

Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита

Румянцева О.А.¹, Бочкова А.Г.², Урумова М.М.¹, Черкасова М.В.¹, Александрова Е.Н.¹, Соловьев С.К.¹, Эрдес Ш.Ф.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Agat Medical Center, Egor'yevsk, Moscow Region, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²50, Ryazanskaya St., Egor'yevsk, Moscow Region 140300

Контакты: Оксана Алексеевна Румянцева; oxi-69@mail.ru

Contact: Oksana Rumyantseva; oxi-69@mail.ru

Поступила 14.12.15

В настоящее время имеется ряд нерешенных проблем, связанных с непониманием причин и способов предотвращения потери эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α).

Цель — изучение причин развития вторичной неэффективности инфликсимаба (ИНФ) на основе анализа концентрации ИНФ и уровня антител к препарату в сыворотке крови больных анкилозирующим спондилитом (АС), длительно получающих ИНФ, и возможности преодоления вторичной неэффективности ИНФ с помощью плазмафереза.

Материал и методы. 54 больным с активным АС (BASDAI > 4) проводилось регулярное длительное (от 1 года до 10 лет) лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела по стандартной схеме. На фоне терапии перед очередной инфузией ИНФ производили забор крови для количественного определения антител к препарату и его концентрации. В зависимости от эффективности были сформированы две группы: в 1-ю вошли 27 (50%) больных, у которых наблюдалась потеря эффекта ИНФ (обострение через 2–4 нед после инфузии), во 2-ю — 27 больных без потери эффекта ИНФ. Для изучения взаимосвязи между иммуногенностью ИНФ и наличием аутоантител при его вторичной неэффективности у 27 больных оценивался уровень антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и антиядерного фактора (АНФ). Пяти больным перед очередной инфузией ИНФ был проведен курс плазмафереза.

Результаты и обсуждение. Антитела к ИНФ были выявлены у 28 (52%) больных, при этом у больных с потерей эффекта они встречались чаще, чем у остальных (67 и 37% соответственно; $p < 0,05$). У больных с потерей эффекта ИНФ уровень антител к ИНФ был достоверно выше, чем при сохранении эффекта (18,33 и 4,67 ЕД/мл соответственно; $p < 0,05$). При этом концентрация ИНФ в сыворотке крови в этих группах значимо не различалась (соответственно 1,6 и 2,96 мкг/мл). Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ИНФ и наличием антител к нему ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Содержание аутоантител не коррелировало с уровнем антител к ИНФ. После плазмафереза уровень антител к ИНФ снизился у всех больных, а концентрация препарата при этом увеличилась только у трех из пяти больных, причем у двух из них уровень антител к ИНФ исходно был низким ($p < 0,05$). Плазмаферез способствовал восстановлению эффективности ИНФ на короткое время вне зависимости от исходного уровня антител к ИНФ.

Заключение. Развитие вторичной неэффективности ИНФ может быть связано не только с появлением нейтрализующих его антител и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими, пока неизвестными, причинами. Требуется дальнейшее изучение причин вторичной неэффективности ИНФ и методов ее преодоления.

Ключевые слова: иммуногенность; анкилозирующий спондилит; инфликсимаб; аутоиммунные антитела.

Для ссылки: Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):43–48.

INVESTIGATION OF A ROLE OF THE IMMUNOGENICITY OF INFLIXIMAB IN THE THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Rumyantseva O.A.¹, Bochkova A.G.², Urumova M.M.¹, Cherkasova M.V.¹, Aleksandrova E.N.¹, Solovyev S.K.¹, Erdes Sh.F.¹

At present, there are a number of unsolved problems associated with unawareness of the causes and ways to prevent the inefficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors.

Objective: to study the causes of secondary inefficacy of infliximab (INF), by analyzing its concentrations and antidrug antibody levels in the serum of ankylosing spondylitis (AS) patients receiving long INF, as well as a possibility to overcome its secondary inefficacy through plasmapheresis.

