

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-24-31

УДК 611.72

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГОЛИМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (собственный опыт)

Мадина Д. МУРЗАБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-3797-6651>

КГКП на ПХВ «Городская поликлиника №1», г. Петропавловск, Республика Казахстан

Для лечения хронических воспалительных заболеваний суставов используют препараты генной инженерии. По результатам многоцентровых исследований доказаны эффективность и безопасность голимумаба - представителя группы ингибиторов фактора некроза опухоли у различных категорий больных.

Цель исследования. Оценить эффективность применения голимумаба в лечении анкилозирующего спондилоартрита и ревматоидного артрита.

Материал и методы. Был проведен анализ эффективности голимумаба по клинико-лабораторным данным у 7 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС) и 6 больных с ревматоидным артритом (РА). Данные исследования описаны на фоне годовичного наблюдения за пациентами.

Результаты и обсуждение. Первую группу наблюдения составили 7 больных с (АС) и 6 больных с диагнозом (РА). У всех больных с (АС) в начале исследования индекс BASDAI >6 баллов, а у 5 больных индекс ASDASCPB составил 3,5±0,45. У 4 больных с диагнозом (АС) индекс BASFI составил 7±0,67, а у трех больных - 5±0,3. Индекс BASMI у всех исследуемых больных выявил выраженные нарушения и составил 7,5±0,85. На фоне терапии голимумабом отмечена положительная динамика. У пациента с высокой степенью активности BASDAI >6 отмечено улучшение состояния на 4-й инъекции голимумаба, Средний балл индексов BASDAI и BASFI на голимумабе был ниже к 20-й неделе, в сравнении с началом терапии. К 24-й неделе терапии индекс BASDAI снизился на 31%.

Вторую группу наблюдения с диагнозом: ревматоидный артрит составили 6 пациентов, среди них мужского пола - 1, женского - 5 человек, средний возраст 38±0,5 года. У пациента мужского пола индекс DAS-28 составил 5,2±0,06, индекс SDAI составил 27±0,05, а индекс CDAI составил 23±0,03. У женщин индекс DAS-28 составил 3,8±0,03, а индекс SDAI составил у 5 пациентов 19±0,3, а индекс CDAI составил 20±0,3. После добавления голимумаба клинически после второй инъекции улучшилось общее состояние всех пациентов, снизились все показатели активности воспалительного процесса. Голимумаб - это человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли (ФНО) α . Эффект голимумаба обусловлен связыванием и нейтрализацией растворимых и мембранно-связанных форм ФНО) α . ФНО) α является цитокином, выявляющимся у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом.

Вывод. На фоне использования голимумаба отмечен клинический эффект в виде полностью купирования суставной боли и положительной динамики по изучаемым лабораторным показателям.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, голимумаб, эффективность.

Для цитирования: Мурзабаева М.Д. Эффективность применения голимумаба в лечении анкилозирующего спондилоартрита и ревматоидного артрита (собственный опыт) // Медицина (Алматы). – 2020. - №5-6 (215-216). - С. 24-31. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-24-31

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ГОЛИМУМАБТЫ АНКИЛОЗДЫ СПОНДИЛОАРТРИТ ПЕН РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТИ ЕМДЕУДЕ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ (өз тәжірибесі)

Мәдина Д. МУРЗАБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-3797-6651>

"№1 қалалық емхана" ШЖҚ КМҚК, Петропавл қ., Қазақстан Республикасы

Ревматикалық ауруларды емдеу үшін гендік инженерия қолданылады. Көпорталықты зерттеулердің нәтижелері бойынша әртүрлі санаттағы науқастардағы ісік некрозы факторының ингибиторлары тобының өкілі голимумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденді.

Зерттеу мақсаты. Голимумабты анкилозды спондилоартрит пен ревматоидты артритті емдеуде қолдану тиімділігін бағалау.

Материал және әдістері. Анкилозды спондилоартриті бар 7 пациентке және ревматоидты артриті бар 6 науқасқа клиникалық-зертханалық деректер бойынша голимумаб тиімділігіне

Контакты: Мурзабаева Мадина Далбаевна, ревматолог КГКП на ПХВ «Городская поликлиника №1», г. Петропавловск, e-mail: murzabayevam@inbox.ru

Contacts: Madina D Murzabayeva, rheumatologist, City polyclinic No 1, Petropavlovsk, e-mail: murzabayevam@inbox.ru

Поступила: 01.10.2020

Рецензент: Машкунова Ольга Васильевна, ассоциированный профессор, кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: omashkun@mail.ru

талдау жүргізілді. Зерттеу деректері пациенттерді бір жылдық бақылау аясында сипатталған.

