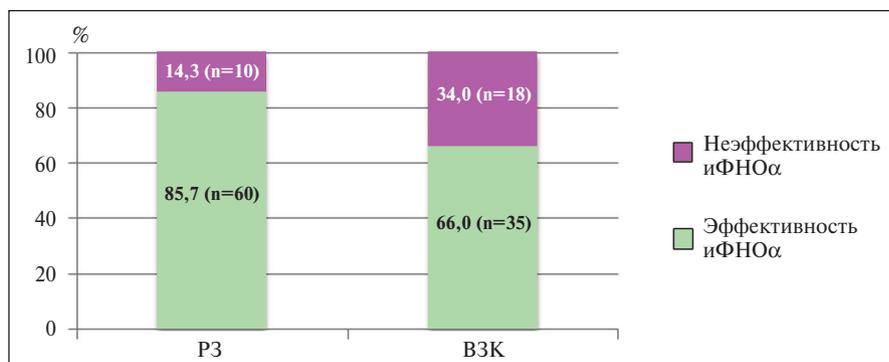


Рис. 1. Эффективность иФНОα при РЗ и ВЗК  
Fig. 1. Efficacy of iTNF-α in RD and IBD

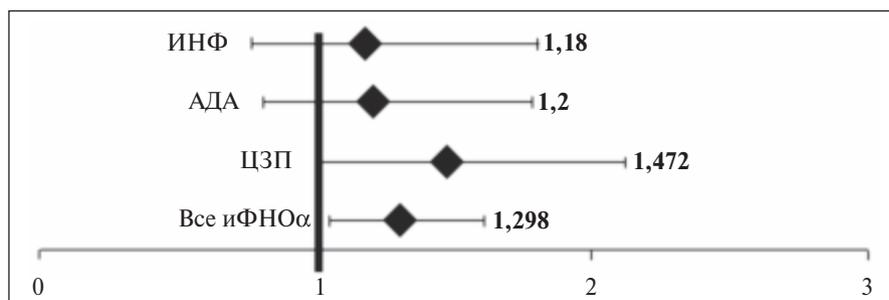


Рис. 2. ОШ развития неэффективности различных иФНОα у пациентов с РЗ и ВЗК  
Fig. 2. OR of the development of inefficiency of different iTNF-α in patients with RD and IBD

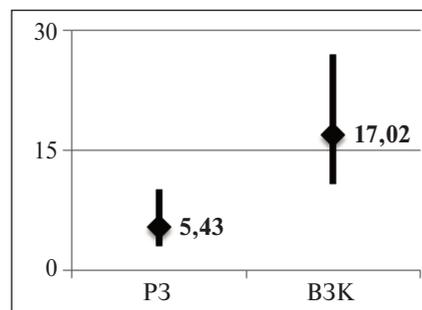


Рис. 3. IR неэффективности иФНОα на 100 пациенто-лет у пациентов с РЗ и ВЗК

Fig. 3. IR of IFN-α failure per 100 patient-years in patients with RD and IBD

года лечения при ВЗК встречалось чаще, чем при РЗ (соответственно в 25,7 и 6,3% случаев; ОШ 5,19; 95% ДИ 1,29–20,91;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с РЗ частота возникновения новых случаев неэффективности иФНОα за стандартизованный период времени (IR) составила 5,43 (95% ДИ 2,92–10,1) на 100 пациенто-лет, у пациентов с ВЗК она была втрое выше – 17,02 (95% ДИ 10,72–27,01) на 100 пациенто-лет (IRR 3,13; 95% ДИ 1,37–7,59;  $p < 0,01$ ; рис. 3). При анализе отдельных нозологий аналогичные различия наблюдались между АС и БК (соответственно 5,29; 95% ДИ 2,52–11,1 и 16,92;

