



## ВВЕДЕНИЕ

Аксиальный спондилоартрит рентгенологический, или анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Современные способы лечения АС включают применение НПВП, сульфасалазина (при вовлечении периферических суставов) и генно-инженерной биологической терапии (ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ-17), ингибиторы янус-киназы) [2]. Препараты назначаются на неопределенно длительный срок, что определяет потребность в поиске новых видов лечения, способных индуцировать средне- и долгосрочную безлекарственную ремиссию. В качестве таких методов лечения некоторые авторы рассматривают трансплантацию аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-трансплантация костного мозга, ауто-ТКМ) в комбинации с высокодозной химиотерапией [3, 4]. Доказательная база по эффективности и безопасности ауто-ТКМ при АС содержит единичные описания, одно из которых мы предлагаем вниманию читателей.

Нами представлено клиническое наблюдение за пациентом с тяжелым течением АС, который перенес ауто-ТКМ, приведшую к достижению краткосрочной ремиссии, с последующим обострением заболевания.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 33 года, в 20 лет отметил появление боли в нижней части спины воспалительного характера, по поводу которой принимал НПВП с положительным эффектом. В возрасте 22 лет пациент был обследован в ревматологическом стационаре, где выявлена острофазовая активность (повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 120 мг/л, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 78 мм/ч), установлено носительство HLA-B27-антигена, IV рентгенологическая стадия сакроилеита справа и III стадия слева, что позволило верифицировать наличие у пациента АС высокой степени активности (индекс BASDAI составил 8,2 балла).

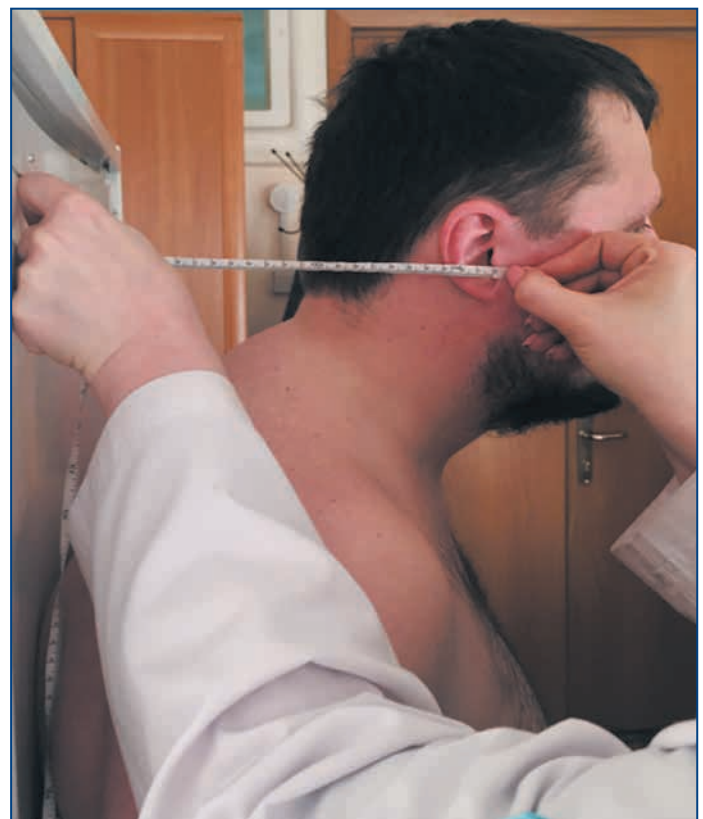
Пациенту была проведена пульс-терапия глюкокортикоидами, назначена терапия НПВП в максимальных суточных дозах в постоянном режиме, с кратковременным неполным положительным эффектом. С учетом отсутствия достижения пациентом ремиссии или низкой активности АС через несколько месяцев после верификации диагноза была инициирована биологическая терапия препаратом адалимумаб по 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед., с положительным эффектом, сохранявшимся на фоне 5–6 введений. После 6-го введения адалимумаба было отмечено увеличение воспалительной активности заболевания, и терапия была прервана в связи с желанием пациента выполнить ауто-ТКМ.

В июне 2012 г. (в 23 года) пациент госпитализирован в отделение гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» в г. Москве, где ему была проведена высокодозная иммуносупрессивная терапия с поддержкой ауто-ТКМ. Химиотерапия включала высокодозный циклофосфамид (суммарная доза 18 г) в комбинации с антитимоци-

тарным иммуноглобулином, восстановление гемопоэза произошло на 9-й день, из осложнений было отмечено развитие мукозита 2-й степени. В качестве поддерживающей терапии пациенту назначен прием циклоспорина А в дозе 3 мг/кг в течение 6 мес. с последующей отменой. В течение 8 мес. после ауто-ТКМ имел место значимый регресс болевого синдрома, пациент смог отказаться от ежедневного приема НПВП. В лабораторных анализах отмечалась нормализация острофазовых показателей (СОЭ 2 мм/ч, СРБ 3 мг/л), значимое снижение индекса BASDAI до 2,1 балла.