Нәтижелері және талқылауы. Бақылау тобына анкилоздыспондилоартрит пен (AC) 7 науқас және ревматоидты артрит диагнозы бар 6 науқас кірді. Барлық С (AC) науқастарында зерттеудің басында BASDAI индексі >6 балл, ал 5 науқаста ASDASCPB индексі $3,5 \pm 0,45$ құрады. (AC) диагнозы бар 4 науқаста BASFI индексі $7 \pm 0,67$, ал үш науқаста - $5 \pm 0,3$ құрады. Барлық зерттелген науқастарда BASMI индексі айқын бұзушылықтарды анықтады және $7,5 \pm 0,85$ құрады. Голимумаб терапиясы аясында оң динамика байқалды. Basdai >6 белсенділігі жоғары пациентте голимумабтың 4-ші инъекциясында жағдайдың жақсаруы байқалды, голимумабтағы BASDAI және BASFI индекстерінің орташа балы терапияның басталуымен салыстырғанда 20-шы аптада төмен болды. Терапияның 24-ші аптасында BASDAI индексі 31%-ға төмендеді.

Ревматоидты артрит диагнозы қойылған бақылау тобын 6 пациент құрады, оның ішінде еркек жынысты - 1, әйел жынысты - 5 адам, орташа жасы $38 \pm 0,5$ жас. Ер науқаста DAS-28 индексі $5,2 \pm 0,06$, SDAI индексі $27 \pm 0,05$, ал CDAI индексі $23 \pm 0,03$ болды. Әйелдерде DAS-28 индексі $3,8 \pm 0,03$, ал SDAI индексі 5 пациентте $19 \pm 0,3$, ал CDAI индексі $20 \pm 0,3$ құрады. Голимумабты клиникалық түрде қосқаннан кейін, екінші инъекциядан кейін барлық пациенттердің жалпы жағдайы жақсарды, қабыну процесінің белсенділігі төмендеді. Голимумаб-бұл α ісік некрозының факторына (FNO) адамның моноклоналды анти денесі. Голимумаб әсері ФНО-ныңеритін және мембранамен байланысқан формаларын байланыстырумен және бейтараптандырумен байланысты) α . FNO) α . Бұл ревматоидты артритпен, анкилозды спондилоартритпен ауыратын науқастарда анықталған цитокин.

Қорытынды. Голимумабты қолдану аясында бірлескен ауырсынуды толығымен жеңілдету және зерттелген зертханалық көрсеткіштер бойынша оң динамика түрінде клиникалық әсер байқалды.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, анкилозды спондилит, голимумаб, тиімділік.

SUMMARY

EFFICACY OF GOLIMUMAB IN THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS (own experience)

Madina D MURZABAYEVA, <https://orcid.org/0000-0002-3797-6651>

City polyclinic No. 1, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan

Genetic engineering drugs are used to treat rheumatic diseases. Based on the results of multicenter studies, the effectiveness and safety of golimumab, a representative of the group of tumor necrosis factor inhibitors in various categories of patients, was proved..

Purpose of research. To evaluate the effectiveness of golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis.

Material and methods. The efficacy of golimumab was analyzed based on clinical and laboratory data in 7 patients with ankylosing spondylitis and 6 patients with rheumatoid arthritis. These studies are described against the background of a one-year follow-up of patients.

Results and discussion. The observation group consisted of 7 patients with ankylosing spondylarthritis (as) and 6 patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis. In all patients with (as) at the beginning of the study, the BASDAI index >6 points, and in 5 patients, the ASDASRB index was 3.5 ± 0.45 . In 4 patients with the diagnosis (as), the BASFI index was 7 ± 0.67 , and in three patients - 5 ± 0.3 . the BASMI Index in all studied patients revealed pronounced disorders and was 7.5 ± 0.85 . Positive dynamics was observed during golimumab therapy. A patient with a high degree of BASDAI activity >6 showed improvement on the 4th injection of golimumab, the Average score of BASDAI and BASFI indices on golimumab was lower by the 20th week, compared with the start of therapy. By the 24th week of therapy, the BASDAI index was down 31%.

