

# Попытка преодоления вторичной неэффективности инфликсимаба у больного анкилозирующим спондилитом с помощью плазмафереза (описание случая)

О.А. Румянцева, А.Г. Бочкова, С.К. Соловьев, Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Контакты:** Оксана Алексеевна Румянцева [oxi-69@mail.ru](mailto:oxi-69@mail.ru)

**Contacts:** Oksana Rumyantseva [oxi-69@mail.ru](mailto:oxi-69@mail.ru)

Поступила 19.08.13

В статье рассмотрена проблема вторичной неэффективности фактора некроза опухоли  $\alpha$  инфликсимаба (ИНФ) и описана попытка устранения этой проблемы с помощью плазмафереза (ПФ) у больного анкилозирующим спондилитом, длительно (более 4 лет) получающего лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг. После проведения ПФ терапия ИНФ обеспечивала продолжительное клиническое и лабораторное улучшение состояния пациента. Можно предположить, что ПФ позволил частично преодолеть вторичную неэффективность ИНФ и может быть использован у отдельных пациентов при отсутствии возможности замены ИНФ на другой ингибитор ФНО $\alpha$ .

**Ключевые слова:** инфликсимаб; плазмаферез; анкилозирующий спондилит.

**Для ссылки:** 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.

## ATTEMPT OF OVERCOMING SECONDARY INEFFECTIVENESS OF INFLIXIMAB IN A PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS USING PLASMAPHERESIS (A CASE REPORT)

O.A. Rumyantseva, A.G. Bochkova, S.K. Solov'ev, Sh.F. Erdes

The article focuses on the problem of secondary ineffectiveness of tumor necrosis factor  $\alpha$  infliximab (INF) and describes an attempt of using plasmapheresis (PF) to eliminate this problem in a patient with ankylosing spondylitis who had received INF treatment at a dose of 5 mg/kg for a long time (over 4 years). After PF, the IFF therapy ensured a long-term clinical and laboratory improvement of patient's condition. One can assume that PF made it possible to overcome secondary ineffectiveness of INF and can be used in some patients in cases when INF cannot be replaced with another TNF $\alpha$  inhibitor.

**Keywords:** infliximab; plasmapheresis; ankylosing spondylitis.

**For references:** 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). Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):725–8.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-725-8>

Известно, что по крайней мере у трети пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), они либо не дают эффекта, либо теряют свою первоначальную эффективность. При неэффективности первого ингибитора ФНО $\alpha$ , чаще всего инфликсимаба (ИНФ), назначается другой препарат данной группы. Однако в ряде случаев этого сделать не удается (по объективным причинам, связанным с трудностями получения нового препарата), в связи с чем существует необходимость преодоления вторичной неэффективности исходного препарата.

Причиной потери эффекта или плохой переносимости может служить иммуногенность этих препаратов, связанная с выработкой нейтрализующих антител. По данным ряда исследований, выявлена корреляция между образованием антител к препарату и его низкой концентрацией в крови [1]. В работе М.К. De Vries и соавт. [2] показано, что повышение титров антител к ИНФ является одной из основных причин потери

его эффективности при длительной терапии. Однако А. Cassinotti и соавт. [3] не получили убедительных данных о влиянии антител к ИНФ на эффективность и безопасность терапии.

Имеются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие об успешном использовании плазмафереза (ПФ) у больных с потерей эффекта ИНФ. В связи с этим в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН изучалась возможность использования ПФ для устранения вторичной неэффективности ИНФ у больных спондилоартритами. За вторичную неэффективность принималось значительное снижение эффекта ИНФ после периода длительной успешной терапии с развитием обострения через 4 нед после двух последовательных инфузий препарата.

Методика терапевтического ПФ заключается в удалении из кровотока цельной плазмы или ее белковых компонентов, в том числе антител. В ФГБУ «НИИР

им. В.А. Насоновой» РАМН проводится мембранный ПФ в непрерывном режиме (аппарат Kugaay KM7500) с использованием фильтра «Роса». Антикоагулянты: цитрат натрия, гепарин 15–20 тыс. МЕ. Удаляется 1000–1200 мг плазмы за сеанс, длительность процедуры 60–120 мин. В качестве замещающей жидкости используется изотонический раствор натрия хлорида. После каждого сеанса ПФ дополнительно внутривенно вводится 250 мг метилпреднизолона (МП) для предотвращения возможного развития синдрома «рикошета» за счет активации В-лимфоцитов и плазматических клеток, наблюдаемого после проведения экстракорпоральных процедур [4–10]. Исходно и на фоне проведения процедур ПФ у больных производится забор крови для последующего определения уровня антител к ИНФ и концентрации ИНФ в сыворотке.