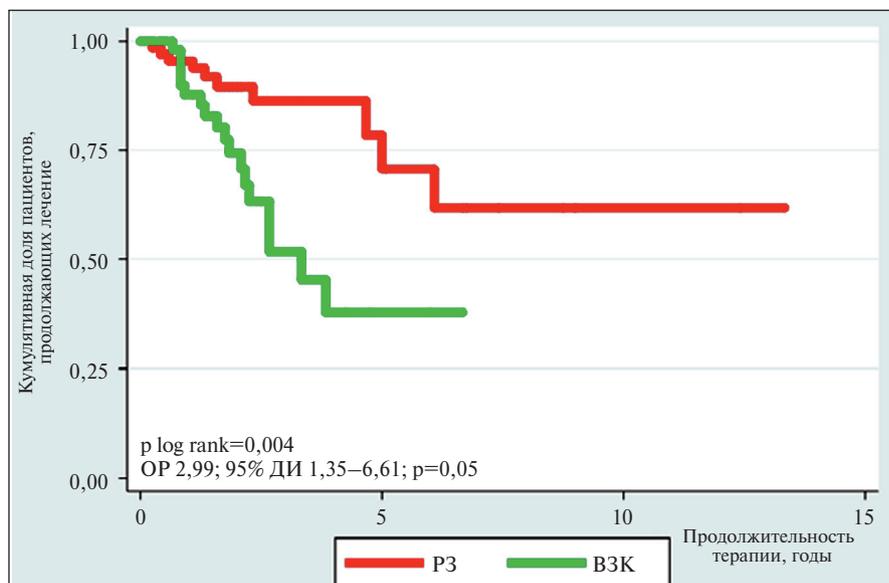
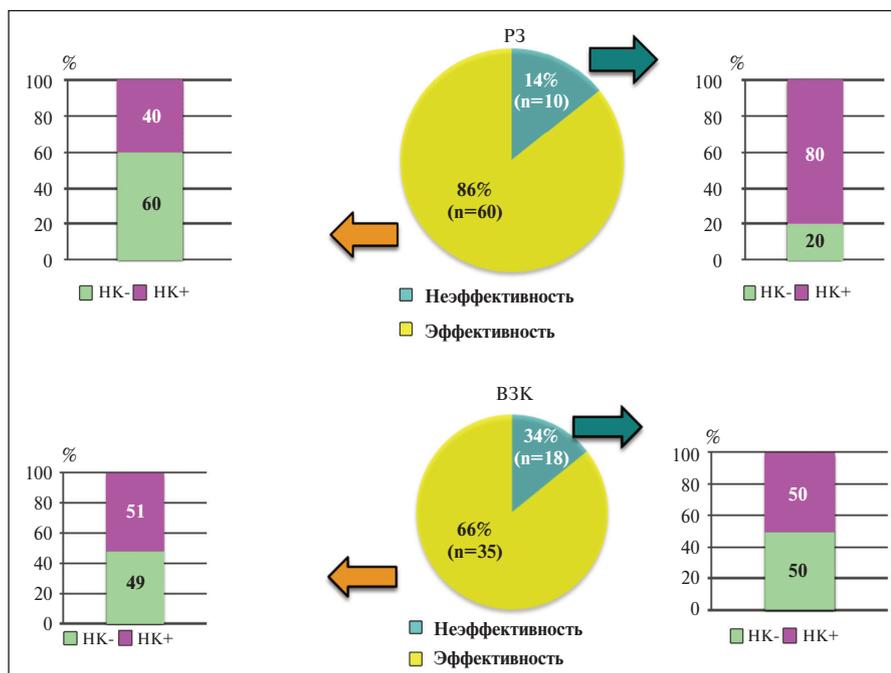


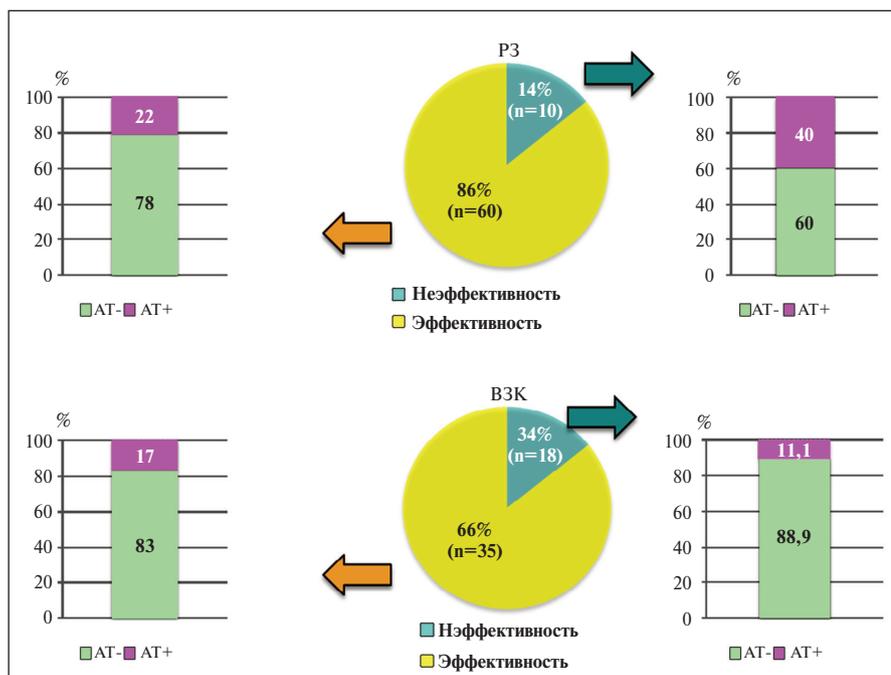
Рис. 4. Кривые выживаемости терапии Каплана–Майера при РЗ и ВЗК  
Fig. 4. Kaplan-Meier treatment survival curves in RD and IBD

95% ДИ 9,82–29,14; IRR 3,19; 95% ДИ 1,19–9,46;  $p < 0,05$ ).