The follow-up group with the diagnosis of rheumatoid arthritis consisted of 6 patients, including 1 male and 5 female, with an average age of 38 ± 0.5 years. In a male patient, the DAS-28 index was 5.2 ± 0.06 , the SDAI index was 27 ± 0.05 , and the CDAI index was 23 ± 0.03 . In women, the DAS-28 index was 3.8 ± 0.03 , and the SDAI index was 19 ± 0.3 in 5 patients, and the CDAI index was 20 ± 0.3 . after adding golimumab, the General condition of all patients improved clinically after the second injection, and all indicators of inflammatory activity decreased. Golimumab is a human monoclonal antibody to tumor necrosis factor (TNF) α . The effect of golimumab is due to the binding and neutralization of soluble and membrane-bound forms of TNF) α . TNF) α . it is a cytokine detected in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis.

Conclusion. Against the background of the use of golimumab, the clinical effect was noted in the form of complete relief of joint pain and positive dynamics according to the studied laboratory parameters.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, golimumab, efficacy.

For reference: Murzabayeva MD. Efficacy of golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis (own experience). *Meditcina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;5-6(215-216):24-31 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-24-31

В последние годы с большим успехом применяют в лечении заболеваний соединительной ткани генно-инженерные биологические препараты. Голимумаб относится к группе ингибиторов фактора некроза опухоли, является человеческим моноклональным антителом, которое образует стабильные комплексы с биоактивными формами ФНО α (фактор некроза опухолей - альфа) человека, препятствуя связыванию (ФНО) α с рецепторами. В рандомизированных клинических исследованиях подчеркивается высокая эффективность данного препарата при лечении ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита [1-9].

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Распространённость РА среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин 65 лет около 5%). Соотношение женщин к мужчинам – 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания – 40–55 лет. Для РА характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже с моно- и олигоартрита, иногда проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудение, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов. В патогенезе ревматоидного артрита участвуют иммунные эффекторские клетки и цитокины, регулирующие воспалительные процессы. В лечении ревматоидного артрита занимают ведущее место синтетические базовые противовоспалительные препараты (БПВП), такие метотрексат, лефлуномид, но клинические проявления ревматоидного артрита, побочные действия лекарств влияют на их эффективность. При использовании БПВП развитие эффекта отмечается в течение 3-6 месяцев. Относительно медленное развитие эффекта предопределяет использование других методов лечения. Для больных с прогрессирующим ревматоидным артритом, сохраняющимися высокими показателями активности, ранним формированием функциональной недостаточности суставов нужно применение препаратов генной инженерии. Голимумаб - это человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли (ФНО) α . Голимумаб связывает и нейтрализует растворимые и мембранно-связанные формы (ФНО) α . (ФНО) α является цитокином, выявляющимся у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) - это хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок. В основе заболевания воспаление сухожилий, связок, суставов. Неконтролируемый воспалительный процесс приводит к анкилозированию позвоночника. Болезнь преимущественно развивается у мужчин. Чаще проявляется после

35-40 лет. Для спондилоартритов характерно вовлечение энтезисов-участков прикрепления связочно-сухожильного компонента к кости. Энтезиты нижних конечностей при анкилозирующем спондилоартрите проявляются периостальными изменениями, такими как эрозия кости или чаще новые костные образования. При анкилозирующем спондилоартрите энтезисы вовлекаются в процесс как в аксиальных, так и периферических суставах. Наиболее типичными являются энтезиты подошвенной фасции в местах прикрепления ее к бугру пяточной кости, ахиллова сухожилия к задней поверхности пяточной кости, сухожилия четырехглавой мышцы бедра к надколеннику, области трохантера, латерального и медиального мышечков бедренной кости, прикрепления мышц и связок к ребрам и позвонкам. Выбор схемы лечения зависит от наличия аксиальных симптомов и периферических (энтезит, артрит). На аксиальные признаки не реагируют болезнь-модифицирующие антиревматические препараты. В некоторых исследованиях доказана эффективность блокаторов ФНО α при анкилозирующем спондилоартрите, что проявляется снижением выраженности боли, скованности при использовании голимумаба [1, 2, 3, 9].

В различных многоцентровых исследованиях голимумаб применялся в монотерапии и в комбинации с метотрексатом в дозе 50 или 100 мг в зависимости от веса больного [2, 4, 6, 7, 8].

