

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.711-002-007.274-036.1-085.37-036.8

**ПЕТРОВИЧ**  
Дмитрий Михайлович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ  
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА И ОЦЕНКА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.22 – ревматология

Минск 2019

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научный руководитель:** **Кундер Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Руденко Эмма Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Жильцов Иван Викторович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой персонализированной и доказательной медицины факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 20 июня 2019 года в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, тел. 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» мая 2019 года

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое иммуновоспалительное заболевание аксиального скелета с вовлечением энтезисов и суставов, внескелетными проявлениями, ассоциированное с HLA-B27 антигеном [Эрдес Ш.Ф. и др., 2013]. Заболевание возникает в молодом возрасте, приводит к снижению качества жизни, ограничению трудоспособности пациентов, повышению смертности в 1,5 раза по сравнению с общепопуляционной [Волнухин Е.В. и др., 2012; Exarchou S., 2016]. Средний промежуток времени от первых симптомов до установления диагноза в странах Европы составляет 7–10 лет [Khan M.A., 2002; Fallahi S., 2015], в США – 14 лет [Danve A., 2018].

Требуется дальнейшего исследования клиническая гетерогенность АС [Эрдес Ш.Ф. и др., 2016]. Актуально изучение цитокинов [Chou C.T. et al., 2007] и аутоантител [Quaden D.H., 2016], каталитической сывороточной активности [Кундер Е.В. и др., 2012] в качестве биомаркеров активности заболевания.

При длительном лечении генно-инженерными иммунобиологическими лекарственными средствами (ГИБЛС) возможно развитие вторичной резистентности [Callhoff J. et al., 2015], что обусловлено их иммуногенностью [Kriekart C. et al., 2012]. Наибольшей иммуногенностью обладает инфликсимаб [Bendtzen K. et al., 2015]. Актуальным является поиск новых методов прогнозирования эффективности лечения ГИБЛС.

Таким образом, выделение основных клинических вариантов АС будет способствовать улучшению диагностики заболевания. Новые методы прогнозирования эффективности инфликсимаба позволят оптимизировать тактику лечения пациентов.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь 22 апреля 2015 года №166 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы».

Работа выполнена в рамках государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Внутренние болезни», задание 04 «Разработать и внедрить метод дифференцированного лечения аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита) с учетом их клинико-иммунологических особенностей» (№ госрегистрации 20164498, срок выполнения: 2016-2021 годы).

**Цель исследования:** улучшить качество диагностики и повысить эффективность лечения анкилозирующего спондилита на основании изучения клинической и лабораторной гетерогенности заболевания.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить клиническую гетерогенность анкилозирующего спондилита, выделить основные варианты заболевания и дать их сравнительную характеристику.

2. Провести сравнительную оценку и установить клиническую значимость ДНКазной и гиалуронидазной активностей сыворотки крови, основных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и интерлейкина 17) и антител к гликопротеину 2 при различных вариантах анкилозирующего спондилита.

3. Оценить эффективность лечения анкилозирующего спондилита инфликсимабом и определить частоту резистентности в течение 54-х недель.

4. Разработать методы прогнозирования эффективности лечения инфликсимабом у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

**Объект исследования:** 173 пациента с анкилозирующим спондилитом (из них 53 пациента, получавших лечение инфликсимабом), 33 здоровых лица.

**Предмет исследования:** клинические и лабораторно-инструментальные показатели состояния пациентов, ДНКазная и гиалуронидазная активности сыворотки крови, цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6, интерлейкин 17), антитела к гликопротеину 2, антинуклеарные антитела, антитела к инфликсимабу.

#### **Научная новизна**

Подтверждена клиническая гетерогенность анкилозирующего спондилита. Основными вариантами заболевания являются: анкилозирующий спондилит с изолированным аксиальным поражением, с кокситом, с периферическим суставным синдромом.

Выявлены различия уровней сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активностей при клинических вариантах анкилозирующего спондилита. ДНКазная и гиалуронидазная активности сыворотки крови при анкилозирующем спондилите являются дополнительными лабораторными маркерами активности внеаксиальных и внескелетных проявлений заболевания.

Установлена наибольшая эффективность лечения анкилозирующего спондилита инфликсимабом на 30-й неделе с тенденцией к угасанию эффекта к 54-й неделе наблюдения. У 55,5% пациентов с неэффективностью лечения на 54-й неделе выявлена вторичная резистентность к инфликсимабу.

Разработаны методы прогнозирования эффективности лечения инфликсимабом у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клиническая гетерогенность анкилозирующего спондилита определяется локализацией воспалительного процесса и влияет на тяжесть заболевания. Выделены следующие клинические варианты: анкилозирующий спондилит с изолированным аксиальным поражением, с кокситом, с периферическим суставным синдромом.

2. ДНКазная и гиалуронидазная активности сыворотки крови различаются при клинических вариантах анкилозирующего спондилита и являются дополнительными лабораторными маркерами активности заболевания. Пациенты с кокситом отличаются наиболее высоким уровнем ДНКазной активности. Гиалуронидазная активность сыворотки крови у пациентов с кокситом и периферическим суставным синдромом выше, чем при изолированном аксиальном поражении.

3. Максимальная эффективность инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом достигается к 30-й неделе лечения, к 54-й неделе наблюдается тенденция снижения эффективности терапии. У 55,5% пациентов с неэффективностью лечения к 54-й неделе развивается вторичная резистентность к инфликсимабу.

4. По результатам определения антинуклеарных антител и ДНКазной активности сыворотки крови разработаны методы прогнозирования эффективности лечения инфликсимабом у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

### **Личный вклад соискателя**

Автором проанализирована литература по теме исследования. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования. Соискателем лично проведено клиническое обследование всех пациентов, составлена база данных пациентов. Самостоятельно выполнена оценка сывороточной каталитической активности, уровней цитокинов и антител к гликопротеину 2. Статистический анализ выполнен самостоятельно. Совместно с научным руководителем сформулированы основные выводы диссертации и положения, выносимые на защиту. Основные результаты исследования опубликованы в 8 статьях [1-7], личный вклад соискателя – 80%, [8] – 100%, 1 статье в сборнике материалов конференции [9], личный вклад соискателя – 70%, 7 тезисах докладов [10-14], личный вклад соискателя – 70%, [15, 16] – 50%. Автор участвовал в подготовке инструкций по применению [17, 18], личный вклад соискателя – 60%, занимался внедрением результатов исследования в практику здравоохранения.

### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Материалы диссертации были представлены на научной конференции «Салиховские чтения. Спондилоартриты в 21 веке» (Казань, 2016),

I междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), I Калининградском иммунологическом научном форуме (Калининград, 2016), на международных конференциях EULAR-2015 (Париж, 2015), EULAR-2016 (Лондон, 2016), EULAR-2017 (Мадрид, 2017), всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартрозу и мышечно-скелетным заболеваниям (Флоренция, 2017).

Результаты исследования внедрены в УЗ «Гомельская областная клиническая больница», УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Брестская областная больница», УЗ «Могилевская областная больница», УЗ «Гомельская городская клиническая больница», УЗ «Могилевская поликлиника № 8», в 1-й городской больнице г. Ташкента, в клинике Ташкентской медицинской академии, а также используются в учебном процессе ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Гродненский государственный медицинский университет», Ташкентской медицинской академии (12 актов внедрения).

### **Опубликование результатов диссертации**

Основные результаты исследования опубликованы в 16 научных работах, из них 8 статей в журналах (1 в моноавторстве), входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, материалы конференции – 1, 7 тезисов докладов и выступлений на конференциях общим объемом 6,31 авторских листа (0,82 авторских листа в единоличном авторстве – 13%).

Утверждены 2 инструкции по применению: «Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита» (регистрационный № 093-1116, утверждена 30.11.2016), «Метод прогнозирования эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при анкилозирующем спондилите» (регистрационный № 008-0319, утверждена 06.03.2019).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования и 3 глав собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 81 странице (до библиографического списка). Материал иллюстрирован 9 рисунками, 16 таблицами. Библиографический список включает 289 источников литературы (в том числе 18 собственных публикаций), из которых 251 – на английском языке, 38 – русскоязычные.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований [Idanpaan-Heikkila J.E. et al., 2001]. Все пациенты подписали информированное согласие на сбор и обработку персональных данных и использование сыворотки крови в научных целях. Критерии включения: наличие подписанного информированного согласия; достоверный диагноз АС согласно модифицированным критериям Нью-Йоркской классификации 1984 года [Van der Linder S. et al., 1984]; дебют АС в возрасте старше 18 лет. Критерии невключения: другие системные аутоиммунные заболевания, кроме АС, онкологические заболевания на момент осмотра и в анамнезе; дорентгенологический аксиальный спондилоартрит.

Заполняли карту-форму пациента с АС, утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь [Кундер Е.В. и др., 2016]. Боль и активность заболевания оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), активность – по индексам BASDAI [Garrett S. et al., 1994] и ASDAS-CRP [Van der Heijde D. et al., 2009]. Функциональный статус оценивали по индексу BASFI [Calin A. et al., 1994] и метрولوجическому индексу BASMI [Jenkinson T.R. et al., 1994]. Создана и зарегистрирована электронная база данных пациентов (регистрационное свидетельство № 1761713008 от 29.09.2017 с изменениями от 04.05.2018 г.). АС классифицировался согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [Насонов Е.Л. и др., 2018]. Активность АС определяли в соответствии с рекомендациями ASAS [Machado P.M. et al., 2018].

Обследовано 173 пациента с АС (мужчин – 153 (88,44%), женщин – 20 (11,56%)). Средний возраст пациентов составил  $39,66 \pm 10,09$  лет (95% доверительный интервал (ДИ): 38,15-41,17).

Все пациенты получали лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Длительность лечения НПВС составила 30 месяцев (95% ДИ: 22,00-37,00; 25%-75%: 10,00-168,00). Сульфасалазин 2000 мг ежедневно получали 46 пациентов (26,59%), длительность лечения составила 24 месяца (95% ДИ: 12,00-36,00; 25%-75%: 14,00-34,00). Метотрексат в дозе 15 мг в неделю внутрь получали 13 пациентов (7,5%) в течение 28 месяцев (95% ДИ: 13,77-44,73; 25%-75%: 18,00-38,00). Локальную терапию глюкокортикостероидами получали 22 пациента (12,72%).

На момент осмотра были выявлены следующие коморбидные заболевания: гастропатия – 75 (43,35%), артериальная гипертензия 2-й степени – 19 (10,98%), мужское бесплодие – 1 (0,58%), мочекаменная болезнь – 1 (0,58%).

Характеристика пациентов с АС представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом

Признаки	Все пациенты с АС, n=173
Средняя длительность заболевания, месяцы	32 (95% ДИ: 24,00-39,00) (25%-75 %: 12,00-177,00)
Развернутая стадия, n (%)	129 (74,57)
Поздняя стадия, n (%)	44 (25,43)
Изолированный аксиальный АС, n (%)	94 (54,33)
Периферический артрит, n (%)	48 (27,75)
Коксит, n (%)	31 (17,92)
Энтезопатии, n (%)	52 (30,06)
Увеит, n (%)	43 (24,86)
Умеренная активность, n (%)	12 (6,94)
Высокая активность, n (%)	117 (67,63)
Очень высокая активность, n (%)	44 (25,43)
Боль в позвоночнике ночная (ВАШ), мм	72,42±18,71 (95% ДИ: 70,32-74,48)
Боль в позвоночнике общая (ВАШ), мм	68,74±17,26 (95% ДИ: 66,11-71,25)
Активность заболевания пациентом (ВАШ), мм	71,66±15,34 (95% ДИ: 69,45-73,92)
Экспурсия грудной клетки, см	2,94±1,64 (95% ДИ: 2,69-3,18)
BASDAI	6,08±1,38 (95% ДИ: 5,88-6,29)
ASDAS-CRP	2,9±1,42 (95% ДИ: 1,48-4,11)
BASFI	5,38±2,17 (95% ДИ: 5,05-5,71)
BASMI	3,69±1,67 (95% ДИ: 3,51-3,88)
MASES	3,09±2,75 (95% ДИ: 2,67-3,50)
Функциональная недостаточность 1 степени, n (%)	90 (52,02)
Функциональная недостаточность 2 степени, n (%)	57 (32,95)
Функциональная недостаточность 3 степени, n (%)	26 (15,03)

Показания к назначению инфликсимаба определялись в соответствии с международными рекомендациями [Braun J. et al., 2006] и действующими протоколами оказания помощи пациентам с ревматическими заболеваниями в Республике Беларусь. Лечение проводили в стандартной дозе 5 мг/кг внутривенно капельно по схеме (0-я, 2-я, 6-я и далее каждые 8 недель).