Кривые Каплана–Майера, характеризующие сохранение эффективности иФНОα на протяжении всего периода наблюдения пациентов с РЗ и ВЗК, демонстрируют, что бессобытийная выживаемость терапии при РЗ отмечалась значительно чаще и была более продолжительной, чем в группе ВЗК



**Рис. 5.** Концентрация иФНОα у пациентов с эффективностью и неэффективностью лечения. НК — низкая концентрация  
**Fig. 5.** TNF-α concentration in patients with treatment efficacy and treatment failure. НК — low concentration



**Рис. 6.** АТ к иФНОα у пациентов с эффективностью и неэффективностью лечения  
**Fig. 6.** Anti-TNF-α antibodies in patients with treatment efficacy and treatment failure

( $p < 0,01$ ; рис. 4). ОР развития неэффективности иФНОα в этих группах, определенное с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, составило 2,99 (95% ДИ 1,35–6,61;  $p < 0,01$ ). Это означает, что у пациентов с ВЗК имела 74,9% вероятность более раннего появления неэффективности, чем у пациентов с РЗ.

При ИФА образцов сыворотки в группе РЗ субтерапевтическая концентрация иФНОα выявлена у 32 (45,7%) пациентов, а АТ к ним — у 17 (24,3%). В группе ВЗК концентрация ГИБП оказалась ниже рекомендованной целевой у 27 (50,9%) больных, в то время как АТ обнаружены у 8 (15,1%). Частота формирования АТ оказалась сопоставимой для разных нозологий и препаратов. Субтерапевтическая концентрация иФНОα наиболее часто определялась в группе ЯК ( $n=12$ , 80%).

Далее была проанализирована эффективность иФНОα в зависимости от их концентрации (рис. 5) и формирования АТ к ним (рис. 6). У не ответивших на терапию пациентов с РЗ низкая концентрация иФНОα встречалась значительно чаще, чем у пациентов с сохраняющейся эффективностью терапии (соответственно 80 и 40% случаев; ОШ 6,0; 95% ДИ 1,17–30,73;  $p < 0,05$ ; см. рис. 5). В группе ВЗК, напротив, количество случаев низкой концентрации было сопоставимо у пациентов, ответивших на терапию, и у пациентов с ускользанием ответа (соответственно 51,4 и 50%;  $p > 0,05$ ). Среди иФНОα выделяется ИНФ (доза рассчитывается в соответствии с массой тела), неэффективность которого при обеих группах заболеваний во всех случаях была связана с его субтерапевтической концентрацией. При отдельном анализе пациентов, получавших АДА и ЦЗП, их неэффективность в группе РЗ оказалась ассоциированной с низкой концентрацией в 71,4% случаев, что в 7 раз чаще, чем в группе ВЗК (10%; ОШ 7,0;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с ускользанием ответа на лечение АТ определялись в 4 (40%) случаях в группе РЗ и в 2 (11,1%) случаях в группе ВЗК (см. рис. 6). Данные различия были статистически не значимы. Однако после исключения пациентов, получавших АДА, который является полностью гуманизированным и, соответственно, наименее иммуногенным моноклональным АТ, было выявлено, что у пациентов с РЗ, не ответивших на лечение ИНФ и ЦЗП, АТ формировались в 75% случаев ( $n=3$ ), в то время как у пациентов с ВЗК — лишь в 14,3% ( $n=2$ ; ОШ 0,06; 95% ДИ 0,004–0,84;  $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Для ВЗК и воспалительных артритов характерны многие общие признаки, например комбинация генетической предрасположенности и триггеров окружающей среды в патогенезе, системный воспалительный характер, развитие осложнений. Кроме того, у пациентов с воспали-

тельными артритами и ВЗК часто развиваются перекрестные симптомы — внескелетные и внекишечные проявления, обусловленные вовлечением одних и тех же цитокинов, в частности ФНО $\alpha$ .

