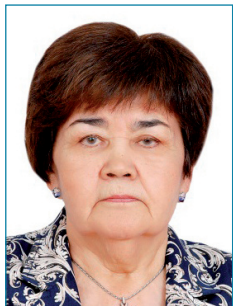


УДК 616.721-002.77+615.851.859.5

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Р.Л. ИВАНОВА¹, Д.К. ТОКТАГУЛОВА¹, Б.Б. ЖАНДАРБЕКОВА²¹Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан,²Госпиталь ГМУ г. Семей, Республика Казахстан

Иванова Р.Л.

Анкилозирующий спондилоартрит (АСА) с каждым годом приобретает большую актуальность, так как поражает молодых людей, составляющих основную массу трудоспособных в нашей республике.

Цель исследования. Дать клиническую оценку эффективности препарата Фламмэгис – биосимиляра инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом.

Материал и методы. Было обследовано 33 пациента, средний возраст которых на момент начала терапии составил 28,5 года. Обследование и лечение проводились у пациентов, получавших биологическую терапию с 2013 по 2017 годы на базе ревматологического отделения университетского госпиталя ГМУ г. Семей. У всех больных определяли активность по индексу BASDAI, функциональные нарушения по индексу BASFI, выявляли носительство комплекса гистосовместимости HLA B27, внесуставные проявления, сопутствующие заболевания.

Результаты и обсуждение. Проведенное динамическое наблюдение за больными дало основание отметить положительную динамику лечения, улучшение функционально-трудовых исходов у пациентов АСА. Было выявлено снижение активности заболевания, уменьшение внесуставных проявлений, улучшение лабораторных показателей (СОЭ) у всех 33 пациентов. У подавляющего большинства пациентов наблюдался очень быстрый клинический эффект (часто уже на следующий день после первой инфузии), который сохранялся по крайней мере в течение года на фоне поддерживающей терапии.

Вывод. Применение Фламмэгиса при анкилозирующим спондилоартрите способствовало снижению активности заболевания, предупреждению ранней инвалидности и в некоторых случаях ремиссии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, лечение, Фламмэгис.

Для цитирования: Иванова Р.Л., Токтагулова Д.К., Жандарбекова Б.Б. Инновационные методы лечения анкилозирующего спондилоартрита // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 73-76

ТҰЖЫРЫМ

АНКИЛОЗДЫ СПОНДИЛОАРТРИТТІҢ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ

Р.Л. ИВАНОВА¹, Д.К. ТОҚТАҒҰЛОВА¹, Б.Б. ЖАНДАРБЕКОВА²¹Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,²Университеттік госпиталі СММУ, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Анкилозды спондилоартрит (АСА) ауруы жыл өткен сайын маңызды бола түсуде, себебі ол жастарға әсер етеді, ол республикамызда еңбекке жарамды адамдардың басым бөлігін құрайды.

Зерттеудің мақсаты анкилозды спондилоартритпен ауыратын науқастарда Фламмэгис препараты - биосимилярлы инфликсимабтың тиімділігін клиникалық бағалау.

Материал және әдістері. 33 науқас тексерілді, емдеуді жүргізген алдындағы орташа жас 28,5 жасты құрады. Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Университеттік ауруханасының ревматологиялық бөлімінің базасында 2013-2017 жылдар аралығында биологиялық терапия алған науқастарға тексерулер мен емдеу жүргізілді. Барлық науқастарға BASDAI индексі бойынша белсенділігін, BASFI индексі бойынша функциональды бұзылыстарын, HLA – B27 кешенді тасымалдауын, буыннантыс көріністерін, бірлескен ауруларын анықтады.

Нәтижелері және талқылауы. АСА ауыратын науқастарды емдеуге жүргізілген динамикалық бақылау оң нәтиже көрсетті, функциональдық және еңбек нәтижелерін жақсартуға негіз болды. Барлық 33 науқастарда аурудың төмендеуі, буыннантыс көріністерінің төмендеуі, зертханалық көрсеткіштердің (СОЭ) жақсаруы байқалды. Науқастардың басым көпшілігі клиникалық әсерді өте тез көрсетті (көбінесе алғашқы инфузиядан кейін), ол кемінде бір жыл ішінде күтім терапиясының аясында сақталғандар.

Қорытынды. Осылайша, АС ауруы ревматологиялық препараттардың арсеналында ФНО-а ингибиторы Фламмэгис түрінде жаңа тиімді инновациялық құралы ретінде омыртқадағы аутоқабынулық процестің белсенділігін тоқтатуға және ремиссиясына қол жеткізуге болады деп санауға болады.

