

Получена: 19 октября 2018 / Принята: 17 ноября 2018 / Опубликовано online: 31 декабря 2018

УДК 615.246

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И РЕАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-ФНО ПРЕПАРАТА «ФЛАММЭГИС» ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

**Зауреш К. Жумадилова ¹, Алида Ш. Каскабаева ¹,
Нургуль Р. Баркибаева ¹, Жанна Е. Муздубаева ¹,
Гулбаршын К. Калимолдина ¹, Арайлым М. Айтмухамбетова ²**

¹ Кафедра факультетской терапии, ² Резидент-гастроэнтеролог кафедры факультетской терапии, Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), а именно язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются одними из наиболее тяжелых заболеваний органов пищеварения.

Цель: изучение эффективности биосимиляра инфликсимаба «Фламмэгис» при хронических заболеваниях кишечника.

Материалы и методы. Проведение биологической терапии осуществлялось в условиях гастроэнтерологического отделения Университетского госпиталя Государственного медицинского университета города Семей по разработанной и общепринятой методике: в/в инфузии Фламмэгис (Инфликсимаб, производитель Селлтрион, Республика Корея, Представительство в РК ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» с 2013 года), каждые 8 недель с мониторингом результатов терапии в начале лечения и после каждого сеанса ГИБТ. Средний период наблюдения составил 1 год 4 месяца.

Результаты: Всего нами было проведено 41 сеанс биологической терапии (БТ). Эффективность БТ была изучена у 20 больных ХВЗК: 90% с язвенным колитом и 10% - болезнью Крона. При проведении БТ уже после первых сеансов отмечалось сокращение частоты стула, снижение патологических примесей. После 3 сеанса отмечается стойкое прибавление веса, повышение уровня гемоглобина, снижение показателей лейкоцитов, значительное снижение СОЭ. Динамика фекального кальпротектина в конечном своем отражении не представлена, так как настоящее исследование еще продолжается и нет пока завершенных случаев применения БТ.

Выводы: После применения препарата «Фламмэгис» у больных с ХВЗК через три месяца и шесть месяцев наблюдалось достижение значительного клинического эффекта, подтвержденного положительной лабораторной динамикой признаков анемии и воспалительной активности заболевания, с тенденцией к нарастанию этой динамики, по мере продолжения программного применения БТ, приводящих в конечном итоге к индукции ремиссии и повышению качества жизни больных с ХВЗК.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, биологическая терапия, инфликсимаб, фламмэгис.

Summary

ABOUT THE OBVIOUS EFFICIENCY AND REAL PREDICTIONS OF THE APPLICATION OF ANTI-FNO DRAG «FLAMMEGIS» IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINE

**Zauresh K. Zhumadilova ¹, Alida Sh. Kaskabaeva ¹,
Nurgul R. Barkibayeva ¹, Zhanna E. Muzdubayeva ¹,
Gulbarshyn K. Kalimoldina ¹, Araylim M. Aitmukhametova²**

¹ Department of faculty therapy, ² Resident-gastroenterology of department of faculty therapy, Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction: Chronic inflammatory bowel disease (HIBD), namely ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are among the most severe diseases of the digestive system.

Aim: to study the efficiency of infliximab biosimilar "Flammegis" in chronic inflammatory bowel disease.

Materials and methods. Biological therapy (BT) was carried out under the conditions of the gastroenterology department of the University Hospital of Semey State Medical University according to the developed and generally accepted methodology: the Flammegis intravenously infusion (Infliximab, manufacturer SELLTRION, Republic of Korea, Representative Office EKIS Pharmaceutical Plant CJSC since 2013), every 8 weeks with monitoring of the results of therapy at the beginning of treatment and after each session of the GIBT. The mean follow-up was 1 year 4 months.

Research results: In total, we carried out 41 sessions of the BT. The effectiveness of the GIBT was studied in 20 patients with HVSO: 90% with ulcerative colitis and 10% with Crohn's disease. When conducting a BT, after the first sessions, there was a reduction in stool frequency, a decrease in pathological impurities. After 3 sessions, persistent weight

gain, increased hemoglobin levels, decreased leukocyte counts, and a significant decrease in ESR have been observed. The dynamics of fecal calprotectin in its final reflection is not presented, since the present study is still ongoing and there are no completed applications of BT yet.