Subjects and methods. 54 patients with active AS (BASDAI > 4) underwent regular long-term (1-to-10-year) treatment with INF 5 mg/kg according to the standard scheme. During the therapy blood samples were taken before a regular INF infusion to quantify the levels of antibodies to the drug and its concentration. According to the efficiency of the drug, two groups were formed: 1) 27 (50%) patients with INF inefficacy (an exacerbation occurred 2–4 weeks after infusion); 2) 27 patients with drug efficacy. The levels of anti-double stranded DNA antibodies and antinuclear factor were estimated in 27 patients to investigate a relationship between the immunogenicity of INF and the presence of autoantibodies in its secondary inefficacy. A plasmapheresis session was carried out in 5 patients before a regular INF infusion.

Results and discussion. Anti-INF antibodies were found in 28 (52%) patients, these being more common in the patients with drug inefficacy than in the others (67 and 37%, respectively; $p < 0.05$). In the patients with INF inefficacy, anti-INF antibody levels were significantly higher than in those with preserved drug effect (18.33 and 4.67 U/ml, respectively; $p < 0.05$). Moreover, the serum concentration of INF was not significantly different in these groups (1.6 and 2.96 $\mu\text{g/ml}$). There was an inverse correlation between INF concentrations and anti-INF antibodies ($r = -0.7$; $p < 0.05$). The level of autoantibodies did not correlate with that of anti-INF antibodies. Following plasmapheresis, the level of anti-INF antibodies dropped in all the patients and the concentration of the drug increased in only three of the five patients; in two of them anti-INF antibody levels were initially low ($p < 0.05$). Plasmapheresis promoted a short-term restoration of INF efficacy no matter what the baseline level of anti-INF antibodies.

Conclusion. The secondary inefficacy of INF may be associated with not only the emergence of its neutralizing antibodies and the reduction in serum drug concentration, but also with other yet unknown causes. There is a need for further investigation of the causes of secondary INF insufficiency and methods for its overcoming.

Key words: immunogenicity; ankylosing spondylitis; infliximab; autoimmune antibodies.

For reference: Rummyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Investigation of a role of the immunogenicity of infliximab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):43-48.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-43-48>

Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) является важным направлением в лечении анкилозирующего спондилита (АС) и позволяет улучшить прогноз у большинства больных. Результаты рандомизированных клинических исследований при АС продемонстрировали высокую эффективность всех ингибиторов ФНО α , в том числе инфликсимаба (ИНФ) [1]. Однако окончательно неясно, почему примерно у 30% пациентов с АС отмечается недостаточный ответ на введение ИНФ или потеря его эффективности, а в некоторых случаях развиваются инфузионные реакции, требующие отмены терапии [2].

Известно, что генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая моноклональные антитела (МАТ) к ФНО α , обладают потенциальной иммуногенностью – способностью индуцировать образование антител (АТ) к чужеродным эпитопам данных лекарственных препаратов [3]. Потеря эффективности ингибиторов ФНО α может быть связана с формированием АТ к этим препаратам, что было описано у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и болезнью Крона. При оценке клинической значимости нейтрализующих АТ при болезни Крона было выявлено, что их продукция ассоциируется с повышенным риском развития инфузионных реакций и сокращением продолжительности ответа на терапию. Одновременное назначение иммуносупрессантов снижает иммуногенность ингибиторов ФНО α [4–7]. Однако при АС синтетические иммуносупрессоры неэффективны, и влияние приема метотрексата (МТ) на эффект ИНФ не доказано [8]. При АС выработка АТ к ИНФ ассоциируется со снижением его концентрации в сыворотке крови, потерей эффекта терапии и более высоким риском развития инфузионных реакций. В то же время хороший клинический ответ на ИНФ отмечается при высокой концентрации действующего вещества в сыворотке крови и отсутствии нейтрализующих АТ. Кроме того, выявление АТ к ИНФ предшествовало развитию инфузионных реакций [9]. Иммуногенность может менять фармакокинетику биологических препаратов, приводя к изменению их концентрации в сыворотке [10].

Таким образом, в настоящее время имеется ряд нерешенных проблем, связанных с пониманием причин и способов предотвращения потери эффекта ингибиторов ФНО α . Эти препараты относятся к дорогостоящим средствам, в связи с чем требуется персонализированный подход к данной терапии. Учитывая вышесказанное, мы предприняли попытку изучения причин потери эффективности ИНФ на основе анализа концентрации ИНФ и уровня АТ к нему в сыворотке крови больных АС, длительно получающих ИНФ.

