

НУРИАХМЕТОВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИММУНОГЕННОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ФНОА У
ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

3.1.18 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Абдулганиева Диана Ильдаровна

Официальные оппоненты:

Лукина Галина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Осипенко Марина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)

Защита состоится 7 июня 2022 года в 13:00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент
Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), в частности, анкилозирующий спондилит (АС), ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), представляют собой одну из наиболее сложных проблем внутренних болезней. Распространенность ИВЗ составляет около 3%, при этом она значительно выросла за последние несколько десятилетий (Bach J-F, 2002, Осипенко М.Ф., 2016). Эти заболевания характеризуются хроническим течением, часто с началом в раннем возрасте, существенным прогрессированием в течение жизни и нарушением функции пораженных органов, а также необходимостью тщательного подбора препаратов для купирования обострения и поддержания ремиссии.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и воспалительные артриты, несмотря на их различия в патогенезе и клинике, объединяют общие признаки, такие как роль комбинации генетической предрасположенности и триггеров окружающей среды в патогенезе, дисрегуляция иммунного ответа с инфильтрацией таргетных тканей активными иммунными клетками, системный воспалительный характер с развитием осложнений, наличие внесуставных/внекишечных проявлений, а также ответ на генно-инженерные биологические препараты, ставшие настоящим прорывом в лечении пациентов с ИВЗ, рефрактерных к базисной противовоспалительной терапии, и позволяющие добиться замедления прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни (Schett G., 2021, Лукина Г.В., 2019). Ингибиторы фактора некроза опухоли α (и-ФНО α) (инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), голимумаб, этанерцепт) относятся к препаратам первой линии терапии и воспалительных артритов, и ВЗК (Ивашкин, 2017; Ивашкин, 2019; Насонов, 2016; Насонов, 2018). Их эффективность достигает 70-80% (Белоусова Е.А., 2015; Deodhar A., 2020; Ebina K., 2018; Alipour O., 2021). Выживаемость терапии и-ФНО α к окончанию первого года лечения у пациентов с РЗ и ВЗК составляет 70-75% и 65-70%, соответственно, и

снижается с течением времени (Cruyssen, 2010; Baer P.A., 2018; Vuuyuru S.K., 2021). Причиной неэффективности может быть преобладание иных провоспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, различия в фармакокинетике и-ФНО α , а также особенности течения заболевания, недостаточность активного препарата и иммуногенность, то есть способность этих препаратов вызывать формирование антител (АТ) к ним, которые связываются с активным центром моноклональных АТ и снижают их эффективность (Navarro C., 2014; Fransen J., 2005; Kossi S., 2017; Wolbink G.J., 2006).

Несмотря на то, что ФНО α – один из наиболее важных цитокинов в патогенезе ИВЗ, специфические сигнальные пути различаются между отдельными заболеваниями, что приводит к определенным различиям в ответе на и-ФНО α , изучение которых позволит улучшить тактику ведения пациентов с ВЗК и воспалительными артритам.

Цель исследования

Оценить эффективность и иммуногенность ингибиторов ФНО α у пациентов с анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, болезнью Крона и язвенным колитом для оптимизации тактики ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность лечения ингибиторами ФНО α у пациентов с анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, болезнью Крона и язвенным колитом при проспективном наблюдении пациентов.
2. Изучить частоту и особенности формирования антител к ингибиторам ФНО α у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями.
3. Изучить концентрацию ингибиторов ФНО α у пациентов с ревматическими заболеваниями и воспалительными заболеваниями кишечника.
4. Проанализировать связь эффективности ингибиторов ФНО α с их иммуногенностью и концентрацией у пациентов с ревматическими заболеваниями и воспалительными заболеваниями кишечника.

Научная новизна

Впервые проведено сравнение эффективности ИНФ, АДА и ЦЗП, а также времени развития «ускользания» ответа на и-ФНО α у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Выявлено, что эффективность и-ФНО α выше у пациентов с РЗ (85,7%), чем с ВЗК (66,04%) ($p < 0,01$), при этом количество возникновения новых случаев неэффективности и-ФНО α за 100 пациенто-лет в группе РЗ втрое ниже при сравнении с группой ВЗК (IRR=3,13 на 100 пациенто-лет, $p < 0,01$). Кроме того, в группе ВЗК наблюдается 74,9% вероятность более раннего развития неэффективности ($p < 0,01$).

Впервые в России проведена сравнительная оценка иммуногенности и концентрации и-ФНО α у пациентов с РЗ и ВЗК. Выявлено, что АТ к и-ФНО α с одинаковой частотой определяются в обеих группах (20% и 15,1%). Частота выявления низкой концентрации препаратов сопоставима в обеих группах нозологий (42,9% при РЗ и 50,9% при ВЗК), однако при ЯК она определяется чаще всего ($p < 0,01$).

Впервые выявлены различия в связи между эффективностью терапии и-ФНО α и формированием АТ к и-ФНО α , а также их низкой концентрацией. Неэффективность терапии была связана с иммуногенностью и/или низкой концентрацией и-ФНО α у 80% пациентов с РЗ, в то время как у пациентов с ВЗК – в 50% случаев.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе работы была проанализирована эффективность лечения и-ФНО α пациентов с РЗ и ВЗК, а также выявлены различия в частоте и скорости развития их неэффективности.

У пациентов с РЗ эффективность и-ФНО α оказалась выше и сохранялась дольше, чем у пациентов с ВЗК. Случаи неэффективности и-ФНО α у пациентов с АС и РА в большинстве случаев были связаны с формированием АТ к ним и/или с низкой концентрацией препаратов. Таким образом, возможно предотвратить «ускользание» ответа на лечение в этой группе пациентов путем

терапевтического лекарственного мониторинга и регулированием дозирования препарата, а также интервалов между введениями.