Целью данной работы явилась оценка эффективности голимумаба в сочетании с другими базовыми противовоспалительными препаратами при лечении анкилозирующего спондилоартрита и ревматоидного артрита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первую группу наблюдения составили 7 больных с анкилозирующим спондилоартритом (АС). Среди них 5 пациентов мужчины, возраст 40 \pm 3,5 года, а два пациента - женщины, средний возраст 37 \pm 0,47 года. Длительность заболевания свыше 10 лет у 5 пациентов, у двух пациентов 2 года. Основными клиническими проявлениями поражения аксиального скелета были: воспалительная боль в спине, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. У всех 7 больных были внеаксиальные проявления: артриты и энтезиты. Оценка функциональных нарушений объективировали при помощи индекса BASFI (Басовский функциональный индекс АС) и BASMI (Басовский метрологический индекс). Индекс BASFI рассчитывался как среднее значение суммы 10-ти показателей по ЧРШ. BASMI – комбинированный индекс для оценки подвижности в позвоночнике и функции тазобедренных суставов и представляет собой сумму из 5 стандартных измерений, выраженных в баллах. Результаты оценивались с использованием 3 балльной шкалы (0 - отсутствие нарушений, 1 - умеренные нарушения, 2 - выраженные нарушения). Общее значение индекса варьировало от 0 до 10. У 4 больных индекс BASFI составил 4. У трех больных - 5. Индекс BASMI у всех больных выявил выраженные нарушения и составил 2. Определение активности основывалось на индексах BASDAI (Басовский индекс активности АС) и ASDAS (счет активности болезни). Индекс BASDAI отражает субъективные ощущения пациентов, основан на их оценке боли. Выявляется при

заполнении ими опросника. Расчет индекса BASDAI = п.1 + п.2 + п.3 + п.4 + (п.5 + п.6)/2. Если индекс BASDAI >4, активность AC считается высокой [3].

ASDAS (AS Disease Activity Score – счет активности болезни). В зависимости от используемого лабораторного маркера воспаления имеются две версии индекса. Одна использует СРБ (определяемый высокочувствительным методом), а вторая – СОЭ (по Вестергрону).

ASDAS СРБ является предпочтительным индексом, но ASDAS СОЭ может быть использован в том случае, если исследование СРБ недоступно.

СРБ измеряется в мг/л, СОЭ – в мм/час (по Вестергрону), остальные параметры – по шкале ЧРШ (0 – 10) [3].

Вторую группу наблюдения составили 6 пациентов с диагнозом: ревматоидный артрит, среди них мужского пола – 1, женского – 5 человек, средний возраст 38±0,5 года. Длительность заболевания несколько лет, имеет прогрессирующий характер, с вовлечением в воспалительный процесс нескольких крупных и мелких суставов кистей и стоп. Все пациенты имели развернутую картину ревматоидного артрита. Оценку активности воспалительного процесса проводили, используя индекс DAS-28; результат рассчитывали с помощью специального калькулятора, который учитывает:

- 1) число опухших суставов
- 2) число болезненных суставов (учитывают 28 суставов: суставы запястья, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, локтевые, плечевые и коленные)
- 3) СОЭ и СРБ
- 4) общую оценку активности заболевания пациентом с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS/ВАШ, 0–100).

SDAI (Simplified Disease Activity Index), учитывая те же суставы, что DAS (ИАЗ)-28, величина УИАЗ = число болезненных суставов + число опухших суставов + общая оценка активности заболевания пациентом по шкале ВАШ (0–10 см) + общая оценка активности заболевания врачом по шкале ВАШ (0–10 см) + концентрация СРБ (0,1–10 мг/дл).

CDAI (Clinical Disease Activity Index), идентичен индексу SDAI, за исключением того, что не учитывает СРБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования первой группы пациентов с AC

У всех больных группы наблюдения индекс BASDAI >6 баллов. У 5 больных индекс ASDAS СРБ составил 3,5±0,45. В нашем наблюдении у 70% больных были воспалительные боли в спине. У 20% пациентов признаки периферического артрита, у 3% признаки увеита. У 40% больных признаки двустороннего сакроилеита 2 стадии по данным рентгенографии. У 5 больных ранее формирование кифоза шейного отдела позвоночника. У 5 больных персистирующая высокая лабораторная активность, у 2 больных умеренная. У 5 больных по иммуногенетической характеристике HLAB27 (+), 2 больных HLAB27 (-). У 4 больных активности, у 3 больных высокой активности. BASDAI у 4 больных высокой активности, у 3 больных умеренной активности. Все пациенты принимали сульфосалазин 0,5 2 таблетки 3 раза в сутки, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Перио-