В настоящей работе представлены результаты использования ПФ у одного больного, которому проводится длительное (более 4 лет) регулярное лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг. Больной наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН с 2008 г. с диагнозом: анкилозирующий спондилит (АС), HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия (двусторонний сакроилит 4-й стадии по Kellgren, множественные синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов в шейном отделе), двусторонний деструктивный коксит, периферический артрит, осложнения (вторичный остеоартроз коленных суставов, сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов, стойкое ограничение движений в плечевых, височно-нижнечелюстных суставах), энтезопатии, рецидивирующий увеит обоих глаз, анемия, высокая активность, функциональная недостаточность 2-й степени.

**Больной С., 24 лет, житель Владимирской области.** Болен с 2000 г. (с 12 лет), в дебюте — артрит левого тазобедренного сустава, затем — правого голеностопного, правого коленного суставов, через год присоединился артрит левого плечевого, правого тазобедренного и правого голеностопного суставов, боли в шейном отделе позвоночника, отмечались высокая лабораторная активность, анемия, паховый лимфаденит, лихорадка. Наблюдался и лечился с диагнозом: реактивный артрит, получал бициллин-5, цефазолин, ибупрофен, далагил, назначался метотрексат в дозе 15 мг/нед (принимал больше года), постоянно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В 2003 г. к терапии добавлены циклоспорин, преднизолон (2 мес), проведены 4 внутривенных введения циклофосфана. Несмотря на терапию у больного появились боли и ограничение движений в поясничном и грудном отделах позвоночника, с 2008 г. — выраженные боли и ограничение

движений в шейном отделе позвоночника, рецидивировал артрит локтевых, коленных суставов с формированием их сгибательных контрактур, височно-нижнечелюстных суставов с ограничением открывания рта, нарастали боли и ограничение движений в плечевых и тазобедренных суставах. С 2006 г. наблюдается рецидивирующий увеит (по 2–5 рецидивов в год), требующий локальной терапии глюкокортикоидами (ГК), с развитием осложнений (кушингоид, осложненная катаракта). В 2008 г. — первая консультация в ФГБУ «НИИР» РАМН, выявлен двусторонний сакроилит, HLA-B27-положительный, установлен диагноз АС, в связи со стойкой высокой активностью рекомендован ИНФ (фоновая терапия — диклофенак 100–200 мг/сут). В декабре 2008 г. по месту жительства начата терапия ИНФ по стандартной схеме в дозе 300–400 мг на инфузию. В течение первого года лечения эффект ИНФ был выраженный и сохранялся в течение 8 нед после инфузии, однако с 2010 г. наблюдалось сокращение продолжительности улучшения до 4 нед, после чего ухудшались клинические и лабораторные показатели, рецидивировал увеит.

В октябре 2011 г. было рекомендовано более частое введение препарата — через каждые 6 нед в полной дозе (400 мг). Произведено две инфузии ИНФ с интервалом 6 нед в дозе 400 мг — с небольшим улучшением со стороны суставов и позвоночника, однако имели место три рецидива увеита (каждый — через 4 нед после инфузии), потребовавшие 14-дневного курса локальной терапии ГК. Несмотря на сокращение интервала между инфузиями до 6 нед у больного сохранялась высокая активность заболевания: BASDAI 5,5, BASFI 6,4, ночная боль в позвоночнике 4 по числовой ранговой шкале (ЧРШ), BASMI 8, СОЭ 25 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) 66,7 мг/л.

Замена ИНФ на другой ингибитор ФНО $\alpha$  не представлялась возможной по техническим причинам, в связи с этим с целью повышения эффективности ИНФ больному в феврале 2012 г. в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН перед инфузией было проведено два последовательных сеанса ПФ. Обострение увеита наступило через 1 мес после инфузии ИНФ, но протекало легче и купировано через 6 дней. По месту жительства были произведены еще три инфузии ИНФ в дозе 400 мг с интервалом 6 нед, в промежутках между инфузиями наблюдались эпизоды увеита (через 4, затем через 6 нед после каждой инфузии), купированные на фоне локальной терапии в течение 7–10 дней. Со стороны суставов и позвоночника выраженного обострения не было, сохранялись боли механического ритма в левом тазобедренном суставе. Таким образом, после первого курса ПФ отмечались стойкое снижение активности заболевания (BASDAI 3,3; BASFI 5,5; ночная боль в позвоночнике 3 по ЧРШ; BASMI 6; СОЭ 18 мм/ч; уровень СРБ 7 мг/л)