В группе ВЗК неэффективность и-ФНО α была лишь в половине случаев связана с их низкой концентрацией или АТ к ним. Вероятнее всего, это обусловлено более сложным патогенезом и течением заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с РЗ частота сохранения эффективности терапии и-ФНО α при длительном наблюдении была выше в сравнении с пациентами с ВЗК, при этом количество случаев неэффективности и-ФНО α за 100 пациенто-лет при ВЗК оказалось втрое больше, чем при РЗ. У пациентов с ВЗК выявлена 75-процентная вероятность более раннего развития неэффективности и-ФНО α в сравнении с группой РЗ.

2. Формирование АТ к и-ФНО α одинаково часто наблюдалось у пациентов с РЗ и ВЗК. У пациентов, которые курят и не получают сопутствующую иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, метотрексат), положительные АТ выявлялись чаще всего.

3. Низкая концентрация и-ФНО α наиболее часто определялась у пациентов с ЯК, при этом частота её выявления у пациентов с РЗ и ВЗК оказалась сопоставима. Низкая концентрация ИНФ, дозируемого по массе тела, чаще наблюдалась у пациентов с ВЗК, чем с РЗ. Наличие внескелетных или внекишечных проявлений и отсутствие сопутствующей терапии азатиоприном или метотрексатом было ассоциировано с выявлением низкой концентрации и-ФНО α у всех пациентов с ИВЗ.

4. Неэффективность всех и-ФНО α у пациентов с РЗ была ассоциирована с низкой концентрацией препарата в сыворотке крови, неэффективность ИНФ и ЦЗП, кроме того, была связана с формированием АТ. В группе ВЗК лишь 50% случаев неэффективности были ассоциированы с иммуногенностью или низкой концентрацией препарата.

Личное участие

Диссертант самостоятельно провела набор пациентов в исследование, их клиническое обследование, динамическое наблюдение, интерпретацию результатов опросников, а также проведение иммуноферментного анализа в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Статистическую обработку полученных результатов, их анализ и интерпретацию, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций соискатель проводила лично.

Внедрение полученных результатов

Результаты работы внедрены в работу в следующих отделениях: терапевтическое отделение поликлиники и отделение гастроэнтерологии и ревматологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Применение практических рекомендаций и теоретических положений внедрено в учебный процесс при обучении студентов 6 курса, ординаторов, врачей терапевтического, гастроэнтерологического и ревматологического профиля на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Апробация и степень достоверности результатов исследования

Доклады с основными результатами диссертационной работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: Научно-практическая конференция «Салиховские чтения» (Казань, 2019), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), Annual European Congress of rheumatology of the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2021, E-Congress (Франкфурт, 2021), XI межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Научная весна 2021» (Саратов, 2021), IV Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» и IV Всероссийская конференция молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 2021), VI Съезд терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2021), VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые

цветы» (Казань, 2021), VII Съезд терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2021), V Всероссийская научно-практическая онлайн Конференция с международным участием «Междисциплинарные проблемы в ревматологии» (Санкт-Петербург, 2022).

Полученные результаты были отмечены дипломом 2 степени на конкурсе молодых терапевтов в рамках VI съезда терапевтов ПФО (Н.Новгород, 2021).

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации с темой «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

Публикации

По теме диссертации были опубликованы 12 работ, в их числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописи, содержит 34 рисунка и 10 таблиц; включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, 3 клинических случая, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 149 литературных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование выполнено на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский

(Приволжский) федеральный университет», ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г.Симферополь) в период с 2016 по 2020 год. Лабораторные исследования в рамках диссертационной работы были выполнены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Отбор пациентов в данное проспективное наблюдательное исследование проводили в соответствии с критериями включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет; установленный диагноз АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984 г.)), РА (в соответствии с классификационными критериями ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г.), БК или ЯК (на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений в соответствии с действующими на момент проведения исследования рекомендациями); терапия и-ФНО α (ИНФ, АДА или ЦЗП); добровольное согласие пациента на участие в исследовании, выраженное путём подписания формы информированного согласия на включение в исследование.

Обследование пациентов с изучаемыми нозологиями проводилось в соответствии с современными рекомендациями. Для оценки активности заболевания у пациентов с АС использовался индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), при РА – индексы DAS28, SDAI и CDAI (РА), при БК – индекс активности болезни Крона CDAI (Crohn's disease activity index), при ЯК – клинические критерии Truelove-Witts и частичный индекс Мейо. Ответ на терапию и-ФНО α у пациентов с АС оценивался по критериям ASAS (ASAS20 – улучшение $\geq 20\%$ или ≥ 1 пункта по ЧРШ по крайней мере 3 показателей), с РА – критерии EULAR (изменение DAS28 на $\geq 0,6$ балла), с БК – снижение CDAI на ≥ 100 баллов, с ЯК – снижение частичного индекса Мейо без эндоскопической оценки на $\geq 30\%$. Также проводилось однократное измерение методом иммуноферментного анализа концентрации соответствующего и-ФНО α (непосредственно перед плановым введением препарата) и уровня АТ к

нему. Из 123 включенных в исследование 36 пациентам забор крови для оценки концентрации и-ФНО α и уровня АТ производился дважды с интервалом 15 [13; 17] месяцев. Пороговые значения терапевтической концентрации и-ФНО α для ВЗК были приняты в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации гастроэнтерологов (Feuerstein J.D., 2017) (5 мкг/мл для ИНФ, 5 мкг/мл для АДА, 20 мкг/мл для ЦЗП), для РЗ – в соответствии с исследованиями (1 мкг/мл для ИНФ, 5 мкг/мл для АДА, 20 мкг/мл для ЦЗП).