дически при неэффективности НПВП в качестве краткосрочной симптоматической терапии использовали трамадол и парацетамол. Все больные при ухудшении состояния, при усилении болевого синдрома внутрисуставно получали глюкокортикоиды (ГК): сертоспан 1 мл внутрисуставно. Трое больных получали метотрексат в дозе 15 мг/нед. Кроме того, все больные получали физиолечение: магнитотерапию вдоль позвоночника №20, длительностью до 20 минут, курс терапии повторяли через 1 месяц, затем через 3 месяца. Все пациенты посещали занятия лечебной физкультуры, утром обязательное выполнение утренней гигиенической гимнастики, в течение дня несколько раз выполняли пятиминутные занятия физкультурой. Учитывая сохраняющуюся воспалительную активность, несмотря на стандартную терапию, больным был назначен голимумаб в дозе 50 мг подкожно один раз в месяц. Через каждые две недели, а затем каждые 2 месяца проводили мониторинг основных показателей: СОЭ, СРБ (С-реактивный белок), БАК (биохимический анализ крови), ОАК (общий анализ крови), изменение позвоночных индексов (табл. 1). Необходимо отметить, что улучшение состояния наступило у одной пациентки после первой инъекции голимумаба на следующий день, боли были купированы полностью, но краткосрочно, эффект длился в течение 4-5 дней, после которого отмечала незначительное ускользание эффекта, в последующем после каждой инъекции это состояние улучшения сохранялось. У одного пациента с умеренной степенью активности отмечено полностью купирование боли на третий день. Данный эффект сохраняется в течение года, без применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Пациент с высокой степенью активности BASDAI >6 отмечает улучшение состояния на 4-й инъекции голимумаба, через три недели отмечает ускользание эффекта, вновь появление боли в периферических суставах и энтезитах, которые купируются после очередной инъекции голимумаба. Выраженность эффекта к 12-й неделе была у пациентов с уровнем СРБ >0,5 мг/дл, чем у больных СРБ <0,5 мг/дл. Средний балл индексов BASDAI и BASFI на голимумабе был ниже к 20-й неделе, в сравнении с началом терапии. К 24-й неделе терапии индекс BASDAI снизился на 31%. К 10 месяцу отмечено существенное снижение данного показателя (табл. 1). Клинически пациенты отмечают улучшение общего самочувствия, уменьшение ночной боли в спине. Индекс BASFI и индекс BASMI уменьшился на 1 балл. К 24-й неделе среди нежелательных явлений на фоне терапии голимумабом в сочетании с метотрексатом были отмечены у 30% больных в виде головной боли, утомляемости, повышение уровня АЛТ и АСТ. У пациентов, получавших из базисных препаратов сульфосалазин, частота нежелательных явлений была ниже. У пациентки с индексом BASDAI >6 после инъекции голимумаба в конце второй недели был отмечен эффект ускользания, вновь усиливались боли. Пациентке был назначен голимумаб в дозе 50 мг/мес подкожно с кратностью через 3 недели в течение 6 месяцев, на фоне которого вновь отмечено улучшение состояния. Отмечена динамика: по данным СОЭ с 62 мл с начала терапии снизилась до 46 мл. Появилась активность в суставах.

По данным МРТ (магнитно-резонансной томографии) отмечено заметное улучшение на фоне терапии голимумабом к 30-й неделе терапии. К 1 году терапии заметно улучшилось общее самочувствие. Возросла физическая активность, улучшилось качество жизни. Каких-то нежелательных серьезных явлений не наблюдалось в группе на фоне терапии голимумабом.