Лечение инфликсимабом получали 53 пациента. Мужчин было 44 (83,02%), женщин – 9 (16,98%). Средний возраст составил 37,19±9,38 лет (95% ДИ: 34,60-39,78). Достоверных различий по возрасту между пациентами мужского и женского пола не установлено ( $p>0,05$ ).

Оценка эффективности терапии инфликсимабом проводилась путем определения ASDAS-CRP исходно, на 14-й, 30-й и 54-й неделе [Machado P.M. et al., 2018].

Контрольная группа состояла из 33 практически здоровых добровольцев, мужчин – 28 (84,85%), женщин – 5 (15,15%). Средний возраст составил 36,46±9,18 лет (95% ДИ: 33,75-39,80). Достоверных различий по возрасту и полу между пациентами с АС и здоровыми лицами не установлено ( $p>0,05$ ).

Субстратами для ДНКазной и гиалуронидазной активностей сыворотки крови были дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) тимуса теленка («Sigma»,



США) и гиалуронат натрия 1% («Rottapharm», Ирландия). Методы определения ДНКазной и гиалуронидазной активностей основаны на образовании сгустков ДНК и гиалуроновой кислоты 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактатом [Азаренок К.С., 1994; Генералова, А.Г. и др., 1997; Азаренок К.С. и др., 1996]. Проводили визуальный учет реакций в баллах. Уровни цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-17) исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Вектор-Бест (Российская Федерация) и Invitrogen (ФРГ). Аутоантитела к гликопротеину 2 (GP2) оценивали в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-системы Medipan (ФРГ). Каталитическую активность сыворотки, цитокины и антитела к GP2 определяли однократно (исходно до начала лечения инфликсимабом). ДНКазную активность исследовали дополнительно на 30-й неделе лечения инфликсимабом.

Наличие антинуклеарных антител (АНА) у пациентов, получавших лечение инфликсимабом, определяли методом непрямой иммунофлюоресценции на автоматизированной системе AKLIDES в титре сыворотки 1/80 исходно (до начала лечения инфликсимабом) и на 30-й неделе (перед 7-м введением). Специфические аутоантитела анализировали на платформе AKLIDES Cytobead с использованием следующих антигенов SS-A 52, SS-A 60, SS-B, ds-DNA, CENP-B, Sm, RNP/Sm. Исследование АНА выполнялось в Бранденбургском техническом университете (ФРГ).

Наличие антител (АТ) к инфликсимабу оценивали с помощью тест систем ЗАО «Биокад» (Российская Федерация) до начала лечения инфликсимабом, на 14-й, 30-й и 54-й неделях лечения. Определяли связывающие антитела (САТ) и нейтрализующие антитела (НАТ).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США, лицензионный номер STA862D175437Q) и MedCalc 18.11.6. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали средним значением и средним квадратическим отклонением. Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывались медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). Рассчитывали 95% доверительные интервалы для среднего значения и медианы.

Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. Сравнение количественных показателей признаков, не имеющих нормального распределения, проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$ . Достоверность различий относительных величин анализировалась по критерию  $\chi^2$  и точному критерию Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием метода

ранговых корреляций Спирмена. Для прогнозирования эффективности лечения использовали метод логистического регрессионного анализа. Диагностическая точность тестов прогнозирования эффективности лечения оценивалась с помощью ROC-анализа. Для апробации надежности метода прогнозирования эффективности лечения инфликсимабом пациентов с АС на контрольной выборке использовали точный критерий Фишера.

## Результаты собственных исследований

### Клинические варианты анкилозирующего спондилита

На основании комплексной оценки клинической картины заболевания, анализа медицинской документации, данных лабораторного обследования и визуализации выделены клинические варианты АС: с изолированным аксиальным поражением, с кокситом, с периферическим суставным синдромом. Результаты рентгенологического обследования пациентов с различными вариантами АС представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Результаты рентгенологического обследования пациентов с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита

Клинические варианты АС	Двухсторонний сакроилиит, n (%)			Синдесмофитоз позвоночника, n (%)
	2-я стадия	3-я стадия	4-я стадия	
С изолированным аксиальным поражением, n=94	27 (28,72)	43 (45,74)	24 (25,54)	27 (28,72)
С кокситом, n=31	2 (6,45)	11 (35,48)	18 (58,07)	20 (64,52)
С периферическим суставным синдромом, n=48	18 (37,50)	21 (43,75)	9 (18,75)	10 (20,84)

У пациентов с периферическим суставным синдромом олигоартрит был выявлен в 39 случаях (81,25%), полиартрит – в 9 (18,75%). Наблюдалось преимущественное поражение суставов нижних конечностей (37 пациентов, 77,08%). Синовит коленных суставов выявлен у 14 пациентов (29,16%).

### Результаты сравнительного анализа клинических вариантов анкилозирующего спондилита

Пациенты с изолированным аксиальным поражением имели более выраженную общую и ночную боль в спине (ВАШ) по сравнению с пациентами с периферическим артритом ( $p=0,001$ ). Индекс BASMI при изолированном аксиальном АС был выше, чем у пациентов с периферическим суставным синдромом ( $p=0,0057$ ). При АС с изолированным аксиальным процессом наблюдались более выраженные функциональные нарушения по индексу BASFI ( $p=0,028$ ) и ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с пациентами, имеющими периферический артрит ( $p=0,0025$ ).

Пациенты с кокситом имели более высокие ( $p<0,001$ ) по сравнению с другими вариантами АС уровни боли в спине (ВАШ), активности по

индексам BASDAI и ASDAS-CRP, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), показатели функциональных нарушений (по индексу BASMI) и энтезопатий (по индексу MASES).