Материал и методы

Для оценки влияния иммуногенности ИНФ на эффект лечения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено исследование, в которое включено 54 больных

(37 мужчин, 17 женщин) с достоверным диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям (1984), с высокой активностью заболевания (BASDAI >4), которым проводилось регулярное длительное (в среднем 6,5 года; минимум 1 год, максимум 10 лет) лечение ИНФ. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составила 33 [28; 45] года, длительности АС – 14,6 [7; 30] года.

ИНФ (Ремикейд, MSD) применялся внутривенно в виде инфузий в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Схема лечения ИНФ была стандартной.

На фоне терапии у больных периодически перед очередной инфузией ИНФ производили забор крови для количественного определения АТ к ИНФ и концентрации ИНФ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов (Immunodiagnostik AG, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Нижняя граница терапевтической концентрации ИНФ в сыворотке крови составляла 1 мкг/мл [11]. Уровень АТ к ИНФ <10 ЕД/мл рассматривался как негативный результат теста (по данным фирмы-изготовителя).

В зависимости от эффективности все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю вошли 27 (50%) больных, у которых наблюдалась потеря эффекта ИНФ (обострение через 2–4 нед после инфузии), во 2-ю – 27 (50%) больных без потери эффекта ИНФ.

Для оценки динамики концентрации ИНФ и уровня АТ к препарату у 23 больных (14 мужчин и 9 женщин) дважды (исходно и через 6–12 мес) производили забор крови на фоне регулярной терапии. Среди них было 10 больных с потерей эффекта и 13 – с сохраняющимся клиническим эффектом ИНФ. Значимым считалось изменение концентрации ИНФ и АТ к ИНФ $\geq 20\%$.

У 27 больных с потерей эффекта оценивали уровень антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) методом ИФА и антинуклеарного фактора (АНФ) с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции.

Для преодоления вторичной неэффективности ИНФ у пяти больных (трех мужчин и двух женщин) перед очередной инфузией ИНФ был проведен курс плазмафереза (ПФ). Это были наиболее тяжелые пациенты молодого возраста (от 22 до 38 лет), длительность заболевания составляла от 7 до 22 лет. HLA-B27 был выявлен у трех больных, у одного мужчины был рецидивирующий увеит, еще у одного – распространенный псориаз. Клинический эффект оценивали через 6 мес. Исходно и после ПФ, но до инфузии ИНФ у больных производили забор крови для количественного определения АТ к ИНФ и концентрации ИНФ в сыворотке крови.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов (Statistica10.0, StatSoft, США). Все больные подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом.

Таблица 1 Оценка уровня АТ к ИНФ и концентрации ИНФ у больных АС в зависимости от эффекта терапии

Показатели	1-я группа – с потерей эффекта ИНФ (n=27)	2-я группа – без потери эффекта ИНФ (n=27)	p
Частота выявления АТ к ИНФ, n (%)	18 (67)	10 (37)	<0,05
Уровень АТ к ИНФ, ЕД/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,33 [5,0; 48,78]	4,67 [3,56; 12,11]	0,02
Концентрация ИНФ, мкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [0,55; 7,04]	2,96 [1,69; 8,04]	1,00

Результаты

Уровень ИНФ в сыворотке крови больных варьировал от 0 до 45 мкг/мл, АТ к ИНФ выявлялись в диапазоне концентраций от 0 до 211 ЕД/мл.

АТ к ИНФ были выявлены у 28 (52%) больных. При потере эффективности ИНФ они встречались чаще, чем при ее сохранении (соответственно 67 и 37%; p<0,05). У больных с потерей эффекта уровень АТ к ИНФ был достоверно выше, чем у пациентов с сохраняющимся эффектом. При этом концентрация ИНФ в сыворотке крови в этих двух группах значимо не различалась (табл. 1). В целом по обеим группам выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ИНФ и наличием АТ к ИНФ (r=- 0,7; p<0,05). Таким образом, потеря эффекта ИНФ может быть связана с образованием нейтрализующих АТ, при этом чем выше уровень АТ, тем ниже концентрация ИНФ.