Результаты исследования второй группы пациентов с РА

В начале исследования у пациентов мужского пола индекс DAS-28 составил $5,2 \pm 0,06$, индекс SDAI составил $27 \pm 0,05$, а индекс CDAI составил $23 \pm 0,03$. У женщин индекс DAS-28 составил $3,8 \pm 0,03$, а индекс SDAI составил у 5 пациентов $19 \pm 0,3$, а индекс CDAI составил $20 \pm 0,3$ (табл. 2). Все пациенты на фоне принимаемой терапии: методджект в дозе 15 мг/нед, подкожно использовали НПВС (периодически диклоберл в дозе 100 мг/сут или нимесулид 100 мг 2 раза в сут), метипред в дозе 8 мг/сут, а одна пациентка на фоне данной терапии принимает курсы инъекций стволовых клеток в оба коленных сустава (прошла 5 курсов). Двое пациентов принимали инъекции глюкокортикоидов (в сустав в дозе 1 мл сертоспана). Учитывая наличие сохраняющей активности, всем пациентам был назначен голимумаб в дозе 50 мг подкожно. На фоне добавления голимумаба клинически после второй инъекции улучшилось общее состояние всех пациентов, боли стали менее выраженными, уменьшилась болезненность и припухлость. Через полгода индекс DAS-28 у пациента (мужчина) уменьшился на 0,8 и, соответственно, индексы SDAI и CDAI уменьшились на 5 и 4. У пациентов женского пола также отмечено снижение этих показателей: DAS-28 на 0,5, а индексы SDAI и CDAI, соответственно, уменьшились на 10 и 11. В течение года на фоне приема препарата голимумаб у всех пациентов выявлено улучшение состояния. У пациента с индексом DAS-28 $>5,5$ отмечена динамика в показателях крови: СОЭ с 65 мл с начала терапии до 29 мл к концу года лечения голимумабом, СРБ снизился с 358 мг до 30.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение результатов первой группы пациентов с АС

Эффективность препарата голимумаб продемонстрирована в ряде исследований GO-RAISE [10-19]. Переносимость препарата была сходной с плацебо. В течение пятилетнего периода исследования GO-RAISE отмечена устойчивость эффекта по анализируемым параметрам. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 5% больных на фоне голимумаба в дозе 50 мг. В моем наблюдении эффект препарата в большинстве случаев наступает после второй инъекции, и каких-либо серьезных нежелательных побочных эффектов препарата не наблюдалось. Выраженность эффекта была выявлена по лабораторным показателям: СРБ и СОЭ, отмечено плавное снижение от начала терапии голимумабом. В то время как по результатам исследования GO-RAISE выраженность эффекта к 14-й неделе была выше у пациентов с концентрацией С-реактивного белка $>0,6$ мг/дл по сравнению с СРБ $<0,6$ мг/дл [12]. Отмечена большая частота достижения 50% и более улучшения по критерию BASDAI к 24-й неделе. В то время как в моем наблюдении на фоне улучшения общего психоэмоционального состо-

Таблица 1 - Динамика активности воспалительного процесса анкилозирующего спондиллярита за 12 месяцев применения голимумаба

Показатели активности воспалительного процесса	Начальные показатели	2 недели	4 недели	6 недель	8 недель	4 мес.	6 мес.	8 мес.	10 мес.	12 мес.
СОЭ	$62 \pm 0,4$	$55 \pm 0,34$	$58 \pm 0,43$	$55 \pm 0,45$	$50 \pm 0,5$	$48 \pm 0,45$	$56 \pm 0,43$	$52 \pm 0,23$	$34 \pm 0,47$	$30 \pm 0,38$
СРБ	$34 \pm 0,35$	$28 \pm 0,26$	$28 \pm 0,47$	$25 \pm 0,56$	$27 \pm 0,47$	$27 \pm 0,24$	$24 \pm 0,38$	$28 \pm 0,59$	$26 \pm 0,67$	$23 \pm 0,38$
BASFI	$7 \pm 0,67$	$6,8 \pm 0,79$	$6,7 \pm 0,69$	$7 \pm 0,72$	$7 \pm 0,83$	$6,5 \pm 0,63$	$6 \pm 0,59$	$5,5 \pm 0,45$	$5,3 \pm 0,32$	$5,8 \pm 0,68$
BASMI	$7,5 \pm 0,85$	$6,8 \pm 0,74$	$6,5 \pm 0,78$	$6,8 \pm 0,68$	$6,6 \pm 0,49$	$6,5 \pm 0,84$	$6,5 \pm 0,75$	$5,0 \pm 0,68$	$5,8 \pm 0,59$	$5 \pm 0,69$
ASDASCPB	$3,5 \pm 0,45$	$3,6 \pm 0,43$	$3,5 \pm 0,47$	$3,4 \pm 0,59$	$3 \pm 0,49$	$2,8 \pm 0,69$	$2,7 \pm 0,48$	$2,6 \pm 0,48$	$2,7 \pm 0,45$	$2,0 \pm 0,46$
BASDAI	$6,3 \pm 0,78$	$5,8 \pm 0,59$	$5,9 \pm 0,38$	$5,5 \pm 0,58$	$5,2 \pm 0,38$	$5,4 \pm 0,48$	$4,8 \pm 0,56$	$4,7 \pm 0,67$	$4,5 \pm 0,58$	$4,6 \pm 0,43$