У пациентов с изолированным аксиальным поражением и периферическим суставным синдромом двусторонний сакроилиит 2-й стадии встречался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с кокситом. Двусторонний сакроилиит 3-й стадии встречался при всех клинических вариантах АС примерно с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ). Двусторонний сакроилиит 4-й стадии и синдесмофитоз позвоночника чаще наблюдался у пациентов с кокситом по сравнению с другими вариантами АС ( $p < 0,05$ ).

### **Результаты определения ДНКазной и гиалуронидазной активностей сыворотки крови**

Результаты определения ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов с АС представлены в таблице 3.

Таблица 3. – ДНКазная и гиалуронидазная активности сыворотки крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Группы обследованных лиц	ДНКазная активность сыворотки крови, баллы		Гиалуронидазная активность сыворотки крови, баллы	
	Среднее, $\pm$ стандартное отклонение	95% ДИ для среднего	Среднее, $\pm$ стандартное отклонение	95% ДИ для среднего
Все пациенты с АС, n=173	3,21 $\pm$ 1,02	3,06-3,37	2,74 $\pm$ 0,97	2,67-3,00
Пациенты с изолированным аксиальным поражением, n=94	3,21 $\pm$ 1,09	2,99-3,44	2,54 $\pm$ 1,00	2,34-2,75
Пациенты с кокситом, n=31	3,71 $\pm$ 0,90	3,38-4,04	3,07 $\pm$ 0,81	2,77-3,36
Пациенты с периферическим суставным синдромом, n=48	2,92 $\pm$ 0,85	2,67-3,16	2,96 $\pm$ 0,89	2,70-3,22
Пациенты с увеитом, n=43	3,19 $\pm$ 1,07	2,86-3,52	2,67 $\pm$ 0,78	2,44-2,91
Пациенты без увеита, n=130	3,17 $\pm$ 0,99	3,00-3,34	2,75 $\pm$ 1,00	2,58-2,93

Самый высокий уровень ДНКазной активности сыворотки крови выявлен у пациентов с кокситом, при этом он достоверно превышает уровни у пациентов с изолированным аксиальным процессом ( $p = 0,024$ ), а также периферическим суставным синдромом ( $p = 0,0002$ ). При варианте АС с периферическим артритом уровень ДНКазной активности сыворотки крови оказался наименьшим.

Гиалуронидазная активность сыворотки крови была выше у пациентов с кокситом ( $p = 0,0097$ ) и периферическим суставным синдромом ( $p = 0,017$ ) по сравнению с пациентами, имеющими аксиальный вариант заболевания.

### **Корреляционный анализ ДНКазной и гиалуронидазной активностей сыворотки крови с клинико-лабораторными данными**

Выявлена взаимосвязь между ДНКазной активностью сыворотки крови и СОЭ, а также СРБ у всех пациентов с АС (0,36;  $p < 0,001$  и 0,39;  $p < 0,001$  соответственно), у пациентов с кокситом (0,56;  $p = 0,001$  и 0,55;  $p = 0,001$  соответственно), с периферическим суставным синдромом (0,33;  $p = 0,023$  и 0,51;  $p < 0,0001$  соответственно). При изолированном аксиальном поражении взаимосвязь ДНКазной активности с уровнем СОЭ и СРБ (0,26;  $p = 0,011$  в обоих случаях) была незначительной. ДНКазная активность сыворотки крови также коррелировала с СОЭ и СРБ у пациентов с увеитом (0,62;  $p < 0,0001$  и 0,46;  $p = 0,002$  соответственно) и без увеита (0,27;  $p = 0,002$  и 0,35;  $p < 0,001$  соответственно). Установлена взаимосвязь гиалуронидазной активности сыворотки крови и СРБ у пациентов с периферическим суставным синдромом (0,39;  $p = 0,0061$ ). Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о возможности использования каталитической сывороточной активности в качестве дополнительного биомаркера воспаления при АС и указывают на клиническую значимость увеита независимо от поражения опорно-двигательного аппарата.

### **Результаты определения уровней ФНО $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-6 и антител к GP2 в сыворотке крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом**

У пациентов с АС определены уровни ФНО $\alpha$ , ИЛ-17 и ИЛ-6 в сыворотке крови, не превышающие референтные значения тест-систем, а также сывороточные концентрации цитокинов в контрольной группе здоровых лиц. Уровень ФНО $\alpha$  у пациентов с АС составил 0,00 (95% ДИ: 0,00-0,77; 25%-75%: 0,00-2,93), уровень ИЛ-17 равнялся 2,62 (95% ДИ: 1,76-3,49; 25%-75%: 1,23-3,15), уровень ИЛ-6 составил 0,00 (95% ДИ: 0,00-11,67; 25%-75%: 0,00-17,37).

У 18 пациентов с АС (10,41%) обнаружены уровни IgA к GP2 в сыворотке крови, превышающие референтные значения тест-системы. Повышенные уровни IgG к GP2 обнаружены у 4 (2,31%) пациентов. Не установлено различий по частоте встречаемости АТ к GP2 у пациентов с АС и здоровых лиц ( $p > 0,05$ ).

### **Оценка эффективности лечения инфликсимабом пациентов с анкилозирующим спондилитом**

Лечение инфликсимабом в течение 30 недель получили 53 пациента, в течение 54 недель – 42 пациента из 53 (79,25%), все 53 пациента наблюдались в течение 54 недель. Эффективность лечения по критериям ASAS20, ASAS40 и ASDAS-CRP оценивалась на 14-й, 30-й и 54-й неделях лечения.

На 30-й неделе у 2 пациентов (3,77%) наблюдалась первичная резистентность. Остальные пациенты (51 (96,23%)) были ответчиками

и продолжили лечение. До 54-й недели лечение получили 42 пациента (82,35%), 9 (17,65%) прекратили лечение по следующим причинам: аллергическая реакция (крапивница) у 2 пациентов на 30-й неделе (после 6-го введения) и 38-й неделе (после 7-го введения), рак предстательной железы у 1 пациента на 38-й неделе (выполнено 6 введений), положительный квантифероновый тест у 3 пациентов – все на 30-й неделе (выполнено 6 введений), парадоксальный побочный эффект – псориаз – у 1 пациента на 30-й неделе (выполнено 6 введений), 2 пациента прекратили лечение по собственному желанию.