В марте 2013 г. произошла реактивация АС, совпавшая по времени с отменой поддерживающего лечения циклоспорином А и травмой (падение пациента с высоты своего роста), осложнившейся компрессионными переломами Th9 и Th12 позвонков. При контроле лабораторных показателей в марте 2013 г. отмечено нарастание острофазовых показателей, повышение уровня СРБ до 80–100 мг/л. Был возобновлен ежедневный прием НПВП в высоких дозах, но, несмотря на это, в период с марта 2013 г. по март 2019 г. сохранялась высокая активность заболевания (индекс ASDAS<sub>CRP</sub> 6,2 балла, BASDAI 9,5 балла, СОЭ 110 мм/ч, СРБ 95 мг/л).

К 2019 г. сформировалось выраженное ограничение подвижности во всех отделах позвоночника (индекс BASMI 38 баллов, рис. 1), рентгенологически выявлен полный анкилоз КПС справа и частичный анкилоз слева (рис. 2), выраженная остеопоротическая деформация позвоночника, снижение высоты позвонков в грудном отделе позвоночника, несмотря на нормальные показатели рентгеновской денситометрии DEXA (рис. 3).



**Рис. 1.** Измерение расстояния «козелок — стена» (23 см); индекс BASMI 38

**Fig. 1.** Measuring the distance "trestle — wall" (23 cm); BASMI index 38



В связи с высокой активностью АС и отсутствием результата лечения принято решение инициировать лечение иИЛ-17А (секукинумаб). На момент написания статьи пациент получает препарат секукинумаб в дозе 300 мг в месяц уже в течение 3 лет. В первый год лечения отмечена значимая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, нормализации уровня СОЭ и СРБ, снижения индекса BASDAI до 3,2 балла, индекса ASDAS<sub>срб</sub> до 1,8 балла. В дальнейшем на протяжении 3 лет эффект от проводимого лечения нарастал: отмечено уменьшение индексов активности BASDAI до 1,6 балла, ASDAS<sub>срб</sub> до 1,2 балла, уровень СРБ снизился до 5,8 мг/л (при норме до 10 мг/л), СОЭ 9 мм/ч.

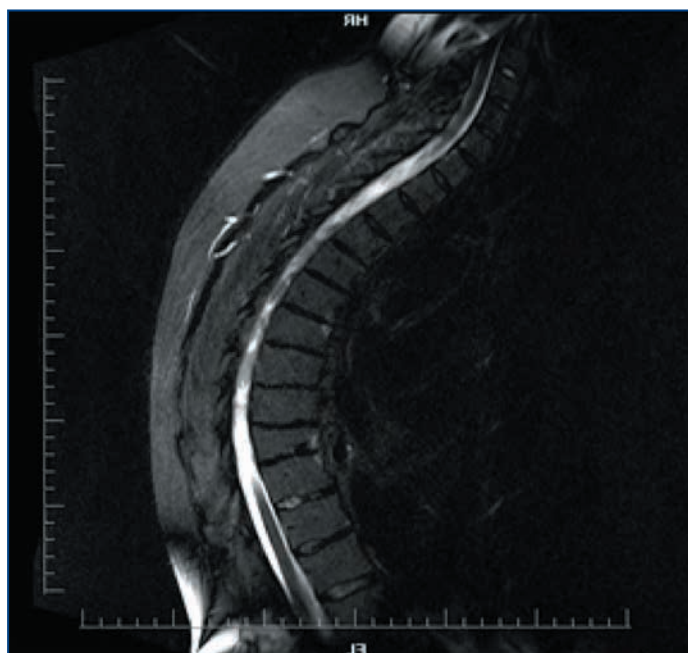
## ОБСУЖДЕНИЕ

Главными целями терапии АС являются уменьшение интенсивности воспалительного процесса, болевого синдрома, предупреждение прогрессирования структурных изменений в позвоночнике и периферических суставах, улучшение качества жизни пациента. Согласно последним рекомендациям медикаментозная терапия АС включает в себя прием НПВП, сульфасалазина (при периферическом вовлечении) и генно-инженерной биологической терапии (иФНО- $\alpha$ /иИЛ-17А) [2]. Препараты назначаются на длительный срок, имеют ряд нежелательных явлений при длительном применении, отмечается и резистентность к нескольким линиям терапии у отдельных пациентов. Недостатки существующих методов лечения определяют необходимость поиска альтернативных способов терапии АС.