Conclusions: After using Flammegis in HIBD patients after three months and six months, significant clinical effect was observed, confirmed by positive laboratory dynamics of signs of anemia and inflammatory activity of the disease, with a tendency to increase of this dynamics, as the programmatic application of BT continues, leading to ultimately, to induction of remission and improving the quality of life of patients with HIBD.

Keywords: *Chronic inflammatory bowel disease, Nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, biological therapy, infliximab, Flammegis.*

Түйіндеме

ІШЕКТІҢ СҮЛЕЛІ ҚАБЫНБАЛЫ АУРУЛАРЫ КЕЗІНДЕ «ФЛАММЭГИС» АНТИ-ФНО ПРЕПАРАТТЫҢ ҚОЛДАНУДАҒЫ НАҚТЫ БОЛЖАМДАР МЕН НӘТИЖЕЛІГІ ТУРАЛЫ

**Зауреш К. Жумадилова¹, Алида Ш. Каскабаева¹,
 Нургуль Р. Баркибаева¹, Жанна Е. Муздубаева¹,
 Гулбаршын К. Калимолдина¹, Арайлым М. Айтмухамбетова²**

¹ Факультеттік терапия кафедрасы, ² Факультеттік терапия кафедрасының резидент-гастроэнтеролог, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті;
 Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе: Ішектің сүлелі қабынбалы ауруы (ІСҚА) - Жаралы колит (ЖК) және Крон ауруы (КА) асқорту ағзаларының ішінде ең ауыры болып табылады.

Мақсаты: Ішектің сүлелі қабынбалы аурулары кезінде инфликсимаб биосимиляры «Фламмэгис» нәтижелігін зерттеу.

Мәліметтер мен әдістері. Зерттеу Семей қаласы ММУ университет госпиталінің гастроэнтерология бөлімінде жалпыға белгілі көк тамыр ішілік инфузия Фламмэгис (Инфликсимаб, өндіруші СЕЛПТРИОН, Кәріс Республикасы, ҚР өкілділігі ЗАҚ «Фармацевтік завод ЭГИС» 2013жыл), әр бір апта сайын ГИБТ-ның емге дейінгі және емнен кейінгі сараптама нәтижелерін салыстыра отырып жүргізілді. Орташа бақылау мерзімі 1 жыл 4 айды құрады.

Нәтижелері: Зерттеу аралығында біз барлығы биологиялық терапия (БТ) 41-сеансын жүргізілді. БТ нәтижелігі барлығы 20 науқаста бақыланды оның 90%-ы жаралы колитпен және 10% - Крон ауруымен науқастар. Емнің нәтижелігі БТ бірінші сеансынан кейін науқастардағы нәжістің жиілігі қысқартылды, патологиялық қоспалар азайды. Осы аралықта капрограммалық тексерулер кезіндегі қабыну маркерлері – лейкоциттер емнің басталғанынан кейін бірден азая бастады, 3 сеанстан кейін тұрақты түрде салмақтарының қосыла бастағаны, гемоглобин деңгейі жоғарлағаны, ЭТЖ деңгейі төмендегені бақыланды. Динамикада фекальды кальпротектин жазылмады, себебі әліде жалғасын табуда.

Қорытынды: ІСҚА науқастарда «Фламмэгис» препаратын қолдану нәтижесінде лабораторлық көрсеткіштер мәнінің жақсарғанын динамикалық бақылауды жүргізе отырып айта аламыз. БТ қолдану нәтижесінде ІСҚА мен науқастардың өмір апасының жоғарлағанын және ремиссияның туындауына әкелетіні зерттедік.

Негізгі сөздер: *ішектің сүлелі қабынбалы ауруы, Бейспецификалық жаралы колит, Крон ауруы, биологиялық терапия, инфликсимаб, Фламмэгис.*

Библиографическая ссылка:

Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Баркибаева Н.Р., Муздубаева Ж.Е., Калимолдина Г.К., Айтмухамбетова А.М. Об эффективности и реальных возможностях применения анти-ФНО препарата «Фламмэгис» при хронических воспалительных заболеваниях кишечника // Наука и Здравоохранение. 2018. 6 (Т.20). С. 143-149.

Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Barkibayeva N.R., Muzdubayeva Zh.E., Kalimoldina G.K., Aitmukhambetova A.M. About the obvious efficiency and real predictions of the application of anti-FNO drug «Flammegis» in chronic inflammatory diseases of the intestine. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 6, pp. 143-149.

Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Баркибаева Н.Р., Муздубаева Ж.Е., Калимолдина Г.К., Айтмухамбетова А.М. Ішектің сүлелі қабынбалы аурулары кезінде «Фламмэгис» анти-ФНО препараттың қолданудағы нақты болжамдар мен нәтижелігі туралы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 6 (Т.20). Б. 143-149.

Введение

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), а именно язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются одними из наиболее тяжелых заболеваний органов пищеварения. В настоящее время ХВЗК перестают быть редкими

заболеваниями, так распространенность ЯК составляет 21-268 случаев на 100 тыс. населения с ежегодным приростом от 5 до 20 случаев на 100 тыс., с его увеличением за последние 10 лет в 6 раз. Наряду с этим, многие авторы подчеркивают распространенность ХВЗК среди лиц молодого, трудоспособного возраста,

манифестацией от 30 - до 50% - у подростков; тяжелое прогрессирующее течение, системные проявления, приводящие к стойкой утрате трудоспособности и формированию резистентности к лечению [1,2,3,4]. В связи с чем, конец XX века, ознаменовался изучением возможностей применения биологической терапии (БТ) при ХВЗК, разработанной на основе синтеза антагониста фактора некроза опухоли альфа – инфликсимаба [5,6,7,8], и уже в первом десятилетии XXI века были представлены многочисленные сообщения об опыте их применения (A.Jha, W.Dunlop, A.Upton, Великобритания; J. Yoon Suk et al., Корея; A. Gils et al., Бельгия; J. Siczowska et al., Польша; T. Molnar et al., Венгрия). В том числе, доступным стало использование данных технологий и в регионах РК (Ф.К. Смаилов с соавт., 2014г.). Так, в 2013 г. в Казахстане был зарегистрирован еще один биосимиляр инфликсимаба с торговым наименованием «Фламмэгис», синтезированный на основе гибридных мышино-человеческих моноклональных антител, которые свободно высокоаффинно связываются как с растворимой, так и с трансмембранной формой фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α). In vivo инфликсимаб быстро образует устойчивые комплексы с человеческим TNF-α, что приводит к снижению биоактивности данных провоспалительных цитокинов.

Цель: изучение эффективности биосимиляра инфликсимаба «Фламмэгис» при хронических заболеваниях кишечника.

Материалы и методы. Исследование дебютировало с октября 2016 года на базе Университетского госпиталя Государственного медицинского университета города Семей, кафедры внутренних болезней, и послужило стартапом для реализации клинического проекта «Современные технологии в диагностике и лечении Язвенного колита» с 2017 по 2018гг.

Предварительно было проведено патентное исследование, получено одобрение Этического Комитета Государственного медицинского университета города Семей, Протокол №3 от 07 марта 2018 года, разработан алгоритм лечения и наблюдения больных ХВЗК. Критериями включения в настоящее исследование явились:

1. верифицированный диагноз ХВЗК, соответствующий средней и тяжелой степени тяжести;
2. наличие гормонозависимости и/или резистентности к традиционной терапии;
3. отсутствие тяжелых, декомпенсированных сопутствующих заболеваний;
4. отсутствие психических заболеваний, туберкулезной инфекции, активных вирусных заболеваний (герпетической, цитомегаловирусной инфекции, хронических вирусных гепатитов и т.п.).

Также нами рассматривалось соблюдение условий непрерывного наблюдения и продолжения программного применения биологической терапии на протяжении всего периода исследования, в связи, с чем исключались возможности прерывания лечения пациентами на основании как субъективных, так и объективных причин, не связанных с медицинскими аспектами (отдаленность проживания и т.п.). Следует отметить, проведению исследования предшествовало

подписание пациентами информированного согласия, включающего в себя все положения договора по проведению БТ с оповещением больных обо всех побочных реакциях и осложнениях этого вида лечения.

Проведение биологической терапии осуществлялось в условиях гастроэнтерологического отделения университетского госпиталя ГМУ г. Семей по разработанной и общепринятой методике: в/в инфузии Фламмэгис (Инфликсимаб, производитель Селлтрион, Республика Корея, Представительство в РК ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» с 2013года), каждые 8 недель с мониторингом результатов терапии в начале лечения и после каждого сеанса БТ. Средний период наблюдения составил 1 год 4 месяца.