Статистическая обработка результатов исследования

Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При сравнении количественных признаков групп использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп и U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 либо точный критерий Фишера, а также отношение шансов (ОШ) с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ). Для оценки риска развития неэффективности терапии производился расчет показателей определяли incidence rate (IR, плотность инцидентности) – интенсивность наступления событий за определенный стандартизированный временной промежуток (количество случаев неэффективности за 100 пациенто-лет). Для сравнения двух групп вычислялось incidence rate ratio (IRR) – отношение двух плотностей инцидентностей. 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 отношений рисков (ОР; отношение моментных рисков) и вероятности в %, которая высчитывалась по формуле $p = \text{ОР} / (1 + \text{ОР})$. Для визуализации модели использованы кривые выживаемости Каплана-Майера.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В исследование были включены 123 пациента с верифицированными диагнозами АС ($n=50$, 40,7%), РА ($n=20$, 16,3%), БК ($n=38$, 30,9%) и ЯК ($n=15$,

12,2%). Пациенты получали лечение ИНФ (13 (18,6%) пациентов с РЗ, 23 (43,4%) с ВЗК), АДА (36 (51,4%) пациентов в группе РЗ, 13 (24,5%) в группе ВЗК) и ЦЗП (21 (30%) с РЗ, 17 (32,1%) с ВЗК). Пациенты были сопоставимы по клиническим характеристикам, в том числе по активности заболевания. Полный период наблюдения составил 23 [8; 24] месяца после включения в исследование.

У 95 (77,2%) эффективность и-ФНО α согласно соответствующим для каждой нозологии индексам сохранялась в течение всего периода наблюдения. В группе РЗ эффективность и-ФНО α выявлена у 60 (85,7%) пациентов, а в группе ВЗК – у 35 (66,04%) пациентов (рисунок 1). Таким образом, в группе РЗ частота эффективности и-ФНО α оказалась достоверно в 1,298 раз выше, чем при ВЗК (ОШ 1,298, 95% ДИ 1,046-1,61, $p=0,01$).

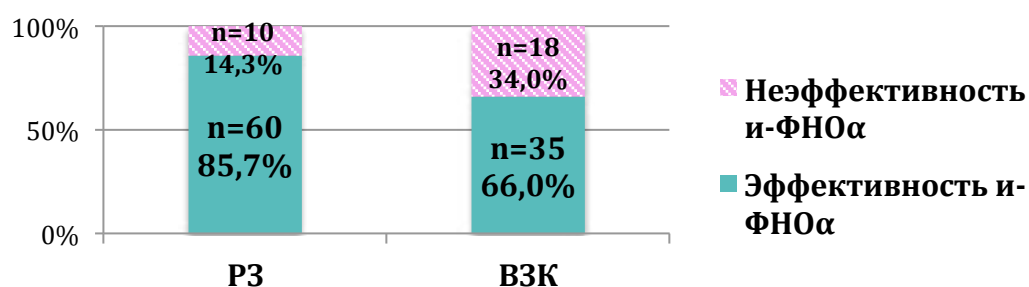


Рисунок 1 – Эффективность и-ФНО α при РЗ и ВЗК

В целом, частота эффективности при отдельных нозологиях оказалась сопоставимой с результатами ранее проведенных исследований, несмотря на то, что прямое сравнение эффективности между группами ИВЗ не проводилось (Deodhar A., 2020; Ebina K., 2018; Alipour O., 2021).

Эффективность ИНФ и АДА оказалась сопоставима между группами ИВЗ (для ИНФ ОШ 1,18, 95% ДИ 0,87-1,88, $p>0,05$, для АДА ОШ 1,20, 95% ДИ 0,93-1,86, $p>0,05$) (рисунок 2). ЦЗП был эффективен почти у всех пациентов с РЗ (в 95,2% случаев), при этом в группе ВЗК «ускользание» ответа на ЦЗП наблюдалось у 6 пациентов с БК (35,3%, ОШ 1,472, 95% ДИ 1,023-2, $p<0,05$).

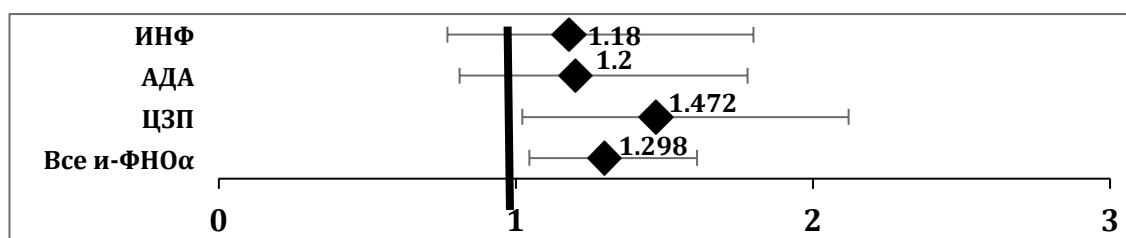


Рисунок 2 – Сравнение шансов развития неэффективности различных и-ФНОα у пациентов с РЗ и ВЗК

В исследовании была проанализирована связь между клиническими особенностями заболеваний и эффективностью терапии и-ФНОα (таблица 1). При наличии внескелетных/внекишечных проявлений в группе ВЗК неэффективность и-ФНОα развивалась чаще, чем при РЗ (36% против 11,5%, ОШ 4,313, 95% ДИ 1,007-18,46, $p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с ВЗК, в сравнении с пациентами с РЗ, наблюдалась тенденция к большей частоте развития неэффективности и-ФНОα на фоне приема сопутствующей терапии (36,4% против 12,8%, ОШ 3,9, 95% ДИ 0,88-17,46, $p = 0,06$).