Лечение инфликсимабом было эффективным на 54-й неделе у 24 из 42 (57,14%) пациентов (ответчики). Неэффективным на 54-й неделе лечение было у 18 пациентов из 42 (42,86%), из них вторичная резистентность наблюдалась у 10 (55,55%), недостаточная эффективность у 8 пациентов (44,45%). В совокупности эти пациенты составили группу неответчиков. Результаты оценки эффективности лечения представлены на рисунке 1.

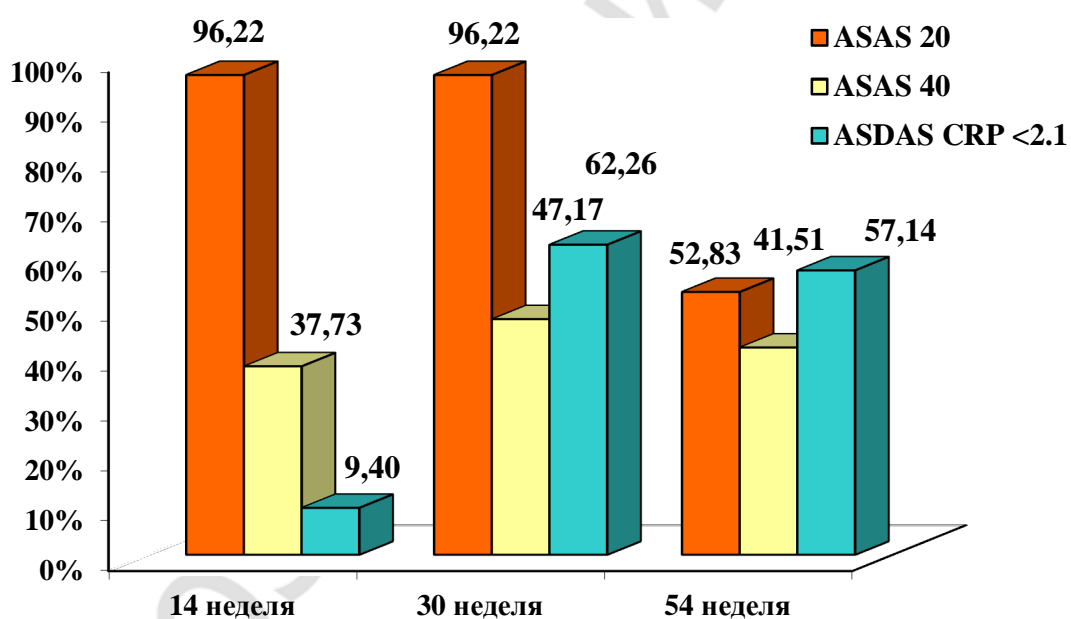


Рисунок 1. – Результаты оценки эффективности лечения инфликсимабом пациентов с АС на 14-й, 30-й и 54-й неделе

#### Оценка наличия антител к инфликсимабу у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения инфликсимабом

Результаты оценки наличия антител к инфликсимабу у пациентов с АС представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Результаты оценки наличия антител к инфликсимабу у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения инфликсимабом

Время определения	Частота выявления антител к инфликсимабу, n (%)	
	Связывающие	Нейтрализующие
Исходно	0 (0)	0 (0)
14-я неделя	1 (2,38)	0 (0)
30-я неделя	5 (11,90)	1 (2,38)
54-я неделя	7 (16,66)	3 (7,14)

В группе неответчиков АТ к инфликсимабу (САТ) выявлены на 14-й неделе у 1 пациента (5,55%), на 30-й — у 5 (27,77% случаев (НАТ в 5,55% случаев)), на 54-й неделе АТ выявлены у 7 пациентов (38,88% случаев (НАТ в 16,65% случаев)). В группе ответчиков на 54-й неделе АТ к инфликсимабу не были выявлены ни в одной временной точке.

#### **Прогнозирование эффективности лечения инфликсимабом на основе определения антинуклеарных антител у пациентов с анкилозирующим спондилитом**

Положительный ядерный тип АНА определен исходно у 2 пациентов из 53 (3,77%) (в одном случае тип свечения ядрышковый, в другом – крапчатый), на 30-й неделе наблюдения серопозитивными по АНА стали 16 пациентов из 53 (30,18%). В группе здоровых лиц не выявлено АНА-положительных результатов. Частоты встречаемости АНА у пациентов с АС и у здоровых лиц при исходной оценке не различались ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости АНА на 30-й неделе лечения была достоверно выше, чем исходно ( $p < 0,0001$ ). Положительные результаты определения специфических аутоантител минимум к одному ядерному антигену установлены у 7 из 16 (43,75%) АНА-позитивных пациентов. Во всех случаях выявлялись анти-SS-A 60 (100%).

В группах АНА-позитивных и АНА-негативных лиц на 30-й неделе лечения не получено достоверных различий по основным клиническим признакам заболевания.

В группе пациентов, у которых лечение инфликсимабом было неэффективным на 54-й неделе наблюдения, АНА позитивность наблюдалась у 10 (55,5%). В случае эффективности лечения на 54-й неделе АНА позитивность на 30-й неделе не отмечалась. Различия по частоте встречаемости АНА у пациентов с эффективным и неэффективным на 54-й неделе лечением оказались статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ). АТ к инфликсимабу встречались значимо чаще у АНА-позитивных пациентов на 30-й неделе лечения инфликсимабом ( $p = 0,002$ , точный критерий Фишера).

Оценка АНА-позитивности как предиктора развития вторичной резистентности к инфликсимабу на 54-й неделе лечения проведена путем логистической регрессии. Впервые установлено, что появление АНА на 30-й

неделе терапии инфликсимабом имеет обратную связь с отсутствием вторичной резистентности на 54-й неделе лечения по критериям ASDAS-CRP (ОШ 0,026; 95% ДИ: 0,002-0,039;  $p=0,0007$ ), что позволяет использовать результаты определения АНА на 30-й неделе лечения инфликсимабом в качестве предиктора вторичной резистентности к лечению на 54-й неделе.

При апробации метода прогнозирования вторичной резистентности к лечению инфликсимабом на 54-й неделе на основе результатов определения АНА на 30-й неделе лечения в контрольной выборке из 12 пациентов с АС установлено, что метод является статистически значимым ( $p=0,0015$ , точный критерий Фишера).