Всего нами было проведено 41 сеанс ГИБТ. 2 сеанса (0,82%) были прерваны из-за развития аллергической реакции с клиникой бронхоспазма, кожной сыпи по типу крапивницы, купированных в последующем бесследно и отменой проведения биологической терапии. Индикаторами эффективности лечения послужили клинические критерии – частота стула, наличие и выраженность патологических включений, масса тела больных; из лабораторных показателей – общедоступные для исследования уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ. А также уровень фекального кальпротектина и показатели копрограммы. Для оценки различий между средними величинами использовался непараметрический критерий Вилкоксона для парных выборок (Wilcoxon signed rank test). При проведении попарных сравнений в три различные моменты (после 4, 5, 6 сеанса биологической терапии) времени был использован новый критический уровень значимости. (0,05/3=0,017). Поскольку распределение переменных отличается от нормального, данные описаны с помощью медиан.

Результаты исследований

Эффективность БТ была изучена у 20 больных ХВЗК: 90% с язвенным колитом и 10% - болезнью Крона. Средний возраст больных был 37 лет (95% ДИ:33,4-40,7) СО=7,8. Самому молодому пациенту было 20 лет, самому старшему 51 год, соотношение мужчин и женщин 1:1. По социальному положению 90% (n=18) участников были инвалиды, безработные составили 10% (n=2). Возможные этиологические факторы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Анамнестические данные больных ХВЗК.

№	Предрасполагающие факторы	Уд.вес
1	Наследственность по ВЗК или КРР	15,2%
2	Табакокурение	48,3%
3	Инфекционные энтероколиты	27,3%
4	НПВП, антибактериальных средств	57%
5	Пищевые аллергии	19,5%
6.	Сопутствующие хронические заболевания	62,5%

Как видно из таблицы среди больных были распространены такие факторы как прием лекарственных средств, табакокурение, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта.

Клиническая характеристика ХВЗК представлена на рисунке 1.

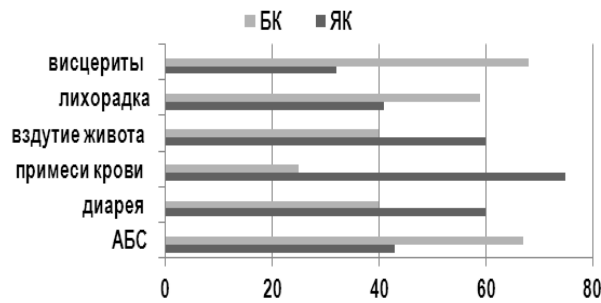


Рисунок 1. Клинические проявления ХВЗК.

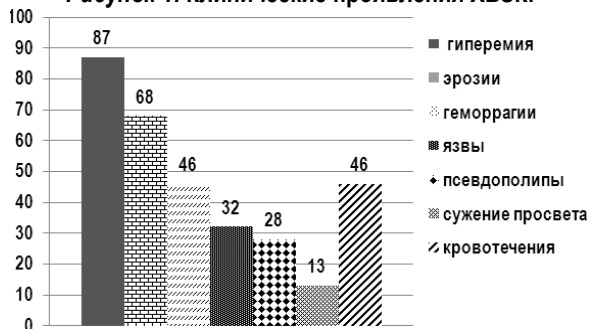


Рисунок 2. Эндоскопическая характеристика ХВЗК.

Следует отметить, что такие симптомы как диарея с примесью крови и слизи в стуле были свойственны для ЯК, при БК – в большей степени интенсивности отмечались болевой синдром, лихорадка и системные проявления, такие как полиартралгии, кардиты,

дерматиты. Эндоскопическая картина поражения толстой кишки была представлена гиперемией, эрозивно-язвенными нарушениями с высокой частотой кишечного кровотечения (рис.2).

При проведении ГИБТ уже после первых сеансов отмечалось сокращение частоты стула у 87,5% больных – в 2 и более раза, снижение патологических примесей на 74,1%. После 3 сеанса отмечается стойкое прибавление веса на 16,2%, к 5 сеансу на 19,8%. Снижение активности проявлений ЯК – у 100% пациентов нашло отражение в уменьшении индекса Мейо на 2-4 балла.