У 23 пациентов проводилось динамическое исследование концентрации ИНФ и АТ к нему. В данной подгруппе АТ к ИНФ исходно были выявлены только у 3 из 13 больных с сохраняющимся клиническим эффектом, при этом у двоих из них концентрация ИНФ была низкой. За время наблюдения уровень АТ к ИНФ у одного больного снизился, а у 12 остался без изменений. У трех больных концентрация ИНФ увеличилась, у трех – снизилась, у 7 – осталась без изменений. При потере эффекта лечения АТ к ИНФ исходно выявлялись у 7 из 10 больных, при этом концентрация ИНФ у них исходно была низкой и практически не менялась в течение всего срока наблюдения. Уровень АТ к ИНФ увеличился у 7 больных, а у трех остался без изменений (табл. 2). Таким образом, потеря эффекта ИНФ может быть связана не только с появлением нейтрализующих АТ и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими причинами.

У 27 больных с потерей эффекта ИНФ оценивали содержание аутоантител (аутоАТ). У 19 (70%) из них обнаружен АНФ в максимальном титре 1/1280, у 17 (63%) – АТ к дсДНК (максимальное значение – 260 МЕ/мл). При этом у 9 больных, позитивных по АТ к ИНФ, выявлялись также АНФ и АТ к дсДНК, у 4 – только АНФ, у одного – только АТ к дсДНК. Только у 4 больных при наличии АТ к ИНФ отсутствовали аутоАТ. У 8 больных не было выявлено АТ к ИНФ, при этом у 5 из них выявлялись одновременно АНФ и АТ к дсДНК, у остальных трех – или АНФ, или АТ к дсДНК (табл. 3). Содержание аутоАТ не коррелировало с уровнем АТ к ИНФ.

Повышенный уровень АТ к ИНФ выявлялся у 3 из 5 больных, которым был проведен ПФ, при этом концентрация препарата у 4 больных была ниже терапевтической границы (табл. 4). После ПФ уровень АТ к ИНФ снизился у всех больных, а концентрация ИНФ при этом увеличилась только у трех больных, причем у двух из них уровень

АТ к ИНФ исходно был низким. Индивидуальная оценка динамики АТ к ИНФ показала, что после ПФ у трех больных с исходно повышенным уровнем АТ к ИНФ он оставался выше нормы (>10 ЕД/мл). Только у двух больных после ПФ концентрация ИНФ достигла терапевтического диапазона (>1 мкг/мл).

После курса ПФ и последующего введения ИНФ длительность его эффекта увеличилась в среднем на 3 нед. У всех больных было достигнуто 20% улучшение по критериям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS), а у одного с увеитом уменьшилась частота его рецидивов. Однако к 6-му месяцу длительность эффекта ИНФ вновь сократилась до 4 нед, и у больной №1 (негативной по HLA-B27) с высокими титрами АТ, которые не элиминировались после ПФ, развилась инфузионная реакция. Все больные в настоящее время переключены на другие ингибиторы ФНОα. Таким образом, ПФ способствовал восстановлению эффективности ИНФ на короткое время вне зависимости от исходного уровня АТ к ИНФ.

Переносимость терапии была удовлетворительной, неблагоприятные реакции (НР) наблюдались у 32 (59%) больных, были легкой и умеренной степени тяжести. Чаще всего наблюдались сезонные острые респираторные вирусные инфекции, рецидивы Herpes simplex, у трех

Таблица 2 Динамика концентрации ИНФ и уровня АТ к препарату, n (%)

Показатель	1-я группа – с потерей эффекта ИНФ (n=10)	2-я группа – без потери эффекта ИНФ (n=13)
Выявлены АТ к ИНФ	7 (70)	3 (23)
Концентрация ИНФ исходно низкая	6 (60)	2 (15)
Уровень АТ к ИНФ увеличился	7 (70)	0
Уровень АТ к ИНФ снизился	0	1 (8)
Уровень АТ к ИНФ не изменился	3 (30)	12 (92)
Концентрация ИНФ увеличилась	2 (20)	3 (23)
Концентрация ИНФ снизилась	1 (10)	3 (23)
Концентрация ИНФ не изменилась	7 (70)	7 (54)