### **Прогнозирование эффективности лечения инфликсимабом на основе определения ДНКазной активности сыворотки крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом**

Результаты оценки ДНКазной активности сыворотки у пациентов с АС исходно и на 30-й неделе лечения инфликсимабом представлены в таблице 5.

Таблица 5. – ДНКазная активность сыворотки крови на фоне лечения инфликсимабом исходно и на 30-й неделе

Показатель	АНА-позитивные пациенты, n=16	АНА-негативные пациенты, n=37	Значимость различий
ДНКазная сывороточная активность исходно, баллы	3,81±1,11 95% ДИ: 3,29-4,34	3,31±0,98 95% ДИ: 2,89-3,74	$p=0,072$
ДНКазная сывороточная активность на 30-й неделе, баллы	4,94±1,34 95% ДИ: 4,80-5,00	4,00±1,17 95% ДИ: 3,73-4,28	$p<0,0001$

Наблюдалось статистически достоверное различие ДНКазной активности сыворотки крови у АНА-позитивных и АНА-негативных пациентов на 30-й неделе лечения и отсутствие различий при исходной оценке. Выявлена корреляция между уровнем ДНКажной активности сыворотки и АНА-позитивностью ( $r=0,65$ ;  $p<0,0001$ ). На фоне лечения пациентов с АС инфликсимабом наблюдалась тенденция к повышению ДНКажной активности сыворотки крови. Как в группе АНА-позитивных пациентов, так и в группе АНА-негативных лиц установлено достоверное повышение ДНКажной активности сыворотки крови на 30-й неделе по сравнению с результатом при исходной оценке ( $p=0,0001$  и  $p=0,001$  соответственно).

При выполнении ROC-анализа было установлено, что в случае ДНКажной активности сыворотки крови на 30-й неделе лечения инфликсимабом, равной 4 и более баллов, на 54-й неделе отсутствует эффективность терапии инфликсимабом по критерию достижения целевых уровней ASDAS-CRP (чувствительность метода – 95,80%, специфичность – 72,20%).

При дальнейшем выделении из группы неответчиков на лечение инфликсимабом на 54-й неделе пациентов с вторичной резистентностью было продолжено изучение взаимосвязи между повышенной ДНКазной активностью сыворотки крови и вторичной резистентностью к инфликсимабу.

При выполнении ROC-анализа было установлено, что в случае ДНКазной активности сыворотки крови на 30-й неделе лечения, равной 4 и более баллов, на 54-й неделе развивается вторичная резистентность к инфликсимабу (чувствительность метода – 84,40%, специфичность – 90,00%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Клиническая гетерогенность АС определяется локализацией воспалительного процесса. Выделены следующие клинические варианты заболевания: с изолированным аксиальным поражением, с кокситом, с периферическим суставным синдромом.

Пациенты с кокситом имеют достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокие по сравнению с другими вариантами АС уровни боли в спине, активности (по индексам BASDAI, ASDAS-CRP, уровням СОЭ и СРБ), показатели функциональных нарушений (по индексу BASMI) и энтезопатий (по индексу MASES) а также достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокие частоты встречаемости структурных признаков поздних стадий заболевания (двухсторонний сакроилиит 4-й стадии, синдесмофитоз позвоночника), что позволяет считать АС с кокситом наиболее тяжелым клиническим вариантом заболевания.

Пациенты с изолированным аксиальным поражением отличаются от пациентов с периферическим суставным синдромом достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокими уровнями боли в спине, показателями BASMI ( $p = 0,0057$ ), BASFI ( $p = 0,028$ ) и ограничением дыхательной экскурсии ( $p = 0,0025$ ).

Увеит как внескелетное проявление АС встречается у 24,86% пациентов и имеет самостоятельное клиническое значение независимо от скелетных проявлений [1, 2, 3, 5, 17].

2. ДНКазная и гиалуронидазная активности сыворотки крови различаются при клинических вариантах АС. Самый высокий уровень ДНКазной активности выявлен у пациентов с кокситом, он достоверно выше, чем у пациентов с изолированным аксиальным поражением ( $p = 0,024$ ), а также с периферическим суставным синдромом ( $p = 0,0002$ ). Гиалуронидазная активность сыворотки крови выше у пациентов с кокситом ( $p = 0,0097$ ) и периферическим суставным синдромом ( $p = 0,017$ ) по сравнению с пациентами, имеющими аксиальный вариант заболевания. Не выявлено



различий между уровнями ДНКазной и гиалуронидазной активностей у пациентов с увеитами и без увеитов ( $p > 0,05$ ).

Значение сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активностей при АС как дополнительных лабораторных маркеров активности внеаксиальных и внескелетных проявлений заболевания подтверждают выявленные взаимосвязи между ДНКазной, а также гиалуронидазной активностями сывотки крови и уровнями острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) при клинических вариантах АС [4, 8, 14].

3. У пациентов с АС определены концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-17 и ИЛ-6 в сывотке крови, не превышающие референтные значения соответствующих тест-систем, а также уровни в контрольной группе здоровых лиц. Повышенные уровни IgG к GP2 обнаружены у 2,31% пациентов с АС, IgA к GP2 выявлены у 10,41% пациентов с АС. Различия между уровнями антител к GP2 у пациентов с АС и здоровых лиц отсутствуют ( $p > 0,05$ ) [8, 9, 10, 11, 13, 15].

4. На 14-й неделе лечения инфликсимабом наилучший ответ был достигнут лишь по критерию ASAS20, который является наименее строгим. Максимальная эффективность лечения пациентов с АС инфликсимабом по критериям ASAS20, ASAS40 и ASDAS-CRP была достигнута к 30-й неделе, а к 54-й неделе наблюдалась тенденция к угасанию эффекта от проводимой терапии. На 54-й неделе лечение инфликсимабом было признано эффективным у 24 из 42 (57,14%) пациентов, неэффективным – у 18 из 42 (42,86%). Первичная резистентность установлена у 2 из 53 (3,77%) пациентов. Вторичная резистентность выявлена у 10 пациентов (55,55%) в группе с неэффективностью лечения при оценке на 54-й неделе [6, 12].