На данный момент в мире накоплен опыт по проведению трансплантации костного мозга (ТКМ) в терапии ряда тяжелых аутоиммунных заболеваний (в частности, при системной склеродермии и др.). Эффект от терапии основан на том, что в результате массивной иммуносупрессии происходит элиминация аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов, после ТКМ происходит реконституция иммунной системы и, в некоторых случаях, наблюдается безлекарственная ремиссия. Проведение ауто-ТКМ сопряжено с меньшим риском осложнений, чем аллотрансплантация, поэтому ауто-ТКМ значимо чаще используется в терапии аутоиммунных заболеваний. В регистре Европейской ассоциации по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) есть раздел, посвященный проведению ТКМ при аутоиммунных заболеваниях (Autoimmune Diseases Working Party, ADWP). На момент написания статьи в регистре EBMT ADWP зарегистрировано 3789 трансплантаций, при этом лидирующие позиции занимают такие заболевания, как рассеянный склероз с тяжелым ремиттирующим течением, системная склеродермия и болезнь Крона. Обращает на себя внимание то, что данных по выполнению ТКМ при АС в данном регистре нет [5, 6]. В литературе встречаются упоминания единичных случаев выполнения ауто-ТКМ по поводу АС как с достижением безлекарственной ремиссии в течение времени наблюдения (2 года) [7], так и с развитием рецидива заболевания через 1 год после трансплантации [8]. Впервые безлекарственную ремиссию АС наблюдали у пациента, который перенес ауто-ТКМ по поводу В-клеточной лимфомы [9]. Описан уникальный случай ремиссии АС у пациента, которая сопровождалась обратным разви-



**Рис. 2.** Обзорная рентгенограмма таза: сакроилеит IV рентгенологической стадии справа, III стадии слева, двусторонний коксартроз II рентгенологической стадии  
**Fig. 2.** Pelvis radiography view, sacroiliitis: grade IV on the right, grade III on the left, grade II bilateral coxarthrosis



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма грудного отдела позвоночника (режим STIR), выраженная остеопоротическая деформация, снижение высоты позвонков в грудном отделе позвоночника, активный передний и задний спондилит (белые стрелки)  
**Fig. 3.** MRI of the thoracic spine (STIR mode), severe osteoporotic deformity, reduction of vertebral height in the thoracic spine, active anterior and posterior spondylitis (white arrows)

ем синдесмофитов по данным рентгенографии позвоночника, алло-ТКМ была проведена по поводу острого миелоидного лейкоза [10]. Также есть случаи возникновения спондилоартрита *de novo* у пациента после проведения алло-ТКМ по поводу острого лимфобластного лейкоза [11], у 2 пациентов с неходжкинской лимфомой и 1 пациента с острым миелоидным лейкозом после проведения ауто-ТКМ, при этом у всех пациентов антиген HLA-B27 был по-

ложительным [12]. Опубликованы данные по проведению алло-ТКМ пациентам с АС, такая терапия не подразумевает массивной иммуносупрессивной терапии и является гораздо более безопасной. Был отмечен положительный эффект от терапии, однако полной клинической ремиссии достигнуто не было [13–15].

Таким образом, данные литературы являются противоречивыми и недостаточными, чтобы считать ТКМ эффективным способом терапии АС. Возможно, это связано с тем, что АС является аутовоспалительным заболеванием, в патогенезе которого большую роль играют механизмы врожденного иммунного ответа, а реконституция иммунной системы при проведении ТКМ не влияет на них в полной мере.

Описанный нами случай демонстрирует быстрое исчезновение положительного эффекта ауто-ТКМ при высоких рисках нежелательных явлений и значимом структурном прогрессировании. Применение ауто-ТКМ в представленном наблюдении нельзя считать обоснованным, так как не были исчерпаны терапевтические возможности в виде других иФНО- $\alpha$  и иИЛ-17А (что предпочтительно с учетом быстрой потери ответа на иФНО- $\alpha$ ), а также с учетом имеющихся данных о положительном влиянии ингибирования ИЛ-17А на рентгенологическое прогрессирование и остеопороз [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом наблюдении ауто-ТКМ в комбинации с высокодозной химиотерапией и последующим приемом циклоспорина А не привела к стойкой ремиссии АС, а соотношение польза/риск для пациента смещено в сторону риска. При этом лечение иИЛ-17А секукинумабом в стандартной дозировке позволило в течение 3 лет контролировать активность болезни при высоком профиле безопасности. До проведения дополнительных заранее спланированных исследований на достаточной выборке с применением стандартизированного протокола и до получения достаточных доказательств относительно отношения польза/риск проведение ауто-ТКМ в комбинации с высокодозной химиотерапией при АС следует считать неоправданно опасным для пациента. Создание регистра случаев трансплантации стволовых клеток и включение всех известных случаев в регистры по трансплантации (таких как регистр EBMT ADWP) представляется необходимой мерой для принятия окончательного решения в отношении возможности трансплантации стволовых клеток при АС.