Таблица 3 Взаимосвязь между иммуногенностью ИНФ и наличием аутоАТ, n (%)

Показатель	Выявлены АТ к ИНФ (n=18)	Не выявлено АТ к ИНФ (n=9)
+АНФ	4 (22)	1 (11)
+АТ к дсДНК	1 (6)	2 (22)
+АНФ+АТ к дсДНК	9 (50)	5 (56)
Нет аутоАТ	4 (22)	0

больных – развитие экземы ладоней и подошв, у двух – гепатотоксичность, купировавшиеся на фоне симптоматической терапии и не потребовавшие отмены ИНФ. У одного больного развилась тотальная алопеция (на фоне высокого уровня аутоАТ и АТ к ИНФ), в связи с чем ИНФ был отменен, после чего все проявления были купированы. У 8 (15%) больных развились инфузионные реакции, причем у пяти из них это сопровождалось потерей эффекта ИНФ и одновременным выявлением АТ к ИНФ. Всем этим 8 больным ИНФ был отменен с последующим назначением других препаратов из группы ингибиторов ФНО α .

Обсуждение

Ингибиторы ФНО α могут индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием АТ, направленных против этих препаратов. Такие АТ могут влиять на фармакокинетику и уменьшать сывороточную концентрацию ГИБП до субоптимального уровня, снижать клинический ответ на проводимую терапию, способствовать развитию тяжелых инфузионных реакций, вызывать аутоиммунные нарушения, увеличивать риск тромбозных осложнений. Снижение эффективности ГИБП ассоциируется с уменьшением его биодоступности за счет нейтрализации функционально активных участков молекул препарата и усиления его клиренса посредством образования иммунных комплексов. У пациентов, в сыворотке крови которых обнаруживаются АТ к ИНФ, отмечается более короткий период его полувыведения. При этом концентрация препарата в сыворотке крови уменьшается по мере увеличения титра АТ к ИНФ [12, 13].

Иммуногенность ингибиторов ФНО α зависит в первую очередь от структуры молекулы. При использовании химерных антител, состоящих из варибельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышечных мАТ к ФНО α , соединенных с фрагментом молекулы IgG1 человека, к которым относится в том числе и ИНФ, у 1/3 больных АС могут вырабатываться человеческие АТ против мАТ ФНО α . Другими факторами, влияющими на иммуногенность ингибиторов ФНО α , могут служить изменения в процессе производства и агрегации препарата, внутривенный путь введения, использование больших доз у отдельных пациентов в связи с дозозависимым эффектом, длительность применения, генетическая предрасположенность (тип антигенов системы HLA), особенности течения самого заболевания, а также отсутствие сопутствующей иммуносупрессивной терапии (которая не назначается, поскольку в основе АС лежит аутовоспалительный, а не аутоим-

мунный механизм). Полагают, что прямое действие мАТ на мембранные молекулы может приводить к апоптозу и деструкции клеток, инициируя развитие иммунного ответа [9, 14].

На фоне терапии ИНФ частота обнаружения человеческих антихимерных АТ к данному препарату при АС составляет 29%, причем их синтез ассоциируется со снижением эффективности терапии [2]. В нашем исследовании АТ к ИНФ были выявлены у 67% пациентов с потерей эффекта ИНФ. Однако в реестре АТТРА было показано, что «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α у больных АС была статистически достоверно выше, чем при РА [15]. При оценке влияния иммуногенности на эффективность длительной терапии ИНФ при спондилоартритах (СпА) было установлено, что в большинстве случаев АТ к ингибиторам ФНО α выявляются в течение 6 мес от начала терапии, но могут появляться и позднее. При наличии таких АТ эти препараты были менее эффективны [16]. В то же время в 5-летнем исследовании выявлено, что хороший ответ ИНФ, достигнутый после первых инфузий, устойчиво сохранялся в последующем примерно у 2/3 пациентов АС. После 3 лет лечения существенное повышение титра АТ к ИНФ было обнаружено только у одного пациента [17]. S. Arends и соавт. [18] выявили взаимосвязь между иммуногенностью и клиническим ответом у пациентов со СпА: образование антител к ИНФ или адалимумабу (АДА) связано со снижением эффективности и досрочным прекращением терапии ингибитором ФНО α у пациентов с АС.