Известно, что ответ на терапию может различаться при разных ИВЗ. Даже наличие общего ключевого цитокина в патогенезе этих заболеваний не гарантирует одинаково хороший результат лечения. Так, при ВЗК эффективны большинство иФНО $\alpha$ , однако ЭТЦ, единственный из пяти зарегистрированных препаратов этой группы, не только неэффективен, но и может вызвать обострение.

Ранее было показано, что ответ на иФНО $\alpha$  наблюдается у 60–90% пациентов с РЗ [13, 14] и у 60–80% пациентов с ВЗК [15, 16]. В нашем исследовании проведено сравнение эффективности этих препаратов при разных ИВЗ. У всех пациентов с РА и ЯК, а также у 98% пациентов с АС и 97% с БК зафиксирован первичный клинический ответ на иФНО $\alpha$ . При длительном наблюдении (Ме 23 [8; 24] мес) в связи с ускользанием эффективности в группе РЗ она снизилась до 85,7%, а в группе ВЗК — до 66,04%, т. е. была в 1,3 раза ниже ( $p < 0,05$ ). Эффективность отдельных иФНО $\alpha$  при разных заболеваниях была одинаковой, кроме ЦЗП, позитивное действие которого проявлялось почти исключительно у пациентов с ВЗК (ОШ 10,909;  $p < 0,05$ ). IR также оказалась в 3 раза выше у пациентов с ВЗК (IRR 3,13;  $p < 0,05$ ).

Как было показано ранее, эффективность иФНО $\alpha$  может быть ассоциирована с клиническими и лабораторными особенностями заболевания. В нашем исследовании у пациентов с внекишечными проявлениями ВЗК неэффективность иФНО $\alpha$  наблюдалась чаще, чем при РЗ с внескелетными проявлениями (соответственно в 36 и 11,5% случаев; ОШ 4,313;  $p = 0,04$ ). Развитие неэффективности, несмотря на лечение иммуносупрессорами, при ВЗК также отмечалось чаще, чем при РЗ (соответственно в 35,9 и 12,8%; ОШ 3,83;  $p = 0,011$ ). Это позволяет предположить, что в патогенезе ВЗК задействованы механизмы, не являющиеся мишенями иФНО $\alpha$  и синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

В нашем исследовании впервые проанализирована динамика эффективности терапии на протяжении всего периода наблюдения пациентов с РЗ и ВЗК. В группе РЗ значимо чаще и дольше сохранялась эффективность терапии ГИБП ( $p < 0,01$ ), а в группе ВЗК с 75% вероятностью раньше развивалось ускользание ответа.

Известно, что причиной неэффективности терапии может быть субтерапевтическая концентрация иФНО $\alpha$ . У не ответивших на лечение пациентов с РЗ низкая концентрация иФНО $\alpha$  встречалась значимо чаще, чем у пациентов с сохраняющейся эффективностью терапии (соответственно в 80 и 40%; ОШ 6,0;  $p = 0,036$ ). В группе ВЗК половину случаев неэффективности невозможно было объяснить низкой концентрацией ГИБП, несмотря на самую высокую частоту ее выявления у пациентов с ЯК (80%; ОШ 5,6;

$p = 0,006$ ). Эти различия оказались даже более выраженными при исключении ИНФ, дозируемого, в отличие от остальных препаратов, в зависимости от массы тела. Доля пациентов с РЗ, не ответивших на терапию и имевших низкую концентрацию иФНО $\alpha$ , была в 7 раз выше, чем доля таких пациентов с ВЗК (соответственно 71,4 и 10%;  $p = 0,035$ ).

На сегодняшний день вопрос о влиянии низкой концентрации препарата на эффективность лечения при ВЗК остается спорным [8]. Имеются данные о положительном действии высокой концентрации иФНО $\alpha$  на заживление слизистой оболочки [17], однако некоторые исследования опровергают связь между ускользанием ответа на терапию и низкой концентрацией ГИБП [18].