## Литература / References

1. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel Sh.E. et al. Ankylosing Spondylitis. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10<sup>th</sup> Ed. 2017; Elsevier:1256–1279.
2. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
3. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2015;70(2):165–168. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1309. [Mazurov V.I., Trofimov E.A. Innovative Methods of Some Systemic Autoimmune Diseases Treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk=Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):165–168 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1309.

4. Гайдук И.З., Ушакова В.В., Ребров А.П. Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология.* 2016;10(4):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-87-91. [Gaidulova I.Z., Ushakova V.V., Rebrov A.P. Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):87–91 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-87-91.
5. Jessop H., Farge D., Saccardi R. et al. General information for patients and carers considering haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for severe autoimmune diseases (ADs): A position statement from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), the EBMT Nurses Group, the EBMT Patient, Family and Donor Committee and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):933–942. DOI: 10.1038/s41409-019-0430-7.
6. Alexander T., Farge D., Badoglio M. et al. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases — Clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun.* 2018;92:35–46. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.002.
7. Britanova O.V., Bochkova A.G., Staroverov D.B. et al. First autologous hematopoietic SCT for ankylosing spondylitis: a case report and clues to understanding the therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(11):1479–1481. DOI: 10.1038/bmt.2012.44.
8. Komech E.A., Zvyagin I.V., Pogorelyy M.V. et al. Characterization of the T-cell repertoire after Autologous HSCT in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Acta Naturae.* 2018;10(2):48–57. PMID: 3011661.
9. Jantunen E., Myllykangas-Luosujärvi R., Kaipainen-Seppänen O. et al. Autologous stem cell transplantation in a lymphoma patient with a long history of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(5):563–564. DOI: 10.1093/rheumatology/39.5.563.
10. Yang H.K., Moon S.J., Shin J.H. et al. Regression of syndesmophyte after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in a patient with ankylosing spondylitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;21:6:250. DOI: 10.1186/1752-1947-6-250.
11. Karia V.R., Cuchacovich R., Espinoza L.R. Undifferentiated spondyloarthritis following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2010;11:132. DOI: 10.1186/1471-2474-11-132.
12. Koch B., Kranzhöfer N., Pfreundschu M. et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplantation.* 2000;26(6):673–675. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702565.
13. Wang P., Li Y., Huang L. et al. Effects and safety of allogeneic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: a 20-week clinical trial. *Cell Transplant.* 2014;23(10):1293–1303. DOI: 10.3727/096368913X667727.
14. Krajewska-Włodarczyk M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. et al. Role of Stem Cells in Pathophysiology and Therapy of Spondyloarthropathies-New Therapeutic Possibilities? *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):80. DOI: 10.3390/ijms19010080.
15. Rios Rodriguez V., Llop M., Poddubnyy D. Hematopoietic and mesenchymal stem cells: a promising new therapy for spondyloarthritis? *Immunotherapy.* 2017;9(11):899–911. DOI: 10.2217/imt-2017-0034.
16. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5):859–868. DOI: 10.1093/rheumatology/key375.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Беневоленская Станислава Сергеевна** — врач-ревматолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-9817-1750.

**Маслянский Алексей Леонидович** — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ ревматологии, доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2427-4148.



**Чудинов Антон Леонидович** — к.м.н., заведующий отделением (с кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами) СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0002-7675-5683.

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Контактная информация:** Беневоленская Станислава Сергеевна, e-mail: stsebe@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 07.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 01.08.2022.

**Принята в печать** 24.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Stanislava S. Benevolenskaya** — rheumatologist, postgraduate student, V.A. Almazov National Medical Research Center; 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9817-1750.

**Alexey L. Maslyansky** — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Research Institute of Rheumatology, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, V.A. Almazov National Medical Research Center; 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2427-4148.

**Anton L. Chudinov** — C. Sc. (Med.), Head of the Department (with the Therapy Office with genetically engineered biological drugs), Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7675-5683.

**Inna Z. Gaydukova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Vadim I. Mazurov** — Dr. Sc. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Center of Autoimmune Diseases, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Chief Scientific Consultant, Director of the Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

**Contact information:** Stanislava S. Benevolenskaya, e-mail: stsebe@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 07.07.2022.

**Revised** 01.08.2022.

**Accepted** 24.08.2022.