5. В группе пациентов, у которых лечение инфликсимабом было неэффективным на 54-й неделе наблюдения, АНА позитивность наблюдалась у 10 (55,5%) человек. В случае эффективности лечения на 54-й неделе АНА позитивность на 30-й неделе не отмечалась. Различия по частоте встречаемости АНА у пациентов с эффективным и неэффективным лечением оказались высокодостоверны ( $p < 0,0001$ ). Наблюдалось достоверное различие ДНКазной активности сывотки крови у АНА-позитивных и АНА-негативных пациентов на 30-й неделе терапии и отсутствие различий при исходной оценке. Выявлена корреляция между уровнем ДНКазной активности сывотки крови и АНА-позитивностью ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,0001$ ) [6, 7, 16].

6. Впервые установлено, что появление АНА на 30-й неделе лечения инфликсимабом у пациентов с АС является предиктором развития вторичной резистентности на 54-й неделе лечения по критериям ASDAS-CRP (ОШ 0,026; 95% ДИ: 0,002-0,039;  $p = 0,0007$ ).

Разработаны методы прогнозирования эффективности лечения инфликсимабом и вторичной резистентности на 54-й неделе лечения. В случае

ДНКазной активности сыворотки крови, равной 4 и более баллов на 30-й неделе лечения, на 54-й неделе отсутствует эффективность терапии инфликсимабом по критерию достижения целевых уровней ASDAS-CRP (чувствительность метода – 95,80%, специфичность – 72,20%), а также развивается вторичная резистентность к инфликсимабу (чувствительность метода – 84,40%, специфичность – 90,00%) [6, 18].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

При обследовании пациента с АС необходимо установить имеющиеся скелетные (аксиальные и внеаксиальные) и внескелетные проявления АС, оценить активность заболевания и функциональный статус для определения клинического варианта заболевания согласно инструкции по применению «Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.11.2016; регистрационный номер 003-1116) [17].

Положительный эффект предлагаемой разработки заключается в улучшении качества диагностики АС с учетом гетерогенности заболевания.

С учетом клинического варианта заболевания, активности АС и функционального статуса пациента назначается дифференцированное лечение, которое сопровождается мониторингом эффективности и при необходимости корректируется согласно инструкции по применению «Метод прогнозирования эффективности блокаторов фактора некроза опухоли альфа при анкилозирующем спондилите» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.03.2019; регистрационный номер 008-0319) [18].

Положительный эффект предлагаемой разработки заключается в повышении эффективности лечения заболевания с целью достижения ремиссии или низкой активности.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ****Статьи в научных журналах**

1. Петрович, Д. М. Взаимосвязь спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника / Д. М. Петрович, Е. В. Кундер, М. В. Волкова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 7–18.

2. Кундер, Е. В. Ранний аксиальный спондилоартрит: своевременная диагностика, эффективная терапия / Е. В. Кундер, Д. М. Петрович, М. В. Волкова // Медицина. – 2017. – № 1. – С. 67–73.

3. Клинические варианты анкилозирующего спондилита / Е. В. Кундер, Д. М. Петрович, М. В. Волкова, Г. Г. Дундарова, И. А. Белая, В. С. Лучко, Т. В. Сапего, Е. Э. Карпенко, Н. В. Голуб, О. Л. Могучая, В. А. Корнеева // Медицина. – 2017. – № 3. – С. 22–29.

4. Гетерогенность нуклеазной активности поликлональных иммуноглобулинов при ревматоидном и реактивном артритах / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов, Д. М. Петрович // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 771–778.

5. Кундер, Е. В. Клиническая гетерогенность анкилозирующего спондилита / Е. В. Кундер, Д. М. Петрович // Лечеб. дело. – 2017. – № 6. – С. 25–32.

6. Петрович, Д. М. Антинуклеарные антитела и ДНКазная активность сыворотки крови при анкилозирующем спондилите на фоне длительной терапии инфликсимабом / Д. М. Петрович, Е. В. Кундер // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 4. – С. 45–51.

7. Петрович, Д. М. Антинуклеарные антитела при анкилозирующем спондилите / Д. М. Петрович, М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Медицина. – 2019. – № 1. – С. 32–36.

8. Петрович, Д. М. Деполимеризующая сывороточная активность, уровни ключевых провоспалительных цитокинов и антител к гликопротеину при анкилозирующем спондилите: поиск маркеров активности и гетерогенности / Д. М. Петрович // Лечеб. дело. – 2019. – № 1. – С. 43–47.

**Материалы конференций**

9. Антитела к гликопротеину 2 – новый маркер патогенетической роли кишечника при аутоиммунных заболеваниях / Д. М. Петрович, Е. В. Кундер, М. В. Волкова, Д. Роггенбук // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10, № 2-1: I Калинингр. науч. иммунол. форум. – С. 314–316.

**Тезисы докладов**

10. Anti GP2 antibody prevalence in patients with rheumatic diseases / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov, D. Roggenbuck, D. Petrovich // Ann.

Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, suppl. 2 : Annual European Congress of Rheumatology, 10–13 June 2015. – P. 424.

11. Анти GP2 антитела у пациентов со спондилоартритами / Д. М. Петрович, Е. В. Кундер, М. В. Волкова, И. И. Генералов, Д. Роггенбук // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 1. – С. 123. – Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке : тез. докл. конф., Казань.

12. Опыт использования первого биосимиляра инфликсимаба СТ-P13 в лечении анкилозирующего спондилита / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, Т. В. Сапего, Д. М. Петрович // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 1. – С. 110–111. – Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке : тез. докл. конф., Казань.

13. Анти GP2 аутоантитела – потенциальный биомаркер при аутоиммунных заболеваниях опорно-двигательного аппарата / М. В. Волкова, Д. Роггенбук, Е. В. Кундер, Д. М. Петрович // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 3 : Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания : тез. докл. конф., Москва, 8–10 дек. 2016 г. – С. 13–14.

14. Prevalence of antibodies to glycoprotein 2 in patients with spondyloarthropathies / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov, D. Petrovich // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, suppl. 1 : 36th European Workshop for Rheumatology Research, York, 25–27 Feb. 2016. – P. A26.2–A27.

15. DNase serum activity during the treatment of rheumatoid arthritis by rituximab / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, D. Petrovich, A. E. Buhlova, I. I. Generalov // Osteoporosis Int. – 2017. – Vol. 28, suppl. 1 : WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 23–26 March 2017, Florence, Italy. – P. 978.