Таблица 1 – Характеристика пациентов с эффективностью и неэффективностью лечения

Характеристики	РЗ		ВЗК	
	Эфф.	Неэфф.	Эфф.	Неэфф.
Возраст, годы	39,98±1,68	39,0±3,59	34,17±1,89	35,17±2,72
Длительность симптомов на момент начала терапии	6,67 [4,79;15,42]	10,63 [5,17;17,3]	5,58 [2,23;11,67]	3,5 [1,44;8,19]
Внекишечные/внескелетные проявления	88,5%	11,5%*	64%	36%*
Прием метотрексата или азатиоприна	87,2%	12,8%*	64,1%	35,9%*

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении между РЗ и ВЗК.

Для определения частоты возникновения новых случаев неэффективности и-ФНОα за стандартизированный интервал времени был рассчитан показатель incidence rate (IR, плотность инцидентности) неэффективности и-ФНОα за 100 пациенто-лет (рисунок 3). У пациентов с РЗ данный показатель составил 5,43 случаев (95% ДИ 2,92-10,1) на 100 пациенто-лет, в то время как в группе ВЗК он оказался гораздо выше – 17,02 случая (95% ДИ 10,72-27,01) на 100 пациенто-лет. Таким образом, количество случаев неэффективности и-ФНОα на 100 пациенто-лет в группе ВЗК превышает

соответствующий показатель в группе РЗ более чем в 3 раза (IRR 3,13, 95% ДИ 1,37-7,59, $p < 0,01$) (рисунок 4).

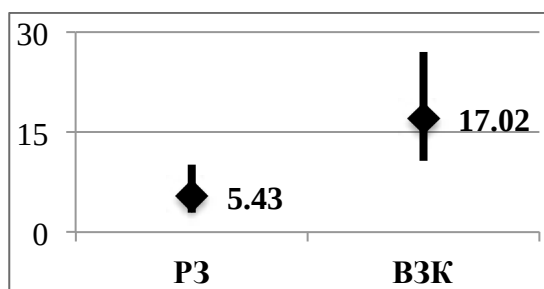


Рисунок 3 – IR неэффективности и-ФНОα за 100 пациенто-лет у пациентов с РЗ и ВЗК

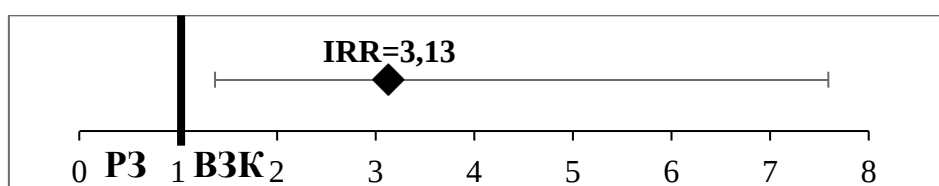


Рисунок 4 – IRR неэффективности и-ФНОα на 100 пациенто-лет у пациентов с РЗ и ВЗК

Для изучения сохранения эффективности и-ФНОα на протяжении всего периода наблюдения пациентов с ИВЗ (бессобытийной выживаемости) были построены кривые Каплана-Майера и проведен логранговый тест (рисунок 5). Было показано, что в группе РЗ сохранение терапии наблюдалось чаще и дольше, чем в группе ВЗК (Log-rank тест=8,1, $p_{\text{log-rank}}=0,004$).

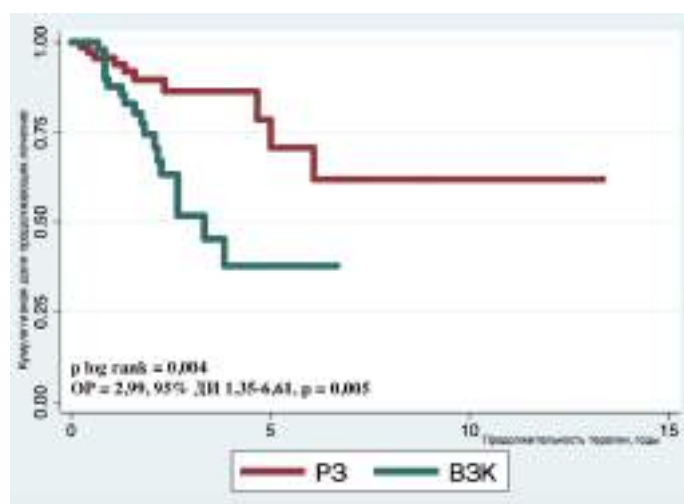


Рисунок 5 – Кривые выживаемости терапии Каплана-Майера при РЗ и ВЗК

При использовании регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса дополнительно было определено отношение рисков развития неэффективности (ОР), которое составило 2,99 (95% ДИ 1,35-6,61, $p < 0,01$) – это соответствует 74,9% вероятности более раннего развития неэффективности в группе ВЗК, чем в группе РЗ.

При изучении АТ к и-ФНО α было выявлено, что положительные АТ к и-ФНО α были обнаружены у в группе РЗ у 14 (20%) пациентов, в группе ВЗК – у 8 (15,1%) (рисунок 6).

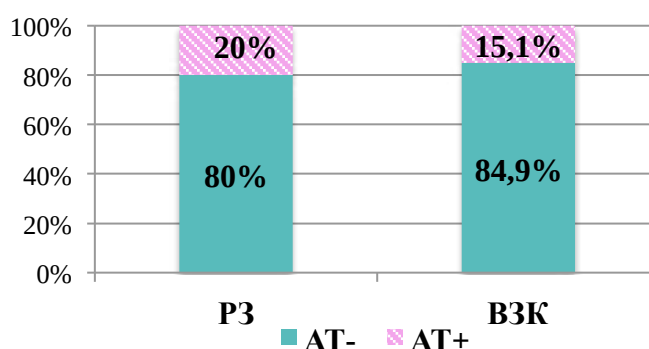


Рисунок 6 – Частота выявления положительных АТ у пациентов с РЗ и ВЗК

Примечание. АТ- – АТ-негативные пациенты, АТ+ – АТ-позитивные пациенты.

