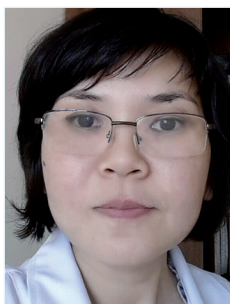


DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-14-17

УДК 616.721:616.61/616.72

ПРИМЕНЕНИЕ СИМПОНИ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ (случай из практики)

А.Е. ТУРТАЕВА¹, С.Т. КУРАЛБАЕВА²¹АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан,²Сайрамская центральная районная больница, г. Шымкент, Республика Казахстан

Туртаева А.Е.

В статье представлен случай анкилозирующего спондилоартрита, характеризующегося развитием полиартрикулярного суставного синдрома, сакроилеита, инвалидизации пациента, низким уровнем качества жизни больного. Подавить активность патологического процесса удалось благодаря успешному применению растворимых рецепторов к ФНО- α - симпони. У больного значительно уменьшились боли в периферических суставах и позвоночнике, значительно повысилось качество жизни. Фаза неактивной болезни на фоне лечения симпони была зарегистрирована через 12 недель от начала лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, симпони, опыт применения, эффективность.

Для цитирования: Туртаева А.Е., Куралбаева С.Т. Применение симпони при анкилозирующем спондилоартрите // Медицина (Алматы). – 2018. - №11 (197). – С. 14-17

Т Ы Ж Ы Р Ы М

АНКИЛОЗДАУШЫ СПОНДИЛОАРТРИТТЕ СИМПОНИДІҢ ҚОЛДАНУЫ

А.Е. ТУРТАЕВА¹, С.Т. КУРАЛБАЕВА²¹«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы²Сайрам орталық аудандық ауруханасы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Мақалада полиартрикулярлы буындық синдромның дамуымен, сакроилеитпен, науқастың мүгедектігімен, науқастың өмір сүру сапасының төмендеуімен сипатталатын анкилоздаушы спондилоартриттің клиникалық жағдайы көрсетілген. Некроздың ісік факторы альфаға еритін рецепторлары – симпонидің арқасында патологиялық үрдістің белсенділігін болдырмауға болады. Науқаста шеткі буындарында және омыртқасында ауырсынуын айтарлықтай төмендетіп, өмір сүру сапасын едәуір жақсартты. Симпонимен емдеу кезінде 12 аптадан кейін аурудың белсенді емес фазасы тіркелді.

Негізгі сөздер: анкилоздаушы спондилоартриттер, симпони, қолдану тәжірибесі, тиімділігі.

S U M M A R Y

USE OF SIMPONI IN ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS (clinical case)

AYe TURTAYEVA¹, ST KURALBAYEVA²¹South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan,²Sayram Central District Hospital, Shymkent c., Republic of Kazakhstan

The article presents a case of ankylosing spondyloarthritis, characterized by the development of polyarticular articular syndrome, sacroiliitis, disability of the patient, low level of quality of life of the patient. It was possible to suppress the activity of the pathological process due to the successful use of soluble receptors for TNF- α -simponi. The patient has significantly decreased pain in the peripheral joints and in the spine, significantly improved the quality of life. The phase of an inactive disease during treatment with sympony was registered 12 weeks after the start of treatment.

Keywords: ankylosing spondyloarthritis, simponi, application experience, efficiency.

Forreference: Turtayeva AYe, Kuralbayeva ST. Use of simponi in ankylosing spondyloarthritis (clinical case) *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;11(197):14-17 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-197-11-14-17

Контакты: Туртаева Айгуль Елубаевна, ассоциированный профессор кафедры «Терапевтических дисциплин», АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1/1, индекс 160019. E-mail: curtcha@mail.ru

Contacts: Aigul E Turtaeva, Associate Professor of the Department of Therapeutic Disciplines, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Al Farabi str., 1/1, index 160019. E-mail: curtcha@mail.ru

Принято 09.10.2018

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующееся поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок.

В настоящее время лечение АС является одной из актуальных проблем в ревматологии. Некоторые «базисные препараты», применяемые при ревматоидном артрите, малоэффективны у больных АС. В основе патогенеза спондилоартрита лежит дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [1, 2]. В каскаде провоспалитель-

ных цитокинов ключевое значение имеет фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), обладающий воспалительной и иммунорегуляторной активностью [3-7]. ФНО- α способствует деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и развитии внутрисуставного остеолита, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов и матриксных металлопротеиназ, включая коллагеназу и простагландин Е2, активирует остеокласты, регулирует продукцию многих хемокинов. ФНО- α повышает экспрессию клеточных молекул адгезии, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, и индуцирует синтез интерлейкина (ИЛ-6) и ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона- γ [8]. Признание важной роли ФНО- α в патогенезе ревматических болезней привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО- α – моноклональных антител и растворимых рецепторов к цитокину. Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител и рецепторов исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы.