Иммуногенность рассматривается как одна из основных причин развития ускользания ответа, поскольку АТ могут связываться с активным центром либо с другими участками ГИБП, негативно влияя на эффективность [19]. Необходимо, однако, учитывать, что данные, касающиеся ВЗК, в этих публикациях довольно противоречивы. Так, в исследовании E. Pallagi-Kunstar и соавт. [20], несмотря на высокую частоту выявления АТ к ИНФ, их наличие не влияло на исход лечения. По данным метаанализа J.R. Mearns и соавт. [17], связь позитивности по АТ с недостаточным ответом на терапию иФНО $\alpha$  наблюдалась у больных РА, но не спондилоартритами или ВЗК. В нашем исследовании при сопоставимой частоте формирования АТ прослежена интересная тенденция: отсутствие ответа при РЗ в 6 раз чаще, чем при ВЗК, было связано с иммуногенностью (соответственно в 66,7 и 11,1%; ОШ 6,0; 95% ДИ 1,3–27,8;  $p = 0,08$ ). Однако при лечении ИНФ и ЦЗП, которые, в отличие от АДА, являются не членическими, а соответственно химерным и пэгилированным моноклональными АТ, у пациентов с РЗ неэффективность в абсолютном большинстве случаев (75%) оказалась связана с формированием АТ. При ВЗК лишь у 14,3% пациентов, не ответивших на лечение, были выявлены АТ к ИНФ или АДА (ОШ 0,056;  $p = 0,044$ ).

**Заключение.** Таким образом, в настоящем исследовании продолжительное наблюдение продемонстрировало более длительное и частое сохранение эффекта иФНО $\alpha$  при РЗ, чем при ВЗК, а также различия его связи с иммуногенностью и концентрацией иФНО $\alpha$  при разных нозологиях. У пациентов с АС и РА неэффективность иФНО $\alpha$  в большинстве случаев была обусловлена формированием АТ к этим препаратам или их низкой концентрацией. Вероятно, у пациентов этой группы лекарственный мониторинг, регулирование дозирования препарата и интервалов между введениями могут предотвратить ускользание ответа на лечение. В группе ВЗК неэффективность иФНО $\alpha$  лишь в половине случаев была связана с их низкой концентрацией или формированием АТ к ним. Это может быть обусловлено участием в патогенезе ВЗК других механизмов, изучение которых представляет практический интерес для улучшения тактики ведения пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Авдеева АС Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-461.  
[Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflam-

matory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):452-461. (In Russ.).

2. Hsu TYT, d'Silva KM, Patel NJ, et al. Incident systemic rheumatic disease following

COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jun; 3(6):e402-e404. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00106-5.

3. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs.

- N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(5):557-571. (In Russ.)].
  5. Alipour O, Gualti A, Shao L, et al. Systematic review and meta-analysis: real-world data rates of deep remission with anti-TNF $\alpha$  in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2021 Aug 3;21(1):312. doi: 10.1186/s12876-021-01883-6.
  6. Vander Cruyssen B, Durez P, Westhovens R, de Keyser F. Seven-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe long-standing refractory disease: attrition rate and evolution of disease activity. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(3):R77. doi: 10.1186/ar2997.
  7. Baer PA, Aumais G, Ewara EM, et al. Patterns and predictors of long-term retention of inflammatory bowel or rheumatoid disease patients on innovator infliximab: an analysis of a Canadian prescriptions claims database. *Patient Prefer Adherence.* 2018 Sep 18; 12:1805-1814. doi: 10.2147/PPA.S171363.
  8. Wölbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):711-5. doi: 10.1002/art.21671.
  9. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017 Sep;153(3):827-834. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032.
  10. Van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wölbink GJ, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusion cycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Jan 13; 12:12. doi: 10.1186/1471-2474-12-12.
  11. Gehin JE, Goll GL, Warren DJ, et al. Associations between certolizumab pegol serum levels, anti-drug antibodies and treatment response in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Nov 29;21(1):256. doi: 10.1186/s13075-019-2009-5.
  12. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul; 66(7):921-6. doi: 10.1136/ard.2006.065615.
  13. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb; 52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852.
  14. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35-45. doi: 10.1002/art.10697.
  15. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002 May 4;359(9317):1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
  16. Laharie D, Bourrille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Dec 1; 380(9857):1909-15.
  17. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Aug 12;173(15):1416-28.
  18. Barnes EL, Allegretti JR. Are anti-tumor necrosis factor trough levels predictive of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 7;14(8): 1057-1065. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa029.
  19. Shah R, Hoffman GR, El-Dallal M, et al. Is therapeutic drug monitoring for anti-tumor necrosis factor agents in adults with inflammatory bowel disease ready for standard of care? A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 7;14(8):1057-1065. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa029.
  20. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Szepes Z, et al. Utility of serum TNF- $\alpha$ , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7; 20(17): 5031-5035.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.04.2023/14.06.2023/17.06.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Нуриахметова Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1902-4964>

Валеева И.Х. <https://orcid.org/0000-0003-3707-6511>

Шевнина Я.О. <https://orcid.org/0000-0003-0497-4630>

Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

Черемина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5856-5050>

Сухорукова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6274-4636>

Васильев А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8686-6184>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>