Изменение стула как в качественную (наличие крови в стуле) – у 60% пациентов снижение на 1 балл и более, так и в количественную сторону – у 100% снижение на 1 балл и более, что отражается уменьшением в динамике индекса Мейо (у 100% пациентов на 2 балла и более). Динамика фекального кальпротектина в конечном своем отражении не представлена, так как настоящее исследование еще продолжается и нет пока завершенных случаев применения БТ.

В таблице 2 представлены данные описательной статистики для показателей гемоглобина. Как видно из таблицы, у 19 больных наблюдается положительная динамика показателей гемоглобина через три месяца после инъекций «Фламмэгис». (Таблица 2,3).

Таблица 2. Описательная статистика для показателей гемоглобина.

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиан)	75%
Гемогл 1	20	108,00	6,333	97	119	103,00	108,00	115,00
Гемогл 2	20	117,10	2,789	112	120	115,00	118,00	120,00
Гемогл 3	20	124,35	2,254	120	128	123,00	124,50	126,00

Таблица 3. Критерий знаковых рангов Вилкоксона

		N	Средний ранг	Сумма рангов
Гемогл2 - гемогл1	Отрицательные ранги	1	2,00	2,00
	Положительные ранги	19	10,95	208,00
	Связи	0		
	Всего	20		
Гемогл3- гемогл2	Отрицательные ранги	0	0,00	0,00
	Положительные ранги	19	10,00	190,00
	Связи	1		
	Всего	20		

Таблица 4. Статистики критерия

	Гемогл 2 – гемогл 1	Гемогл3 – гемогл2
Z	-3,852	-3,828
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	0,000	0,000

Как видно из таблицы 2, через три месяца после внутривенной инъекции «Фламмэгис» у больных наблюдалось повышение уровня гемоглобина (Me=117,1г/л, Q1=115, Q3=120), чем перед началом лечения (Me=108,0г/л, Q1=103, Q3=115). Различия были статистически значимы (T=208, Z=-3,852, p=0,000) (Таблица 4). Через шесть месяцев после инъекции «Фламмэгис» наблюдалось дальнейшее повышение

уровня гемоглобина (Me=124,3г/л, Q1=123, Q3=126), чем через три месяца (Me=117,1г/л, Q1=115, Q3=120). Различия были статистически значимы (T=190, Z=-3,828, p=0,000) (Таблица 3,4).

Показатели эритроцитов представлены в таблицах 5, 6, 7. Как видно из таблиц, препарат «Фламмэгис» не влияет на показатели эритроцитов. Так как медиана во всех трех периодах наблюдения имеет почти равные

значения. Перед началом исследования показатели были следующие: (Me=4,13, Q1=3,82, Q3=4,45), спустя три месяца от начала исследования показатели эритроцитов: (Me=4,03, Q1=3,90, Q3=4,10), через 6 месяцев от начала исследования показатели эритроцитов: (Me=4,00, Q1=3,82, Q3=4,17). (Таблица 4).

Критический уровень значимости показывает равенство средних значений в три различные моменты времени: (T=65,5 Z=-0,522, p=0,602), (T=90,0 Z=-0,641, p=0,521) (Таблица 6,7). Что не позволяет опровергнуть гипотезу о равенстве средних значений.

Таблица 5. Описательные статистики для показателей эритроцита.

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиана)	75%
Эритро1	20	4,13500	0,513271	3,300	5,100	3,82500	4,05000	4,45000
Эритро2	20	4,03000	0,480241	3,500	5,700	3,70000	3,90000	4,10000
Эритро3	20	4,00500	0,276205	3,400	4,500	3,82500	4,00000	4,17500

Таблица 6. Ранги.

		N	Средний ранг	Сумма рангов
эритро2 – эритро1	Отрицательные ранги	8	10,94	87,50
	Положительные ранги	9	7,28	65,50
	Связи	3		
	Всего	20		
эритро3 – эритро2	Отрицательные ранги	6	10,50	63,00
	Положительные ранги	11	8,18	90,00
	Связи	3		
	Всего	20		

Таблица 7. Статистики критерия.