Одним из применяемых при АС ингибиторов ФНО- α является голимумаб (симпони). Препарат представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО- α [9]. Клиническая эффективность голимумаба (симпони) подтверждена в данных 5-летнего наблюдения за больными АС, которые показали высокую эффективность препарата в отношении подавления основных клинических симптомов, снижения активности заболевания, уменьшения скорости рентгенологического прогрессирования [10].

Голимумаб (симпони) рекомендован МЗ СР РК клинический протокол №12 от «29» сентября 2016 года для лечения АС. Терапия симпони 50 мг п/к, 1 раз в месяц.

Описание случая из практики по использованию симпони в течение 3-х месяцев у больного АС.

Больной Т., 30 лет, наблюдается у ревматолога в Сайрамской центральной районной больнице.

Из анамнеза: болеет с детства. Впервые заболел в 2000 г., когда появились боли в обоих голеностопных суставах, связывает с переохлаждением организма. Не был обследован, лечения не принимал. Затем через год присоединяются боли в коленных, тазобедренных суставах. В связи с этим был осмотрен педиатром, было проведено лабораторное и рентгенологическое исследования. По данным лабораторного исследования выявлен воспалительный процесс, а рентгенологически изменений не выявлено. Назначены нестероидные противовоспалительные средства. Эффект был незначительный, с кратковременным улучшением. В 2008 году присоединились боли в крестцово-подвздошном сочленении, боли и ограничение движения во всех отделах позвоночника. При обследовании обнаружено увеличение СОЭ до 30 мм/ч, повышение сывороточной концентрации

С-реактивного белка до 25 мг/л, ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитрулиновому пептиду – отрицательные. По данным ультразвукового исследования – синовит пораженных суставов. Рентгенография костей таза показала признаки двустороннего сакроилеита. Выставлен диагноз «Анкилозирующий спондилоартрит». Была назначена иммуносупрессивная терапия – сульфасалазин в суточной дозе 2 г/сут, преднизолон 30 мг/сут. На фоне лечения состояние несколько улучшилось – уменьшились боли, припухлость и утренняя скованность в периферических суставах. При снижении подавляющей дозы преднизолона состояние больного ухудшалось – возобновлялись боли, припухлость и ограничение движения как в периферических суставах, так и позвоночнике, увеличивалась продолжительность утренней скованности. С 2013 года отмечалась стойкая контрактура в тазобедренных суставах. В октябре 2016 года в НИИТО была произведена операция – тотальное бесцементное эндопротезирование правого тазобедренного сустава имплантом КазНИИТО с чашей Типсан. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. В феврале 2017 году в НИИТО произведена вторая операция – тотальное бесцементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава имплантом «Stryker Accolade II» с чашей Trident. Тенотомия приводящих мышц левого бедра. Послеоперационное состояние протекало без особенностей.

Лечение нестероидными противовоспалительными средствами значительно облегчает состояние больных с АС. Однако в данном случае их применение не было эффективным. А терапия глюкокортикостероидами у больного вызвала гормонозависимость, при снижении дозы отмечалось увеличение клинико-лабораторной активности. В представленном клиническом случае у больного использовали сульфасалазин, который является препаратом выбора в лечении АС.

Лечение АС является актуальной проблемой. Эффективность и переносимость голимумаба при анкилозирующем спондилоартрите оценивали в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of golimumab, a Fully Human Anti-TNF- α , Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis – Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование голимумаба, полностью человеческого анти-ФНО- α моноклонального антитела, вводимого подкожно у больных активным АС), которое стартовало в 2005 г. в 57 клинических центрах Северной Америки, Европы и Азии. Среди включенных в исследование пациентов среднее значение индекса BASDAI во всех группах >6 баллов, а BASMI – от 2,0 до 5,0 балла. 50% улучшения по индексу BASDAI к 14-й неделе достигли 46 % больных, к 24-й неделе – 51% больных. Также у больных за анализируемые полгода достоверно улучшились физические компоненты качества жизни, определяемые по опроснику SF-36, и качество ночного сна. В исследовании GO-RAISE, помимо клинических параметров эффективности, было уделено внимание изучению широкого круга биомаркеров острого воспаления, костеобразования, коагуляции, метаболизма и др. (более 90 биомаркеров). За первые 4 нед терапии в общей

группе пациентов, леченных ГЛМ, достоверно улучшились 16 биомаркерных показателей (СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, комплемент, ICAM-1, VEGF и др.). После достижения к 14-й неделе первичной конечной точки исследования (ASAS20) было показано, что предикторами ответа, помимо уже известного СРБ, являются также фактор костного метаболизма P1NP и воспалительный маркер – тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1). Их базовые уровни лучше предсказывали эффективность терапии голимумабом (симпони), чем только СРБ.