Таблица 2 - Динамика активности воспалительного процесса ревматоидного артрита за 12 месяцев применения голимумаба

Показатели активности воспалительного процесса	Начальные показатели	2 недели	4 недели	6 недель	8 недель	4 мес.	6 мес.	8 мес.	10 мес.	12 мес.
СОЭ	65±0,45	57±0,73	49±0,37	45±0,68	42±0,57	46±0,68	40±0,58	38±0,63	36±0,48	32±0,37
СРБ	28±0,58	32±0,63	27±0,59	26±0,38	23±0,54	21±0,86	20±0,67	18±0,95	19±0,57	14±0,47
DAS28	5,4±0,35	5,3±0,32	5,2±0,28	5,1±0,39	5±0,49	4,8±0,27	4,6±0,48	4,7±0,37	4,5±0,48	4,3±0,37
CDAI	26±0,56	25±0,59	23±0,47	24±0,49	21±0,68	23±0,49	21±0,62	16±0,56	19±0,49	16±0,38
SDAI	23±0,56	21±0,58	20±0,45	18±0,69	19±0,43	20±0,67	19±0,39	17±0,38	18±0,38	15±0,56
VAS/BAШ	7±0,67	6±0,46	5±0,49	5±0,38	6±0,69	5±0,58	6±0,40	5±0,78	5±0,50	4±0,78

яния пациентов индекс BASDAI снизился значительно к 10 месяцу (табл. 1).

Обсуждение результатов второй группы пациентов с РА

Отмеченное снижение показателей активности воспалительного процесса с ревматоидным артритом на фоне применения голимумаба обусловлено несколькими процессами: повышением поглощения образующихся иммунных комплексов ретикулоэндотелиальной системой, что приводит к уменьшению биодоступности и /или повышению клиренса препарата; ограничением проникновения в ткани, в результате чего происходит снижение объемов распределения; иногда наблюдаются депонирование препарата и формирование более устойчивой концентрации [4]. Уровень иммуногенности голимумаба по-видимому не высок. Не оказывает существенного влияния на результаты терапии, что косвенно поддерживается эффективностью препарата голимумаб при переключении с других ингибиторов ФНОα. Тем не менее, эти данные свидетельствуют, что антитела к голимумабу могут снижать эффективность препарата. Проведенные наблюдения в исследовании GO-FURTNER в течение 2-х лет не позволяют сделать выводы о клиническом значении образования антител на фоне терапии голимумабом из-за низкой частоты их обнаружения. Клиническое наблюдение за пациентами продемонстрировало, что добавление голимумаба к терапии метотрексатом позволяет улучшить и закрепить эффект терапии. Исследования GO-FOR TH, проведенные на японской популяции больных ревматоидным артритом, также продемонстрировали более высокую эффективность комбинации голимумаба и метотрексата по сравнению с терапией метотрексатом [2].

ВЫВОДЫ

Ингибитор ФНОα голимумаб позволил у всех пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, ревматоидным артритом подавить активность воспалительного процесса, что проявилось в снижении показателей СОЭ на 50% у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом к концу года наблюдения. Отмечена корреляция в снижении показателей ASDASCRP и СРБ у больных анкилозирующим спондилоартритом. Выявлено снижение СРБ в 2 раза у больных ревматоидным артритом, снижение на 42% по критерию VAS/BAШ. Улучшилось общее психоэмоциональное состояние, повысилось качество жизни.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Статья опубликована при поддержке Алматинского филиала компании ПБН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6
- 2 Чичасова Н.В. Голимумаб в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов во взрослой популяции: клиническая эффективность и переносимость // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Том 17, № 6. – С. 449-457. DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1975
- 3 Годзенко А.А., Корсакова Ю.Л., Бадюкин В.В. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. // Современная ревматология. – 2012. – Т. 6, №2. – С. 66-74 DOI: 10.14412/1996-7012-2012-730
- 4 Каратеев Д.Е. Голимумаб в лечении воспалительных заболеваний: роль иммуногенности // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, №4. – С. 20-24 DOI: 10.14412/1996-7012-2015-4-20-24
- 5 Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 5-13. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-5-13
- 6 Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенеза биологических препаратов: теория и практика // Современная ревматология. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 67-72. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-527
- 7 Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли альфа. Фокус на иммуногенность // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 35-40. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40
- 8 Чичасова Н.В. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа голимумаб в лечении ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 76-85. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-76-85
- 9 Смирнов А.В., Дубинина Т.В., Эрдес Ш. Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения) // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 72-77. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77
- 10 Насонова Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. – С. 290-331
- 11 Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Иммунология ревматоидного артрита. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под. Ред. Е.Л. Насонова. - Москва: ИМА-Пресс; 2013. - С. 19-46
- 12 Braun J., Deodhar A., Inman R.D. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71 (5). – P. 661-667. DOI: 10.1136/ard2011/154799
- 13 Deodhar A., Braun J., Inman R.D. et al Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study // *Ann Rheum Dis.* -2015Apr. – Vol. 74 (4). – P. 757-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205862
- 14 Braun J., Baraliakos X., Hermann K.G. et al The effect off two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis; results through 4 years of the GO-RAISE trial // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (6). – С. 1107-1113. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203075
- 15 Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD trial // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43 (2). – P. 298-306. DOI: 10.3899/j.rheum.150712.
- 16 Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of