	эритро2 – эритро1	эритро3 – эритро2
Z	-0,522	-0,641
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	0,602	0,521

Таблица 8. Описательные статистики для показателей лейкоцитов

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиана)	75%
лейк1	20	8,23000	1,976466	3,400	12,400	7,82500	8,65000	9,10000
Лейкоц2	20	5,89000	1,123387	3,100	7,900	5,22500	5,95000	6,40000
Лейкоц3	20	5,36500	0,837461	4,100	6,800	4,82500	5,20000	5,90000

Таблица 9. Критерий знаковых рангов Уилкоксона

		N	Средний ранг	Сумма рангов
Лейкоц 2 – лейкоц 1	Отрицательные ранги	18	11,44	206,00
	Положительные ранги	2	2,00	4,00
	Связи	0		
	Всего	20		
Лейкоц 3 – лейкоц 2	Отрицательные ранги	13	10,62	138,00
	Положительные ранги	6	8,67	52,00
	Связи	1		
	Всего	20		

Таблица 10. Статистики критерия

	Лейкоц2 - лейкоц1	Лейкоц3 – лейкоц2
Z	-3,772	-1,732
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	0,000	0,083

Таблица 11. Описательные статистики для показателей СОЭ

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиана)	75%
СОЭ1	20	28,95	4,662	20	38	26,00	28,50	32,75
СОЭ2	20	13,30	3,771	9	22	10,00	12,50	15,00
СОЭ3	20	7,05	2,819	2	12	5,25	7,00	9,00

Таблица 12.-Критерий знаковых рангов Уилкоксона

		N	Средний ранг	Сумма рангов
СОЭ2 - СОЭ1	Отрицательные ранги	20	10,50	210,00
	Положительные ранги	0	0,00	0,00
	Связи	0		
	Всего	20		
СОЭ3 – СОЭ2	Отрицательные ранги	19	10,00	190,00
	Положительные ранги	0	0,00	0,00
	Связи	1		
	Всего	20		

Таблица 13. Статистики критерия

	СОЭ2 - СОЭ1	СОЭ3 – СОЭ2
Z	-3,926	-3,830
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	0,000	0,000

Показатели лейкоцитов также снижались после инъекции «Фламмегис» (Таблицы 8, 9, 10). Как видно из таблицы 9, у 18 больных после начала лечения наблюдается снижение показателей лейкоцитов, а у двух больных этот показатель повышен (Таблица 9).

Через шесть месяцев от начала лечения у 13 больных отмечается дальнейшее снижение показателей лейкоцитов, а у 6 больных этот показатель имеет тенденцию к росту (Таблица 10). Как видно из таблицы 8 через три месяца наблюдается снижение показателей лейкоцитов (Me=5,9, Q1=6,0, Q3=6,4) по сравнению с началом лечения (Me=8,23, Q1=7,83, Q3=9,1) (Таблица 8), различия были статистически значимы (T=206, Z=-3,772, p=0,000) (Таблица 10).

Спустя шесть месяцев после инъекции «Фламмегис» наблюдается дальнейшее снижение показателей лейкоцитов (Me=5,4, Q1=4,8, Q3=5,9) по сравнению с предыдущими тремя месяцами (Me=5,9, Q1=6,0, Q3=6,4) (Таблица 8), однако эти данные статистически незначимы, так как, не достигнут критический уровень значимости (T=138, Z=-1,732, p=0,083) (Таблица 10).

Следующий показатель, который преобразовался в процессе лечения – это данные СОЭ. В таблице 11, 12 представлены динамика показателей СОЭ в процессе лечения. Как видно из таблицы 11 наблюдается снижение СОЭ у всех двадцати больных спустя три месяца после инъекции «Фламмегис».

Как видно из таблицы 11, через три месяца после инъекции «Фламмегис» у больных наблюдалось значительное снижение СОЭ (Me=13,3 г/л, Q1=10,0, Q3=15,0), чем перед началом лечения (Me=28,9г/л, Q1=26,0, Q3=32,8). Различия были статистически значимы (T=210, Z=-3,926, p=0,000) (Таблица 11, 13). Через шесть месяцев после инъекции «Фламмегис» наблюдалось дальнейшее снижение СОЭ (Me=7,1г/л,

Q1=5,3, Q3=9,0) (Таблица 11), по сравнению с предыдущими тремя месяцами (Me=13,3 г/л, Q1=10,0, Q3=15,0) (Таблица 11). Различия были статистически значимы (T=190, Z=-3,830, p=0,000) (Таблица 12, 13).