У большинства находившихся под нашим наблюдением больных хороший лечебный эффект сохранялся на протяжении достаточно длительного периода, а потеря эффективности отмечалась после года успешной терапии. При этом уменьшалась не выраженность, а продолжительность эффекта (до 3–4 нед). По данным литературы, это может быть обусловлено снижением концентрации препарата в сыворотке в результате образования АТ к нему. Позитивные по АТ к ИНФ и АДА больные АС реже отвечают на терапию, чем больные с отсутствием данных АТ [19].

Полагают, что выработка антител к ингибиторам ФНО α может зависеть от дозы препарата и тактики лечения (непрерывная или прерывистая терапия). М.К. de Vries и соавт. [20] показали, что концентрация ИНФ в сыворотке перед следующим введением у пациентов, ответивших на терапию, была достоверно выше, чем у не ответивших ($p=0,018$). При потере эффекта ИНФ возможна эскалация дозы препарата, однако четких доказательств увеличения концентрации препарата в сыворотке крови при этом не получено.

Таблица 4 Динамика титров АТ к ИНФ и концентрации ИНФ на фоне ПФ

Больные	АТ к ИНФ, нг/мл		Концентрация ИНФ, мкг/мл	
	исходно	после ПФ	исходно	после ПФ
№1	140,44*	78,44*	0,83	0,42
№2	82,22*	36,22*	0,62	0,01
№3	93,89*	68,11*	0,01	0,28
№4	9,67	5,78	2,96**	12,75**
№5	9,33	2,03	0,62	5,33**

Примечание. * – концентрация превышала верхнюю границу нормы; ** – концентрация в пределах терапевтического диапазона.

Примечательно, что отсутствие HLA-B27 значимо коррелирует с образованием АТ к ИНФ [2]. В нашем исследовании у двух HLA-B27-негативных больных выявлялся наиболее высокий уровень АТ к ИНФ (140,44 и 93,89 нг/мл), которые не элиминировались после ПФ. ПФ способствовал восстановлению эффективности ИНФ на короткое время вне зависимости от его концентрации и уровня АТ, при этом образование АТ к ИНФ связано с повышенным риском инфузионных реакций. Можно предполагать, что ПФ позволил частично преодолеть вторичную неэффективность ИНФ и может быть использован у отдельных пациентов при отсутствии возможности замены ИНФ на другой ингибитор ФНО α . О результатах ПФ у одного из этих пациентов сообщалось ранее [21].

Считается, что одним из способов сохранения эффекта терапии и предотвращения антителообразования при использовании ГИБП может быть добавление иммунодепрессантов, таких как МТ, что было продемонстрировано при РА и болезни Крона, однако при АС этот препарат неэффективен и его влияние на усиление эффекта ИНФ не доказано [1]. Использование МТ снижает, но не предотвращает образование АТ к препарату [12]. Однако пациенты с АС, которые получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) с первым ингибитором ФНО α , оставались на этой терапии достоверно дольше, чем те, кто не получал БПВП [22]. В нашей группе не было пациентов, получающих ИНФ в сочетании с МТ.

Т.Е. Markatseli и соавт. [23] отмечают, что риск инфузионных реакций на ИНФ был относительно низким при РА и СпА, большинство реакций были легкими или умеренной выраженности и возникали в первые годы лечения. Тяжелые инфузионные реакции наблюдались при РА после четырех и более лет лечения, но не встречались у пациентов со СпА. Одновременное применение МТ может снизить риск инфузионных реакций при РА. Выявлена взаимосвязь между иммуногенностью и безопасностью терапии ИНФ при АС. В работе С. Plasencia и соавт. [16] у 8 (72,7%) пациентов с инфузионными реакциями определялось повышение содержания АТ к ИНФ. В нашем исследовании у пяти пациентов одновременно с потерей эффекта отмечалась и плохая переносимость терапии (инфузионные реакции), причем у всех выявлялись АТ к ИНФ. Известно, что при длительной терапии ИНФ у больных могут повышаться титры аутоАТ. Мы наблюдали увеличение частоты развития аутоАТ (АНФ, АТ к дсДНК) на фоне терапии ИНФ, однако клинических признаков аутоиммунных нарушений у больных отмечено не было, только у одного больного развилась тотальная алопеция. Другие авторы также описывали появление аутоАТ без клинических признаков аутоиммунной патологии при назначении ингибиторов ФНО α , однако имелись отдельные случаи волчаночноподобных реакций [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419-21. doi: 10.1136/ard.2006.054098
2. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody forma-

tion. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:133-4. doi: 10.1136/ard.2006.057745