Формирование АТ было ассоциировано с курением (ОШ 6,032, 95% ДИ 1,255-28,99, $p < 0,05$), что совпадает с известными данными других авторов (Glintborg В., 2016). Также наблюдалась тенденция к более частому формированию АТ у пациентов, не получающих сопутствующую терапию метотрексатом или азатиоприном (26,2% против 13,8%, $p = 0,08$), при этом среди пациентов с РЗ она достигала статистической значимости (39,1% против 17,0%, ОШ 3,134, 95% ДИ 1,011-9,714, $p < 0,05$).

Концентрация и-ФНО α и частота выявления их низких значений оказались сопоставимы у пациентов с РЗ и ВЗК ($n = 30$ (42,9%) против $n = 27$ (50,9%), $p > 0,05$) (рисунок 7), за исключением ИНФ, дозируемого по массе тела, низкая концентрация которого чаще наблюдалась у пациентов с ВЗК, чем с РЗ (87% vs 46,2%, $p < 0,05$). Среди ИВЗ низкая концентрация и-ФНО α наиболее

часто определялась в группе ЯК (12, 80%, ОШ 5,6, 95% ДИ 1,493-20,999, $p<0,01$). Ранее в исследованиях при отдельных заболеваниях были показаны сопоставимые значения (Maas A., 2012; Natsuki I., 2020).

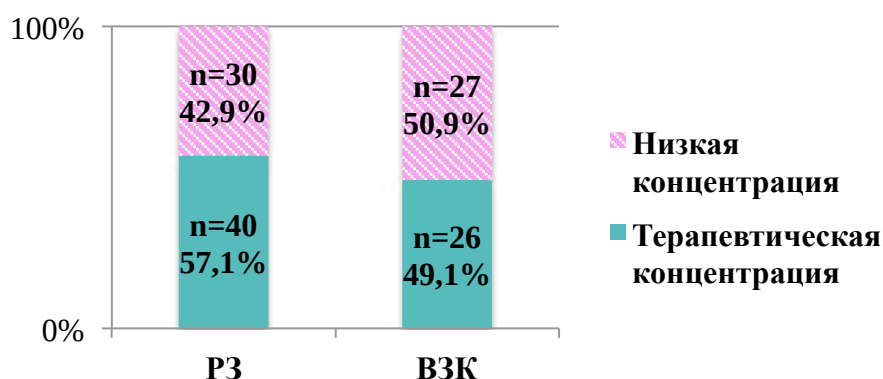


Рисунок 7 – Частота низкой концентрации всех и-ФНОα при РЗ и ВЗК

Среди клинических особенностей, ассоциированных с низкой концентрацией, были выделены наличие внескелетных или внекишечных проявлений (ОШ 2,071, 95% ДИ 0,99-2,294, $p<0,05$) и отсутствие сопутствующей терапии иммуносупрессорами (метотрексатом или азатиоприном) (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,05-4,46, $p<0,05$), что согласуется с данными других авторов (Lee T.W., 2010).

У абсолютного большинства пациентов с положительными АТ выявлялась низкая концентрация и-ФНОα, что не противоречит уже известным данным (Chen D.Y., 2015; Strand V., 2017), при этом наличие АТ на фоне терапевтической концентрации и-ФНОα наблюдалось исключительно в группе ЦЗП (30%).

Из ранее опубликованных исследований известно, что иммуногенность и низкая концентрация и-ФНОα могут приводить к ускользанию ответа на терапию (de Vries M.K., 2009; Yanai H., 2014). Однако ранее не было опубликовано ни одно исследование, которое бы сравнивало связь эффективности и-ФНОα у пациентов с разными группами ИВЗ с положительными АТ и низкой концентрацией.

В данном исследовании среди пациентов с неэффективностью и-ФНОα в группе РЗ положительные АТ определялись в 4 (40%) случаях, в группе ВЗК АТ – у 2 (11,1%) пациентов (рисунок 8). При этом при исключении пациентов, получавших АДА, который является полностью гуманизированным и, соответственно, наименее иммуногенным моноклональным АТ, было выявлено, что среди «неответчиков» на ИНФ и ЦЗП в группе РЗ трое (75%) имели положительные АТ, в то время как в группе ВЗК у значительно меньшей доли пациентов с неэффективностью выявлялись АТ (14,3%; ОШ 0,056, 95% ДИ 0,004-0,838, $p < 0,05$).

