

УДК 616.72.-002.77-08:615.451.2

Г.С. ЕСІРКЕПОВА, Р.Е. ӘЛМURЗАЕВА, С.Е. ТУЛКИБАЕВА, О.О. ОНҒАРБЕКОВ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

ІСІК НЕКРОЗЫ ФАКТОРЫНЫҢ ТЕЖЕГІШІ – ГОЛИМУМАБ ПРЕПАРАТЫМЕН РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТПЕН НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУ ТӘЖІРИБЕСІ



Есіркепова Г.С.

Мақалада гендік инженерлік препарат ісік некрозы факторы альфа ингибиторы голимумаб препаратын ревматоидты артритпен ауыратын науқастарда тағайындап, емнің тиімділігін бақылау тәжірибесі туралы айтылады.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, биологиялық препараттар, ісік некрозы факторы альфа тежегіштері, голимумаб.

Для ссылки: Есіркепова Г.С., Әлмурзаева Р.Е., Тулкибаева С.Е., Онғарбеков О.О. Ісік некрозы факторының тежегіші – голимумаб препаратымен ревматоидты артритпен науқастарды емдеу тәжірибесі // Журн. Медицина. – 2015. – №1(151). – С. 34-36

Ревматоидты артрит – этиологиясы белгісіз, негізінен синовиалды қабықтардың, буындар айналасындағы дәнекер тіннің және буын шеміршегінің зақымдануымен сипатталатын аутоиммунды, созылмалы жүйелі ауру [1]. Ревматоидты артрит – клиникасында майда буындардың, үштен көп буындардың симметриялы түрде қабынуымен, олардың деформациясымен және қызметінің бұзылуымен ерекшеленетін ауру.

Ауру дамуының негізгі себепкері: тұқым қуалаушылық (әсіресе әйелдер арқылы тікелей балаларына берілу 5,1%), жұқпалы аурулардың қоздырғыштары: (вирустар, ретровирустар, қызамық вирусы, цитомегаловирустар т.б.), стресс, жарақаттар, босану, климакс, иммунды компонент бұзылыстары [1, 2].

Осы қоздырушылар әсерінен қабынған синовиальды қабықтарда жергілікті иммунологиялық реакция нәтижесінде құрылымы өзгерген IgG пайда болады. Аурулардың 80%-да осы иммуноглобулиндерге қарсы организмде антиденелер немесе ревматоидтық фактор түзіледі. Бұл фактор IgM қатарына жататыны анықталған. Ревматоидты фактордың пайда болуы организмнің иммундық жүйесіндегі тұқым қуалау жолымен келіп шыққан жетіспеушіліктің белгісі болып саналады [2].

Сондықтан ревматоидты артрит организмде Т-лимфоциттері дефицитінде немесе қанда В-лимфоциттердің саны көбейіп кеткенде, В-лимфоциттердің белсенділігі күшейгенде дамиды сырқат [1, 3]. Осы сырқатта түзілген иммундық кешеннің буындық тіндерде шөгіп қалуы компонент жүйесін белсендіріп, сол жерге нейтрофилді лейкоциттер жиналып қалады. Олар өздерінен лизосомалық ферменттерді және басқа да қабыну медиаторларын бөліп шығарады. Осыған байланысты майда қан тамырлардың қан айналымы бұзылып, жергілікті қабыну үрдісі басталады.

Ревматоидтық артриттің иммундық жүйенің бұзылуына

байланысты дамуының морфологиялық белгісі ретінде синовиалды қабықта лимфоциттерден, плазмалы жасушалардан тұратын сіңбелердің пайда болуын көрсетуге болады. Ревматоидты артритпен ауырған науқастарда HLA DR4, DR1 антигендерінің көбеюі, ал HLA DR2 антигендерінің азаюы, осы ауруларда иммундық жүйе қызметінің бұзылуына хабар береді [2, 3].