3. Aikawa NE, de Carvalho JF, Silva CAA, Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38:82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3

Известно, что формирование АТ к ИНФ сопровождается снижением его сывороточной концентрации и клинической эффективности, что также получило подтверждение в данном исследовании. Однако в настоящее время нет стандартизированного подхода к определению уровня препарата в сыворотке крови и мониторингу нейтрализующих АТ, что существенно затрудняет их оценку и может приводить к ошибочным результатам [25]. При изучении результатов терапии АДА у больных АС было выявлено, что клинический эффект зависит от концентрации препарата и формирования АТ к нему, что требует проведения соответствующего мониторинга с целью оптимизации лечения [8]. F.V. Vincent и соавт. [26] для подбора эффективной терапии предложили использовать алгоритм мониторинга сывороточного уровня ингибиторов ФНО α и АТ к ним у пациентов с первичной неэффективностью и потерей эффекта терапии. В обзоре литературы, подготовленном S. Garces и соавт. [27], показано, что нейтрализующие АТ снижают эффективность ингибиторов ФНО α , поэтому следует учитывать их иммуногенность при оценке эффекта проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, иммуногенность — это один из факторов, оказывающих влияние на эффективность ингибиторов ФНО α . Изучение иммуногенности ГИБП имеет большое значение в прогнозировании эффективности и переносимости терапии у больных АС.

Развитие вторичной неэффективности ИНФ может быть связано не только с появлением нейтрализующих его АТ и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими, пока неизвестными, причинами. Требуется дальнейшее изучение причин вторичной неэффективности ИНФ и методов ее преодоления. Для оптимизации терапии ингибиторами ФНО α необходимо внедрение персонализированного мониторинга с измерением концентрации препарата и АТ к нему в сыворотках больных.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №337, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании статьи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Благодарность

Благодарим компанию ООО «МСД Фармасьютикалс» за безвозмездное предоставление реагентов для определения уровня ингибиторов ФНО α и антител к ингибиторам ФНО α в сыворотке крови.

4. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8. doi: 10.1056/NEJMoa020888
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4
6. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1451-9. doi: 10.1002/art.10302
7. Wolbink 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;54:711-5. doi: 10.1002/art.21671
8. Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. Annual European Congress of Rheumatology, 2013. *The EULAR Journal*, Scientific Abstracts, 518.
9. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545
10. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):217. doi: 10.1186/ar3147
11. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF- α blocked immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685
12. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2011.406
13. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:211-5.
14. Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:164-72. doi: 10.1038/nrrheum.2013.4
15. Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:964-9.
16. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828
17. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-TNF- therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years – evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:340-5. doi: 10.1136/ard.2007.075879
18. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:661-8.
19. De Vries M, Wolbink G, Stapel S, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1787-8. doi: 10.1136/ard.2009.109702
20. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. doi: 10.1136/ard.2007.072397
21. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Соловьев СК, Эрдес ШФ. Попытка преодоления вторичной неэффективности инфликсимаба у больного анкилозирующим спондилитом с помощью плазмафереза (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):725-8 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Solov'ev SK, Erdes ShF. Attempt of overcoming secondary ineffectiveness of infliximab in a patient with ankylosing spondylitis using plasmapheresis (a case report). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):725-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-725-8
22. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206616
23. Markatseli TE, Migkos M, Somarakis G, et al. Infliximab infusion reactions in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthropathies. Annual European Congress of Rheumatology, 2013. *The EULAR Journal*, Scientific Abstracts, 432.
24. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and Anti-TNF-alpha Agents. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1051:559-69. doi: 10.1196/annals.1361.100
25. Vande Castele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):765-71. doi: 10.1111/apt.12030
26. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
27. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220