Динамика отдельных показателей на фоне проведения ПФ

Показатель	Исходно	После первого курса ПФ	После второго курса ПФ
СОЭ, мм/ч	25	18	5
СРБ, мг/л	66,7	7	4,8
BASDAI (ЧРШ 0–10)	5,1	3,3	2,6
BASFI (ЧРШ 0–10)	6,4	5,5	6,0
Ночная боль в позвоночнике (ЧРШ 0–10)	4	3	2
BASMI (0–10)	8	6	6
Рецидивы увеита	Через 4 нед после инфузии	Через 5 нед после инфузии (в среднем)	Не было

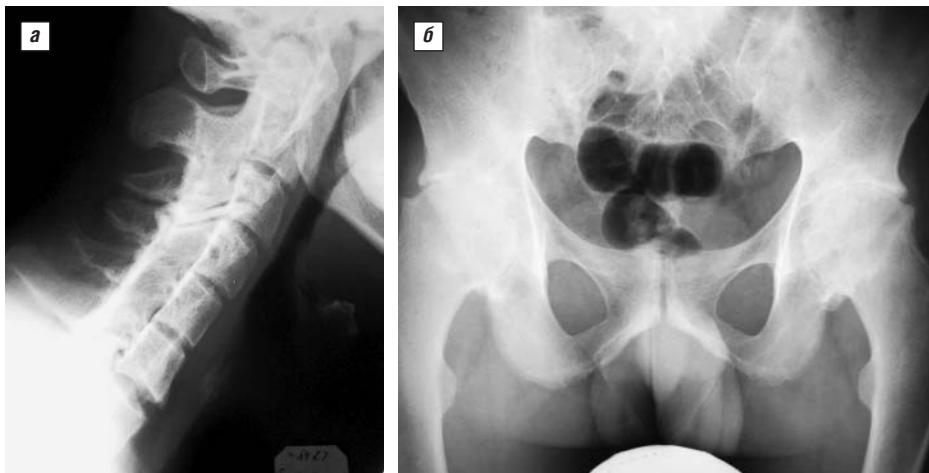


Рис. 1. Рентгенограммы таза (а) и шейного отдела позвоночника (б) больного С.

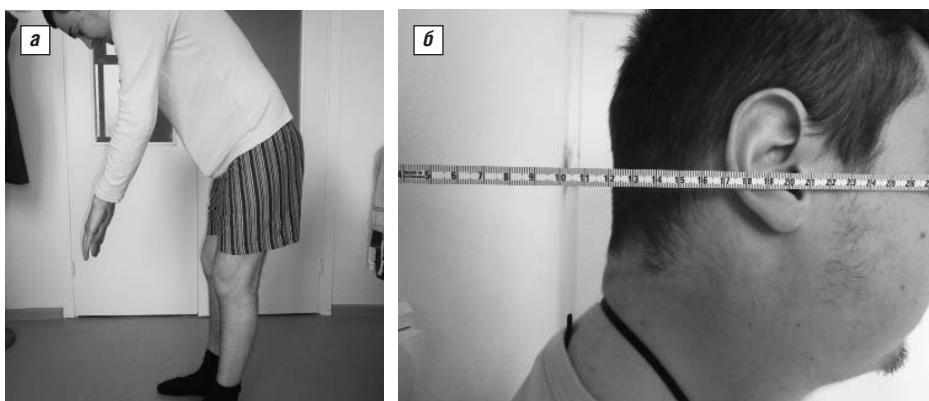


Рис. 2. Демонстрация ограничения движений у больного С. а – в поясничном отделе позвоночника (симптом Томайера 48 см); б – в шейном отделе (расстояние козелок – стена 20,5 см)

и улучшение по критериям ASAS >20%, купирован артрит, несколько увеличился объем движений в позвоночнике, значительно уменьшились боль и выпот в тазобедренных суставах по данным ультразвукового исследования (УЗИ), увеличились интервалы между рецидивами увеита (в среднем до 5 нед после инфузии). Переносимость ПФ удовлетворительная, нежелательных реакций при проведении процедур не было.