Негізгі сөздер: анкилозды спондилоартрит, емдеу, Фламмэгис.

SUMMARY

INNOVATIVE METHODS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS TREATMENT

RL IVANOVA¹, DK TOKTAGULOVA¹, BB ZHANDARBEBKOVA²¹Semey State Medical University, Semey c., Republic of Kazakhstan,²University Hospital of Semey State Medical University, Semey c., Republic of Kazakhstan

Контакты: Иванова Райфа Латыфовна, д.м.н., профессор кафедры постдипломного образования ГМУ г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, индекс 071400.
E-mail: ir1-08-36@mail.ru

Contact: Raifa L. Ivanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Postgraduate Education Department of Semey State Medical University, Semey c., Abay Kunanbaev str., 103, index 071400.
E-mail: ir1-08-36@mail.ru

Поступила: 05.03.2018

Ankylosing spondylitis (AS) becomes more important every year, as it affects young people who make up the bulk of the able-bodied in our republic.

The aim of the study is to provide the clinical efficacy evaluation of the Flammegis (the biosimilar of infliximab) in patients with ankylosing spondylitis.

Materials and methods. 33 patients were examined, the average age of which at the beginning of therapy was 28.5 years. Examination and the treatment were carried out in patients who received biological therapy from 2013 to 2017 in the rheumatological department of the University Hospital of the Semey State Medical University. The BASDAI score activity, the functional disorders according to BASFI index, the HLA-B27 carrier state, the extra-articular manifestations, the concomitant diseases were detected in all patients.

Results and discussion. The dynamic monitoring of patients allowed to note the positive dynamics of treatment, the improvement of functional and labor outcomes in patients with AS. There were the decrease in disease activity, the extra-articular manifestations reduction, the improvement in laboratory indicators (ESR) in all 33 patients. The overwhelming majority of patients had a very rapid clinical effect (often the day after the first infusion), which persisted for at least a year on the background of maintenance therapy.

Conclusion. The use of Flammegis in ankylosing spondylitis was associated with a decrease in the disease activity, prevention of early disability, and in some cases of remission.

Keywords: ankylosing spondylitis, treatment, Flammegis.

For reference: Ivanova RL, Toktagulova DK, Zhandarbekova BB. Innovative methods of ankylosing spondylitis treatment. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):73-76 (In Russ.)

Анкилозирующий спондилоартрит - хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, нередко также периферических суставов и энтезисов, а в ряде случаев глаз и корня аорты. Относится к группе серонегативных спондилоартритов.

Распространенность анкилозирующего спондилита варьирует и в разных странах составляет, по разным оценкам, от 0,06 до 6% населения, у представителей белой расы заболевание с явными клиническими формами наблюдается от 0,15 до 1,5% населения (в Польше от 0,05 до 0,23%, в Финляндии частота обнаружения составляет 0,15%, в Норвегии — 1,4%) [1]. Истинная распространенность АСА в Казахстане не выяснялась, большие были выявлены только по обращаемости. Частота выявления болезни Бехтерева коррелирует с выявлением антигена гистосовместимости HLA-B27, который оказывается в 90-95% всех больных АСА и у 20-30% их родственников, при общей частоте выявления данного антигена 7-8% населения. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20-40 лет (чаще 17-25 лет), крайне редко после 45 лет. У мужчин примерно в 5 раз чаще, чем у женщин (согласно другим исследованиям, частота заболевания у мужчин в 9 раз больше). 8-10% больных составляют дети и подростки от 10 до 15 лет (дебют заболевания в детском возрасте может наблюдаться у 25% больных) [1].

Ранее АСА считался неизлечимым заболеванием, назначение сульфасалазина при аксиальной форме неэффективно, поэтому больные принимали НПВП и через определенное время становились инвалидами. Прорывом в лечении АСА, предупреждением ранней инвалидности стали генно-инженерные препараты. Нами было исследовано влияние биосимиляра Инфликсимаба – Фламмегиса на течение, прогноз АСА.

В Казахстане инфликсимаб применяется уже более 15 лет, тогда как его биоаналог Фламмегис зарегистрирован в нашей республике только с 2013 года. Широкое применение

Фламмегиса тормозится высокой стоимостью препарата, тем не менее эффект от лечения им всегда положительный [2].