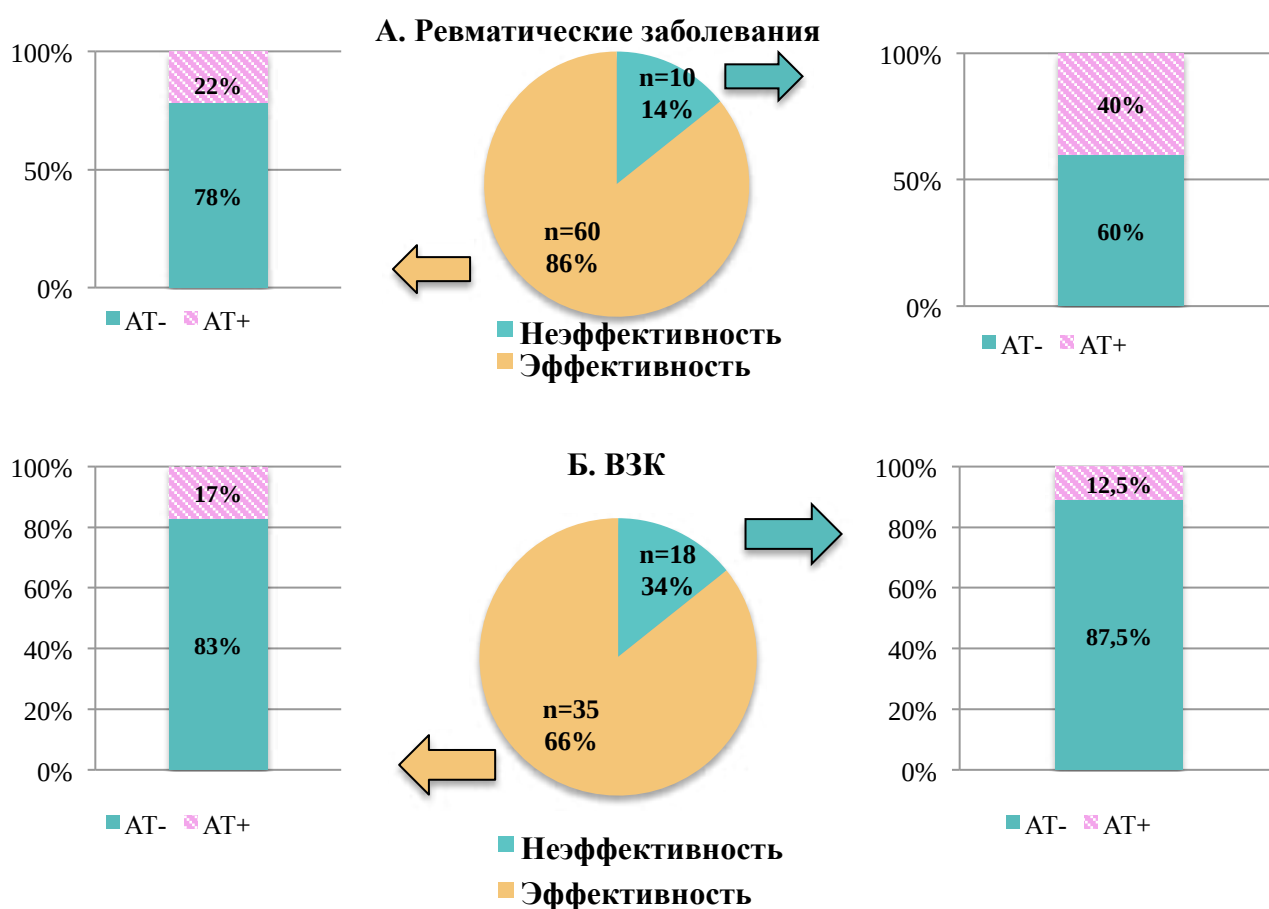


Рисунок 8 – Иммуногенность у пациентов с эффективностью и неэффективностью и-ФНОα: А. у пациентов с РЗ; Б. у пациентов с ВЗК

Примечание. АТ- – АТ-негативные пациенты, АТ+ – АТ-позитивные пациенты.

Интересно, что в случае развития неэффективности при длительности терапии более 1 года у большинства пациентов с РЗ выявлялись положительные АТ (57,9%), в то время как при ВЗК ни в одном случае АТ

выявлены не были ($p < 0,05$). В исследовании Ungar B. et al. было показано, что при ВЗК персистирующие АТ, т.е. те, которые влияют на фармакокинетику препарата и его эффективность, формируются преимущественно в течение первого года лечения, в то время как транзистентные АТ, не имеющие какие-либо клинические последствия, могут выделяться на протяжении всей длительности лечения и-ФНО α (Ungar B., 2014).

Низкая концентрация и-ФНО α в группе РЗ достоверно чаще выявлялась у «неответчиков» (рисунок 9), чем у пациентов с эффективностью лечения (8 (80%) против 23 (40%) случаев с эффективностью, ОШ 6,0, 95% 1,172-30,725, $p < 0,05$). В группе ВЗК, напротив, количество случаев выявления низкой концентрации было сопоставимо между пациентами с эффективностью и неэффективностью терапии (18 (51,4%) против 9 (50%), $p > 0,05$). При исключении ИНФ, дозируемого, в отличие от остальных препаратов, по массе тела, доля «неответчиков» с низкой концентрацией оказалась в 7 раз выше в группе РЗ, чем ВЗК (71,4% против 10%, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить различия в эффективности и-ФНО α у пациентов с РЗ и ВЗК, а также в их связи с иммуногенностью и концентрацией и-ФНО α . У пациентов с РЗ эффективность и-ФНО α оказалась выше и сохранялась дольше, чем у пациентов с ВЗК. Случаи неэффективности и-ФНО α у пациентов с АС и РА в большинстве случаев были связаны с формированием АТ к ним или с низкой концентрацией препаратов, а значит, предотвратить «ускользание» ответа на лечение в этой группе пациентов возможно путем терапевтического лекарственного мониторинга и регулированием дозирования препарата, а также интервалов между введениями. В группе ВЗК неэффективность и-ФНО α лишь в половине случаев была связана с их низкой концентрацией или АТ к ним. Вероятнее всего, это обусловлено более сложным патогенезом ВЗК.