В августе 2012 г. (через 6 мес после первого курса ПФ) перед очередной инфузией ИНФ больному было вновь проведено два сеанса ПФ. В течение последующих 6 мес самочувствие оставалось стабильным, BASDAI 2,6; BASFI 6,0; ночная боль в позвоночнике 2 по ЧРШ; BASMI 6; СОЭ 5 мм/ч; СРБ 4,8 мг/л, улучшение по критериям ASAS составило 20%, рецидивов увеита, требующих локальной инъекционной терапии ГК, не было (см. таблицу). По месту жительства с интервалами 6 нед произведено три инфузии ИНФ в дозе 400 мг. Только через 1 мес после последней инфузии отмечалось небольшое обострение увеита правого глаза (использовал глазные капли с ГК – с эффектом), через 6 нед

после инфузии ИНФ – обострение увеита левого глаза, усиление болей и скованности в позвоночнике, болей и припухлости коленных суставов.

Таким образом, после проведения ПФ ИНФ обеспечивал улучшение в отношении не только спондилита, коксита и периферического артрита, но и увеита. Значимо снизилась активность болезни, оцененная с помощью индекса BASDAI и ночной боли в позвоночнике, которые уменьшились почти в 2 раза; отмечалась положительная динамика лабораторных показателей (СОЭ, СРБ). Индексы BASFI и BASMI уменьшились незначительно в связи с исходно имеющимися у больного структурными изменениями в суставах и позвоночнике (рис. 1 и 2).

Мы осознаем, что полученные нами результаты требуют дальнейшего изучения данного метода лечения. Возможно обсуждение причин улучшения у пациента: какова роль самого ПФ, имеет ли влияние внутривенное введение МП.

Вероятность подавления активности АС под влиянием ПФ сомнительна, так как это заболевание не является ауто-

иммунным. Если потеря эффекта ИНФ связана с высоким уровнем нейтрализующих его антител, то применение ПФ у данного больного могло способствовать восстановлению эффективности препарата за счет их элиминации.

В нескольких исследованиях отмечалось существенное клиническое улучшение после внутривенного применения больших доз ГК у больных АС [11–14]. Однако эффект этой терапии, по нашим данным, является кратковременным и сохраняется, как правило, не более 3 мес. Лишь у 4 (9%) из 46 наблюдавшихся нами больных эффект такого лечения сохранялся ≥3 мес [15]. При использовании ПФ с последующим введением ИНФ мы наблюдали продолжительное клиническое и лабораторное улучшение, оцененное через 6 мес, которое вряд ли могло быть обеспечено небольшой дозой МП.

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 ФНОα.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAbs) 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.
2. 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: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072397>.

3. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's Disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Aug;15(8):1264–75. DOI: 10.1002/ibd.20899.
4. Schroeder JO, Euler HH, Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1987 Sep;107(3):344–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-344>.
5. Euler HH, Schroeder JO. Antibody depletion and cytotoxic drug therapy in severe systemic lupus erythematosus. *Transfus Sci.* 1992;13:167–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0955-3886\(92\)90167-F](http://dx.doi.org/10.1016/0955-3886(92)90167-F).
6. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 2002;17(2):72–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jca.10020>.
7. Euler HH, Schroeder JO, Harten P, et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1994 Dec; 37(12):1784–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780371212>.
8. Dau PC, Callahan J, Parker R, Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991 Feb;18(2):270–6.
9. Hanly JG, Hong C, Zayed E, et al. Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995 Dec;4(6):457–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339500400607>.
10. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis.* 1998;13(4):163–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1101\(1998\)13:4%3C163::AID-JCA4%3E3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1101(1998)13:4%3C163::AID-JCA4%3E3.0.CO;2-1).
11. Mintz G, Enriquez RD, Mercado U, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1981 May;24(5):734–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780240521>.
12. Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull.* 1985 Aug;32(4):231–3.
13. Бурдейный АП, Соловьев СК, Тимофеева ЕВ. Эффективность пульс-терапии при серонегативных спондилоартритах (предварительное сообщение). *Терапевтический архив.* 1987;59(4):84–6. [Burdeinyi AP, Solov'ev SK, Timofeeva EV. Effektivnost' pul's-terapii pri seronegativnykh spondiloartritakh (predvaritel'noe soobshchenie). *Terapevticheskii arkhiv.* 1987;59(4):84–6.]
14. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(3):134–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749209095085>.
15. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом. *Терапевтический архив.* 2006;78(12):71–4. [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. Intravenous high dose glucocorticoids in patients with ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2006;78(12):71–4.]