Фламмегис представляет собой моноклональное антитело, в котором часть животных белков заменена белковыми компонентами человека, обладает высоким сродством к фактору некроза опухоли. В ходе различных исследований отмечалось снижение сывороточных уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ); у пациентов с исходно сниженным гемоглобином отмечалось повышение данного показателя после лечения Фламмегисом [15].

Первое сообщение о клинической эффективности иФНОα при АСА опубликовано в 2000 году в пилотном исследовании небольшой группы пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ) [3]. Позднее результаты были подтверждены и в других контролируемых исследованиях [4, 5]. На основании проведенных исследований в 2003 г. были созданы первые рекомендации по использованию иФНОα при АСА, которые в дальнейшем систематически обновлялись [6]. В 2011 г. появились расширенные рекомендации по применению иФНОα у пациентов с аксиальным АСА, а летом 2013 г. были опубликованы рекомендации по лечению АСА до достижения цели [7]. Согласно международным и российским рекомендациям, иФНОα должны назначаться пациенту с диагнозом АСА, установленным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев, или больным аксиальным СпА, соответствующим критериям ASAS 2009 г. [8]. При этом должна присутствовать высокая активность заболевания: BASDAI ≥4,0 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) или ASDAS >2,1 (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), сохраняющаяся, несмотря на стандартную терапию, – не менее двух последовательно назначенных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), применявшихся в полной дозе в общей сложности в течение минимум 4 нед. при аксиальном варианте болезни, а при периферическом (наличие артритов) – НПВП в сочетании с сульфасалазином и локальным введением глюкокортикоидов (ГК).

Доказано, что на ранних стадиях АСА эффективность

иФНОα существенно выше [9]. Предикторами хорошего ответа являются: молодой возраст, малая длительность заболевания, низкий уровень функциональной недостаточности, высокие уровень С-реактивного белка (СРБ) и/или СОЭ, HLA-B27-позитивность и наличие признаков активного воспаления по данным МРТ [10,11]. В то же время, согласно ранее проведенным исследованиям, именно состояние пациентов с активным воспалением по данным МРТ, положительных по HLA-B27 и имеющих высокие уровни СРБ, с большей вероятностью будет прогрессировать до рентгенологически значимой стадии сакроилиита [12-15], т. е. до АСА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего за 2013-2017 годы исследование проведено у 33 больных. Из них: 27 мужчин, 6 женщин. 1-3 инфузии получили 12 пациентов, 4 и более – 18, полный курс получили 3. Средний возраст на момента начала терапии – 28,5 года. Средняя продолжительность заболевания – 5,3 года. Из 33 пациентов у 15 – смешанная форма анкилозирующего спондилита, у 18 – центральная.

Внесуставные проявления (ВП) выявлены у 17 пациентов (51,5%). У 1 пациента был иридоциклит. Лихорадка в пределах 37,5°C наблюдалась у 14 (42%) больных, при этом у 8 из них (24% от общего числа пациентов) была лимфаденопатия. Анемия обнаружена у 4 (12%) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечался гастрит – у 15 больных (45%), в т. ч. эрозивный – у 4. Артериальной гипертонией страдали 4 (12%) пациента, хроническим пиелонефритом – 2 (6%), асептическим некрозом головок бедренных костей – 3 (9%).

У 8 (24%) пациентов наблюдался системный остеопороз.

Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований у всех пациентов определяли наличие HLA-B 27 антигена. У 14 пациентов HLA-B 27 был положительный, у остальных (19 пациентов) – не исследован.

Обследование и лечение больных проводились на базе ревматологического отделения университетского госпиталя ГМУ г. Семей. Лечение Фламмегисом проводилось на фоне существующей терапии АС (сульфасалазин, метотрексат (4 пациента) и НПВП). Фламмегис вводили в/в в дозе 3 мг/кг веса в сроки 0, 2 и 6 недель, согласно инструкции с премедикацией преднизолоном 60, 90 мг в/в капельно, супрастин 1% - 1,0 в/м, через 30 минут проводилась инфузия Фламмегиса.

Оценка клинической активности и функционального статуса пациентов выполнялась согласно общепринятым

международным рекомендациям с использованием индексов BASDAI и BASFI [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственные промежуточные результаты лечения оценивались после первой инъекции, после 3-х инъекций препарата, у больных, получивших полный курс лечения ГИБТ, и оказались положительными у всех 33 больных. Средние значения индекса BASDAI до лечения составили 5,1(±1,1), индекс BASFI – 4,9 (±1,06), после 3-х инъекций BASDAI 3,1 (±0,9), BASFI – 2,8 (±0,88), у пациентов, получивших полный курс BASDAI = 1,93 (±0,8), BASFI – 1,66 (±0,85). Среднее значение СОЭ до начала лечения = 34,5 мм/час (±1,1), после 1 инфузии = 14,6 (±0,96) мм/час, после 3-х – 9,0(±0,9), у больных, получивших полный курс лечения, – 6,0 мм/час (±0,63). Согласно инструкции полный курс лечения включает 8 инъекций в течение года (ч/з каждые 2 месяца).