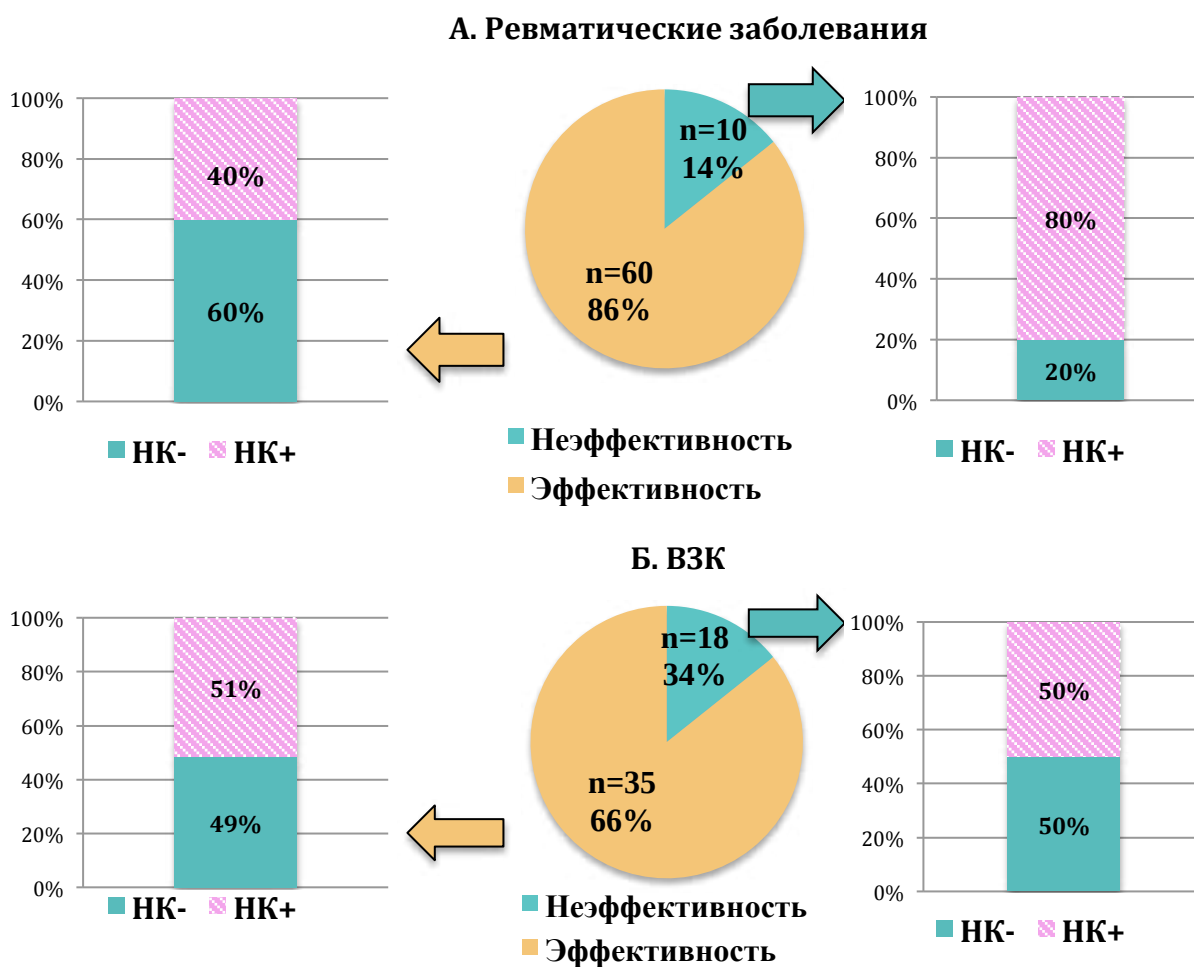


Рисунок 9 – Концентрация и-ФНОα у пациентов с эффективностью и неэффективностью лечения: А. у пациентов с РЗ; Б. у пациентов с ВЗК

Примечание. НК- – терапевтическая концентрация, НК+ – низкая концентрация.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с РЗ частота эффективности терапии и-ФНОα выше в сравнении с пациентами с ВЗК (85,7% против 66,04%, ОШ 1,298, $p=0,01$). В группе РЗ количество случаев неэффективности и-ФНОα за 100 пациенто-лет вдвое меньше, чем при ВЗК ($IRR=3,13$, $p<0,01$). Эффективность терапии на протяжении всего периода наблюдения пациентов сохранялась достоверно чаще и дольше в группе РЗ, чем в группе ВЗК (Log-rank тест=8,1, $plog-rank<0,01$), при этом у пациентов с ВЗК вероятность более раннего развития неэффективности и-ФНОα в сравнении с группой РЗ составляет 74,9% ($OR=2,99$, $p<0,01$). Кроме того, при наличии внекишечных проявлений в группе ВЗК неэффективность и-ФНОα развивалась чаще, чем у пациентов с РЗ с внескелетными проявлениями (ОШ 4,31, $p<0,05$).

2. Частота формирования АТ к и-ФНО α не различается у пациентов с РЗ и ВЗК (20% против 15,1%, $p>0,05$). У всех пациентов с ИВЗ курение было ассоциировано с формированием АТ (ОШ 6,03, $p<0,05$). При РЗ отсутствие сопутствующей иммуносупрессивной терапии (азатиоприн, метотрексат) также приводило к более частому формированию АТ ($p<0,05$), в то время как у пациентов с АС аксиальная форма (50% против 11,9%, ОШ 0,135, $p<0,05$) была чаще связана с иммуногенностью.

3. Пациенты с РЗ и ВЗК не различаются по частоте выявления низкой концентрации препаратов (42,9% против 50,9%, $p>0,05$), однако при АС низкая концентрация встречается достоверно реже ($p=0,01$). Наиболее часто низкая концентрация и-ФНО α встречается при ЯК (80% против 41,7%, ОШ 5,6, $p<0,01$). При этом низкая концентрация ИНФ, дозируемого по массе тела, чаще наблюдается у пациентов с ВЗК, чем с РЗ. У всех пациентов низкая концентрация и-ФНО α выявляется чаще при наличии внескелетных/внекишечных проявлений и отсутствии сопутствующей терапии азатиоприном или метотрексатом ($p<0,05$).