Учитывая положительные результаты голимумаба (симпони) в вышеприведенном исследовании, предпочтение было отдано генно-инженерному биологическому препарату симпони. Симпони представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО-альфа. Больному была начата терапия симпони в дозе 50 мг п/к, 1 раз в месяц. Дополнительно продолжал получать сульфасалазин в суточной дозе 2 г, глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту, Диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии симпони состояние больного расценивалось как средней тяжести, боли и ограничение движения в коленных суставах и в позвоночнике, продолжительность утренней скованности составляла до 180 минут. При осмотре выявлялись припухлость, выраженное ограничение движений в коленных и голеностопных суставах, энтезопатии в области илеосакральных сочленений и гребней подвздошных костей, ригидность в поясничном отделе позвоночника (положительная проба Томайера, больной не доставал до пола 35 см). Ограничение функциональной активности: на корточки не садился, наклониться мог с трудом, самостоятельно себя не обслуживал. В июне 2018 г. было начато лечение симпони 50 мг п/к, 1 раз в месяц. Побочных реакций на введение симпони не было. К настоящему моменту длительность лечения составляет 3 месяца.

Анализ темпов развития эффекта анти-ФНО- α терапии показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата снизилась интенсивность болевого синдрома в суставах. После второй инъекции уменьшилась продолжительность утренней скованности, больной стал легче вставать по утрам после сна. Через 12 нед. от начала лечения симпони в состоянии больного отмечена существенная положительная динамика: исчезла утренняя скованность, движения в суставах стали безболезненными, увеличился объем движений во всех группах суставов. Активность заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась по мнению врача и пациента. По данным лабораторных исследований нормализовались СОЭ и сывороточный уровень С-реактивного белка. Через 12 нед. от начала терапии у пациента была зафиксирована стадия неактивной болезни, о чем свидетельствовало отсутствие суставов с признаками активного артрита, нормальные

лабораторные показатели активности воспалительного процесса (СОЭ, С-реактивный белок). Были отменены нестероидные противовоспалительные средства, начато снижение дозы глюкокортикостероидов. Пациент чувствует себя удовлетворительно.

На сегодняшний день пациент продолжает лечение симпони. Пациент находится под контролем ревматологов. Динамика оценки эффективности лечения симпони продолжается.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое, длительное, непрерывно рецидивирующее течение АС, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционному лечению. Решение назначить ингибитор ФНО- α - симпони данному больному было оправданным. Уже после первых инъекций препарата у больного снизилась клинико-лабораторная активность болезни. Дальнейшее использование симпони обеспечило прекращение рецидивирования суставного синдрома, уменьшение числа суставов с активным артритом, восстановление функций в большинстве пораженных суставов, снижение лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. Хороший терапевтический эффект сопровождался значительным повышением качества жизни пациента. Необходимо отметить, что терапия симпони позволила снизить дозу глюкокортикостероидов без возобновления обострения заболевания. Анализ скорости наступления и степени выраженности терапевтического эффекта симпони у нашего пациента показал, что назначение препарата даже на поздних стадиях болезни позволяет быстро добиться наступления ремиссии.

ВЫВОДЫ

Результаты лечения больного позволяют сделать вывод о том, что терапия симпони индуцирует развитие ремиссии болезни, обеспечивает восстановление функции суставов и может быть альтернативой глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым вариантом АС, который характеризуется рефрактерностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, глюкокортикоиду и сульфасалазину.

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 получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin. Exp. Dermatol. – 2001. – Vol. 26. – P. 333–337

REFERENCES

1 Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Clin. Exp. Dermatol. 2001;26:333–7

- 2 Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 2). – P. 534–540
- 3 Mease P., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2264–2272
- 4 Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26(Suppl. 57). – P. 16–21
- 5 Granfors K., Marker-Hermann E., De Kayser F. The cutting edge of spondyloarthropathy research in the millennium // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46(3). – P. 606–613
- 6 Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64(Suppl. 2). – P. 78–82
- 7 Бадюкин В.С. Эффективность ингибиторов биологического ответа при псориатическом артрите // *Врач.* – 2005. - №5. – С. 48–52
- 8 Reed M.R., Taylor A.L. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis // *Intern. Med. J.* – 2008. – Vol. 38(10). – P. 781–789
- 9 Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 17(2). – P. 244–279. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.
- 10 Смирнов А.В., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения) // *Современная ревматология.* – 2015. - №9(1). – С. 72–77
- 2 Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res.* 2002;4(2):534–40
- 3 Mease P, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264–72
- 4 Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol.* 1999;26(57):16–21
- 5 Granfors K, Marker-Hermann E, De Kayser F. The cutting edge of spondyloarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):606–13
- 6 Mease P, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(2):78–82
- 7 Бадюкин В.С. Эффективность биологических ингибиторов при псориатическом артрите. *Врач = Доктор.* 2005;5:48–52 (In Russ.)
- 8 Reed MR, Taylor AL. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. *Intern. Med. J.* 2008;38(10):781–9
- 9 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;17(2):244–79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.
- 10 Смирнов А.В., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Эффективность голимумаба в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом (согласно данным длительного наблюдения). *Современная ревматология = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):72–77 (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77.