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты подтверждают данные других клинических исследований, при проведении которых был установлен выраженный положительный эффект [4,5,6,8]. В научной литературе за последние 5 лет присутствуют сведения об эффективности применения других препаратов – биоаналогов на основе инфликсимаба и прежде всего оцениваются клинические и эндоскопические критерии, сопоставимы с полученными нами динамическими показателями. Так положительный клинический ответ наряду с макроскопическим улучшением был достигнут уже после 3 инъекции – 3 месяцев от начала лечения с достижением ремиссии у 58% больных (T.Molnar et al., Венгрия). Краткосрочный клинический ответ с достижением клинической ремиссии и исцеления слизистой в 91%, 78%, 54% соответственно также подтвержден коллегами из Южной Кореи. Авторами из Бельгии были изучены сравнительные возможности различных биоаналогов анти-ФНО (всего 3) и результаты были сопоставимы (A. Gils et al., Бельгия, 2015г). Учитывая малый период наблюдения за больными, на основании полученных данных трудно судить о прогнозе заболевания, в перспективе будет проведен анализ отдаленных результатов лечения и показателей качества жизни пациентов с ХВЗК.

Выводы.

После применения препарата «Фламмегис» у больных с ХВЗК через три месяца и шесть месяцев наблюдалось повышение уровня гемоглобина, причем различия были статистически значимы. Согласно данным нашего исследования, препарат «Фламмегис»

не влияет на показатели эритроцитов, так как критический уровень значимости показывает равенство средних значений в три различные моменты времени, что не позволяет опровергнуть гипотезу о равенстве средних значений. Улучшение показателей лейкоцитов наблюдалось после трех месяцев после приема препарата «Фламмэгис», эти показатели были статистически значимы. В последующие три месяца также наблюдается снижение показателей лейкоцитов, однако эти данные статистически незначимы, так как, не достигнут критический уровень значимости. Следующий показатель, который преобразовался в процессе лечения – это показатель СОЭ. Наблюдалось снижение СОЭ у всех двадцати больных после трех месяцев и шести месяцев после применения препарата «Фламмэгис». Различия были статистически значимы.

Таким образом, реальные прогнозы применения биологического препарата «Фламмэгис» при ХВЗК, основаны на возможности достижения значительного клинического эффекта, подтвержденного очевидной положительной лабораторной динамикой признаков анемии и воспалительной активности заболевания, с тенденцией к нарастанию этой динамики, по мере продолжения программного применения БТ, приводящих в конечном итоге к индукции ремиссии и повышению качества жизни больных с ХВЗК.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература:

1. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2002.- № 5.- С.34-39.
2. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение, – М.:Миклош, 2004.- 88с.
3. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2015; 8(2): 66–82. doi: 10.1177/1756283X14558193 [PMC free article] [PubMed].
4. Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P., et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017; 66: 839–51.
5. Cohen B.L., Sachar D.B. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357:j2505.

6. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(9): 537–45. doi: 10.1038/nrgastro.2015.135 . [PubMed].

7. Dignass A., Eliakim R., Maaser C., et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis // *Journal of Crohn's and Colitis* (2012): 56-155 S, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

8. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.

References:

1. Grigor'eva G.A., Meshalkina N.Yu., Repina I.B. Nespetsificheskii yazvennyi kolit i bolezni Krona: diagnostika i lechenie oslozhnennykh form [non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease: diagnosis and treatment of complicated forms]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, Hepatology]. 2002. № 5. pp.34-39. [in Russian]
2. Khalif I.L., Loranskaya I.D. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika. Nespetsificheskii yazvennyi kolit i bolezni Krona: klinika, diagnostika i lechenie* [Non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease: clinical, diagnosis and treatment]. М.:Миклош, 2004. - 88p. [in Russian]
3. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2015; 8(2): 66–82. doi: 10.1177/1756283X14558193 [PMC free article] [PubMed].
4. Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P., et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017; 66: 839–51.
5. Cohen B.L., Sachar D.B. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357:j2505.
6. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(9): 537–45. doi: 10.1038/nrgastro.2015.135 . [PubMed].
7. Dignass A., Eliakim R., Maaser C., et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012: 56-155 S, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
8. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.

Контактная информация:

Калимолдина Гульбаршын Каппаскызы - ассистент, кафедры факультетской терапии, Государственный медицинский университет г. Семей, г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, улица Абая 103.

E-mail: gubakk@mail.ru

Телефон: 87754029587