REFERENCES

- 1 *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines] Ed. EL Nasonov. M.:GEOTAR-Media; 2017. 464 p. ISBN 978-5-9704-4261-6
- 2 Chichasova NN. Golimumab for Treating Chronic Inflammatory Joint Diseases in the Adult Population: Clinical Efficacy and Tolerability. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2018;17(6):449-457. (In Russ.). DOI:10.15690/vsp.v17i6.1975
- 3 Godzenko AA, KorsakovaYuL, Badokin VV. Methods for the evaluation of inflammatory activity and therapy efficiency in spondyloarthritis. *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(2):66-76. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2012-730
- 4 Karateev DE. Golimumab in the treatment of inflammatory diseases: A role of immunogenicity. *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):20-24. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2015-4-20-24
- 5 Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(1):5-13. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-5-13
- 6 Karateev DE. The problems of THE immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2009;3(1):67-72. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2009-527
- 7 Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(2):35-40. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40
- 8 Chichasova NV. The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(4):76-85. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-76-85
- 9 Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes SF. Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up). *Sovremennaiia revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):72-77. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77
- 10 Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. *Revmatoidnyi artrit. Natsionalnoerukovodstvo* [Rheumatoid arthritis.National leadership]. Ed. EL Nasonova, VA Nasonova. - Moscow: GEOTAR-Media; 2008 P. 290-331
- 11 Alexandrova EN, Nasonov EL. *Immunologiiarevmatoidnogo artrita. V kn.: Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Immunology of rheumatoid arthritis. In the book: Genetic engineering biological preparations in the treatment of rheumatoid arthritis]. Ed. EL Nasonov. - Moscow: IMA-Press; 2013. P. 19-46
- 12 Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):661-667. DOI: 10.1136/ard2011/154799
- 13 Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):757-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205862
- 14 Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al The effect off two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis; results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1107-1113. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203075
- 14 Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al The effect off two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis; results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1107-1113. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203075
- 15 Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly

biologics network meta-analysis and Cochrane overview // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011 Feb 16. – Vol. 2011 (2). - CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2

17 Fausel R., Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis- comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015 Jan 5. – No11. – P. 63-73. DOI: 10.2147/TCRM.S55506

18 Pereira R., Lago P., Faria R., Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy // *Drug Dev Res.* - 2015 Dec. – Vol. 76 (8). – P. 419-27. DOI: 10.1002/ddr.21285

19 Perez Ruixo J.J., Ma P., Chow A.T. The utility of modeling and simulation approaches to evaluate immunogenicity effect on the therapeutic protein pharmacokinetics // *AAPS J.* - 2013 Jan. – Vol. 15 (1). – P. 172-82. DOI: 10.1208/s12248-012-9424-8

subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD trial. *J Rheumatol.* 2016;43(2):298-306. DOI: 10.3899/j.rheum.150712

16 Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2

17 Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis- comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jan 5;11;63-73. doi:10.2147/TCRM.S55506.

18 Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in immune-mediated inflammatory Diseases Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res.* 2015 Oct 20.

19 Perez Ruixo JJ, Ma P, Chow AT. The utility of modeling and simulation approaches to evaluate immunogenicity effect on the therapeutic protein pharmacokinetics. *AAPS J.* 2013 Jan;15(1):172-82. DOI: 10.1208/s12248-012-9424-8