В процессе вливаний и после не было каких-либо существенных побочных эффектов, кроме повышения уровня печеночных ферментов, которые нормализовались после получения пациентами гепатопротекторов.

Все больные в последующем наблюдались врачом кабинета ГИБТ. Эффект сохраняется у 16 пациентов, в среднем – более 23 месяцев, обострение через 1 год – у 7 пациентов, 5 из которых получили повторный курс с таким же хорошим эффектом.

ВЫВОД

Таким образом, в арсенале ревматологических препаратов ингибитор ФНО-α в виде Фламмегиса следует считать новым эффективным инновационным средством для подавления активности аутовоспалительного процесса в позвоночнике и достижения ремиссии заболевания при анкилозирующем спондилоартрите.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Анкилозирующий спондилоартрит или болезнь Бехтерева. http://info-farm.ru/alphabet_index/a/ankiloziruyushhijj-spondiloartrit.html

2 Иванова Р.Л., Жандарбекова Б.Б., Бекишева А.К. Опыт применения биосимиляра инфликсимаба – Фламмегиса в ревматологии Казахстана // Медицина (Алматы). - 2015. - №1/151. – С. 19-22

3 Van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D. et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal

REFERENCES

1 Ankylosing spondylitis or Bechtere's disease. Available from: http://info-farm.ru/alphabet_index/a/ankiloziruyushhijj-spondiloartrit.html

2 Ivanova RL, Zhandarbekova BB, Bekisheva AK. Experience of biosimilar infliximab – Flammegis in rheumatology of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2015;1(151):19-22 (In Russ.)

3 Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal

- antibody to tumour necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study // *Ann Rheum Dis.* – 2000. – Vol. 59(6). – P. 428-433. doi: 10.1136/ard.59.6.428
- 4 Brandt J., Haibel H., Sieper J. et al. Treatment of patients with severe ankylosing spondylitis with infliximab – a one year follow up // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44(12). – P. 2936-2937. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2936::AID-ART483>3.0.CO;2-M
- 5 Kruihof E., van den Bosch F., Baeten D. et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up // *Ann Rheum Dis.* – 2002. – Vol. 61(3). – P. 207-212. doi: 10.1136/ard.61.3.207
- 6 Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P. et al. For the Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70(6). – P. 905-908. doi: 10.1136/ard.2011.151563
- 7 Smolen J.S., Braun J., Dougados M. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73(1). – P. 6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
- 8 Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classic cation criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- 9 Vastesaeger N., van der Heijde D., Inman R.D. et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 6973-6981. doi: 10.1136/ard.2010.147744
- 10 Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? // *Ther Adv Musculoskelet.* – 2013. – Vol. 5(1). – P. 45-54. doi: 10.1177/1759720X12468658
- 11 Bennett N., McGonagle D., O'Connor P. et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58(11). – P. 3413-3418. doi: 10.1002/art.24024
- 12 Poddubnyy D., Rudwaleit M. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70(8). – P. 1369-1374. doi: 10.1136/ard.2010.145995
- 13 Poddubnyy D., Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? // *Curr Opin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 24(4). – P. 363-369. doi: 10.1097/BOR.0b013e328352b7bd
- 14 Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – Т. 51(4). – С. 365-7. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245 https://www.vidal.kz/poisk_preparatov/flammegis.htm
- antibody to tumour necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(6):428-33. doi: 10.1136/ard.59.6.428
- 4 Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Treatment of patients with severe ankylosing spondylitis with infliximab – a one year follow up. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2936-2937. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2936::AID-ART483>3.0.CO;2-M
- 5 Kruihof E, van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):207-12. doi: 10.1136/ard.61.3.207
- 6 Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. For the Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
- 7 Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
- 8 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classic cation criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- 9 Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:6973-81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
- 10 Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet.* 2013;5(1):45-54. doi: 10.1177/1759720X12468658
- 11 Bennett N, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024
- 12 Poddubnyy D, Rudwaleit M. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
- 13 Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(4):363-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328352b7bd
- 14 Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365-7 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245 Available from: https://www.vidal.kz/poisk_preparatov/flammegis.htm