16. Markers of response to infliximab in rheumatoid arthritis – the place of antinuclear antibody and nuclease serum activity / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov, D. Petrovich // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76, suppl. 2 : Annual European Congress of Rheumatology, 14–17 June 2017. – P. 832.3–833.

### **Инструкции по применению**

17. Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2016 / Е. В. Кундер, Т. Д. Тябут, А. М. Пристром, А. Е. Буглова, М. В. Волкова, Е. В. Руденко, Л. Н. Маслинская, Д. М. Петрович. – Минск, 2016. – 16 с.

18. Метод прогнозирования эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при анкилозирующем спондилите : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2019 / Д. М. Петрович, М. В. Волкова, Е. В. Кундер, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова. – Минск, 2019. – 6 с.

**РЭЗІЮМЭ****Пятровіч Дзмітрый Міхайлавіч****Клінічная гетэрагеннасць анкілазуючага спандыліту і ацэнка  
эфектыўнасці лячэння інфліксімабам**

**Ключавыя словы:** анкілазуючы спандыліт, сываратка крыві, цытакіны, антыцелы, каталітычная актыўнасць, інфліксімаб.

**Мэта даследавання:** палепшыць якасць дыягностыкі і павысіць эфектыўнасць лячэння анкілазуючага спандыліту на падставе вывучэння клінічнай і лабараторнай гетэрагеннасці захворвання.

**Метады даследавання:** клінічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, кантрольна-аналітычныя, статыстычныя.

**Вынікі даследавання і іх навуковая навізна.** Пацверджана клінічная гетэрагеннасць анкілазуючага спандыліту. Асноўнымі варыянтамі захворвання з'яўляюцца: анкілазуючы спандыліт з ізаляваным аксіяльным паражэннем, з каксітам, з перыферычным сустаўным сіндромам.

Выяўлены адрозненні узроўняў сываратчнай ДНКазнай і гіалуранідазнай актыўнасці пры клінічных варыянтах анкілазуючага спандыліту. ДНКазная і гіалуранідазная актыўнасць сывараткі крыві пры анкілазуючым спандыліце з'яўляюцца дадатковымі лабараторнымі маркерамі актыўнасці пазааксіяльных і пазашкілетных праяў захворвання.

Устаноўлена найбольшая эфектыўнасць лячэння анкілазуючага спандыліту інфліксімабам на 30-м тыдні з тэндэнцыяй да згасання эфекту на 54-м тыдні назірання. У 55,5% пацыентаў з неэфектыўнасцю лячэння на 54-м тыдні выяўлена другасная рэзістэнтнасць да інфліксімабу.

Распрацаваны метады прагназавання эфектыўнасці лячэння інфліксімабам у пацыентаў з анкілазуючым спандылітам на аснове вызначэння антынуклеарных антыцелаў і ДНКазнай актыўнасці сывараткі крыві.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** дыягностыка і лячэнне анкілазуючага спандыліту.

**Галіна прымянення:** рэўматалогія, клінічная медыцына.

## РЕЗЮМЕ

**Петрович Дмитрий Михайлович**

### **Клиническая гетерогенность анкилозирующего спондилита и оценка эффективности лечения инфликсимабом**

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, сыворотка крови, цитокины, антитела, каталитическая активность, инфликсимаб.

**Цель исследования:** улучшить качество диагностики и повысить эффективность лечения анкилозирующего спондилита на основании изучения клинической и лабораторной гетерогенности заболевания.

**Методы исследования:** клинические, биохимические, иммунологические, контрольно-аналитические, статистические.

**Результаты исследования и их научная новизна.** Подтверждена клиническая гетерогенность анкилозирующего спондилита. Основными вариантами заболевания являются: анкилозирующий спондилит с изолированным аксиальным поражением, с кокситом, с периферическим суставным синдромом.

Выявлены различия уровней сывороточной ДНКазной и гиалуронидазной активности при клинических вариантах анкилозирующего спондилита. ДНКазная и гиалуронидазная активности сыворотки крови при анкилозирующем спондилите являются дополнительными лабораторными маркерами активности внеаксиальных и внескелетных проявлений заболевания.

Установлена наибольшая эффективность лечения анкилозирующего спондилита инфликсимабом на 30-й неделе с тенденцией к угасанию эффекта к 54-й неделе наблюдения. У 55,5% пациентов с неэффективностью лечения на 54-й неделе выявлена вторичная резистентность к инфликсимабу.

Разработаны методы прогнозирования эффективности лечения инфликсимабом у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

**Рекомендации по использованию:** диагностика и лечение анкилозирующего спондилита.

**Область применения:** ревматология, клиническая медицина.

## SUMMARY

**Piatrovich Dzmitry Mikhailavich**

### **Clinical heterogeneity of ankylosing spondylitis and evaluation of the effectiveness of infliximab treatment**

**Keywords:** ankylosing spondylitis, blood serum, cytokines, antibodies, catalytic activity, infliximab.

**The aim of study:** improve the quality of diagnosis and increase the effectiveness of ankylosing spondylitis treatment on the basis of a study of the clinical and laboratory heterogeneity of the disease.

**Research methods:** clinical, biochemical, immunologic, analytical, statistical.

**Results of research and their scientific novelty.** Clinical heterogeneity of ankylosing spondylitis was confirmed. The main variants of the disease are: ankylosing spondylitis with isolated axial lesion, with coxitis, with peripheral articular syndrome.

Differences in serum DNase and hyaluronidase activity levels were found in clinical variants of ankylosing spondylitis. The DNase and hyaluronidase activities of serum in ankylosing spondylitis are additional laboratory markers of the activity of extraaxial and extraskeletal manifestations of the disease.

The greatest efficacy of treatment of ankylosing spondylitis with infliximab at 30 weeks with a tendency to fade effect by the 54th week of observation was established. In 55.5% of patients with treatment failure at week 54, secondary infliximab resistance was detected.

Developed methods for predicting the effectiveness of treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis.

**Recommendations for usage:** diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis.

**Field of application:** rheumatology, clinical medicine.

Подписано в печать 14.05.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,23. Тираж 60 экз. Заказ 296.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.