4. Неэффективность и-ФНО α у пациентов с РЗ при лечении ИНФ и ЦЗП связана с формированием АТ, что менее характерно для ВЗК. У 80% пациентов с РЗ неэффективность и-ФНО α также ассоциирована с низкой концентрацией препарата в сыворотке. В группе ВЗК в большинстве случаев такая связь не обнаружена.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с РЗ при развитии неэффективности после периода инициации и-ФНО α рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг с определением концентрации препарата и уровня АТ для выбора дальнейшей тактики и решения вопроса о смене терапии, изменения дозы препарата и/или интервалов между введениями. Наиболее целесообразно проводить терапевтический лекарственный мониторинг пациентам курящим, не получающим сопутствующую терапию иммуносупрессорами, при наличии

внескелетных проявлений, а также пациентам с аксиальным поражением при АС, особенно с 3-4 стадией сакроилиита.

2. Пациентам с ВЗК требуется более пристальный контроль эффективности терапии и своевременное внесение изменений в тактику лечения, особенно у пациентов с внекишечными проявлениями и при отсутствии сопутствующей терапии иммуносупрессорами. При ВЗК иммуногенность и низкая концентрация и-ФНО α не могут рассматриваться в качестве основных причин неэффективности лечения, вероятно, ввиду особенностей патогенеза. Определение концентрации препарата и уровня АТ может быть показано пациентам с внекишечными проявлениями, а также курящим и не получающим сопутствующую терапию азатиоприном.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы, посвященной влиянию особенностей ИВЗ на эффективность и иммуногенность и-ФНО α , а также их взаимосвязи, включают определение механизмов патогенеза ВЗК, способствующих ускользанию ответа на эту группу препаратов, а также разработку персонифицированной терапии с выбором оптимальной тактики ведения пациентов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Нуриахметова, Т. Ю. Неэффективность терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α и возможные пути ее преодоления / Т. Ю. Нуриахметова, Д. И. Абдулганиева // Практическая медицина. – 2018. – № 7 (2). – С. 72-80.

2. Особенности ответа на инфликсимаб пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анкилозирующим спондилитом / Т. Ю. Нуриахметова, И. Х. Валеева, Я. О. Шевнина [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – № 2. – С. 64-70.

3. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли – и их концентрация и иммуногенность: особенности при различных

иммуноопосредованных заболеваниях / Т. Ю. Нуриахметова, И. Х. Валеева, Я. О. Шевнина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 16. – С. 47-52.

4. Trough levels of TNF- α inhibitors and their immunogenicity in the treatment of rheumatic diseases and inflammatory bowel diseases / T. Nuriakhmetova, I. Valeeva, J. Shevnina, D. Abdulganieva // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2021. – № 80. – P. 1830.

5. Нуриахметова, Т. Ю. Концентрация ингибиторов фактора некроза опухоли α в сыворотке крови у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями / Т. Ю. Нуриахметова, Н. А. Черемина, Д. И. Абдулганиева // «Боткинские чтения»: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 206-207.

6. Роль сопутствующей терапии в ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли α при лечении различных иммуновоспалительных заболеваний / Т. Ю. Нуриахметова, А. Г. Васильев, Л. Р. Садыкова, Д. И. Абдулганиева // «Боткинские чтения»: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 205-206.

7. Нуриахметова, Т. Ю. Различия фармакокинетики ингибиторов фактора некроза опухоли α и ее связи с эффективностью терапии воспалительных заболеваний кишечника и ревматических заболеваниях / Т. Ю. Нуриахметова, Я. О. Шевнина, Э. С. Заманова // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. – 2021. – № 2. – С. 43-44.

8. Особенности иммуногенности ингибиторов фактора некроза опухоли α у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями / Т. Ю. Нуриахметова, А. Х. Одинцова, Е. В. Сухорукова, Д. И. Абдулганиева // IV Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» и IV Всероссийская конференция молодых терапевтов. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 44.

9. Нуриахметова, Т. Ю. Зависимость иммуногенности и эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α от длительности лечения различных иммуновоспалительных заболеваний / Т. Ю. Нуриахметова, Я. О. Шевнина, Е. В. Сухорукова // IV Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» и IV Всероссийская конференция молодых терапевтов. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 56.

10. Нуриахметова, Т. Ю. Связь эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α с их иммуногенностью у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями / Т. Ю. Нуриахметова, И. Х. Валеева, Л. Р. Садыкова // 27-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых. Сборник тезисов. – Казань, 2021. – С. 1081-1082.

11. Различия эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении различных иммуновоспалительных заболеваний / Т. Ю. Нуриахметова, А. Г. Васильев, Н. А. Черемина, Д. И. Абдулганиева // VII Съезд терапевтов Южного федерального округа. Сборник тезисов. – Ростов-на-Дону, 2021. – С. 68-69.

12. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями / Т. Ю. Нуриахметова, А. Х. Одинцова, Е. В. Сухорукова, Д. И. Абдулганиева // VI Съезд терапевтов ПФО. Сборник тезисов. – Н. Новгород, 2021. – С. 22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

АДА – адалимумаб

АС – анкилозирующий спондилит

АТ – антитела

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания

ИНФ –инфликсимаб

и-ФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли α

ОШ – отношение шансов

ОР – отношение рисков

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматические заболевания

ЦЗП – цертолизумаб пэгол

ЯК – язвенный колит

ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) – международное общество по изучению спондилоартритов

ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности анкилозирующего спондилита с С-реактивным белком

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Басовский индекс активности анкилозирующего спондилита

CDAI (Crohn's disease activity index) – индекс активности болезни Крона

CDAI (PA) (Clinical Disease Activity Score) – клинический индекс активности ревматоидного артрита

DAS28 (Disease Activity Score-28) – индекс активности РА, включающий 28 суставов

EULAR (European League Against Rheumatism) – Европейская антиревматическая лига

SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности заболевания