Ревматоидты артриттің баяу өрістейтін түрі ең алдымен буындардың ұйқыдан оянған кезде сіресуінен басталады. Сіресудің айқындығы мен созылу уақыты қабыну үрдісінің деңгейіне тәуелді. Минимальді белсенділікте 30-60 мин, ауырлау жағдайда – түске, тіпті кешке дейін созылады. Саусақ, шынтақ, тізе, табан буындары симметриялы түрде, сонымен қатар мойын омыртқалары зақымданады. Буындарды қараған кезде ісіну, пальпацияда ауру сезімі, буын үстіндегі ауру сезімі анықталады. Кеш сатыда тек ревматоидтық артритке тән деформациялар қалыптасады – ол алақанның морж қанатшаларындай сыртқа қарай қисаюы – ульнарлы девиация деп аталады. Сонымен бірге, қол саусақтары «аққу мойыны», «гүлдің қауызы» тәрізді деформацияларға ұшырайды [1, 3].

Қазақстан Республикасында анализдік көрсеткіш бойынша ревматоидты артритпен аурушандықтың жоғарғы көрсеткіші Шығыс-Қазақстан облысында тіркелген. Ол өңірде кездесу жиілігі 2854,1 жағдай 100 мың халыққа шаққанда; одан кейін Павлодар 2323,2 жағдай 100 мың халыққа шаққанда; Солтүстік-Қазақстан облысы 2179,4 жағдай 100 мың халыққа шаққанда; Ақмола облысы 2059,1 жағдай 100 мың халыққа шаққанда. Ерекше көрсеткіш 0-14 жастағылар арасында осы аурудың жиілігі Павлодар облысында жоғары көрсеткішті көрсетеді – 2867,1 жағдай 100 мың халыққа шаққанда. Екінші орында Шығыс-Қазақстан облысы 1984,8, ал үшінші орында Маңғыстау облысы 1389,2 жағдай 100 мың адамға есептегенде [6].

Контакты: Есіркепова Гүлнар Серикалиевна. С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университетінің амбулаторлық-емханалық терапиясының кафедрасының ассистенті. E-mail: gulnara_7610@mail.ru

Contact: Gulnara Esirkepova, Assistant of the Department of outpatient therapy Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfediayrov, Almaty c. E-mail: gulnara_7610@mail.ru

Ересектер арасында Шығыс-Қазақстан облысы 7746,2, Павлодар 5070,7 және Ақмола облысы 4170,5 көрсеткіш көрсетеді [7].

Ревматоидты артриттің емінде метотрексат, лефлуонамид, сульфосалазин, плаквенил сияқты базистік препараттар қолданылады. Ревматологтардың пікірінше ревматоидты артриттің базистік емінде цитостатиктер жоғары сұраныста, әсіресе солардың ішінде метотрексат препаратының тиімділігі өте жоғары [3, 6]. Метотрексаттың терапевттік әсері 5-6 аптадан кейін пайда болып, максимум жарты жылға созылады.

Патогенетикалық емінде СЕҚҚП қолданылады. Сонымен қатар глюкокортикостероидты препараттар да аз мөлшерде ұзақ емес мерзімге қолданылады. Бірақ бұл аталған топ препараттарының жанама әсері өте көп [6].

Қазіргі таңда ревматологияда әсіресе ревматоидты артрит емінде жаңа ем бағыты – генді инженерлік биологиялық препараттарды қолдану кең орын алуда. Олар созылмалы қабынудың даму механизмінде селективті әсер ететін және иммунокомпетентті жасушалар мен прокабыну цитокиндеріне қарсы моноклональды (МАТ) болып табылады [4]. Қазақстанда ревматоидты артритті емдеу үшін келесі препараттар тіркелген: Ісік некрозы факторы альфа тежегіштері: инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб; анти-В-клеткалық препарат ритуксимаб; интерлейкин-6 рецепторларының тежегіші тоцилизумаб және т.б. препараттар жатады. 2011 жылдың қаңтар айында Еуропалық комиссия жоғары белсенді, буындардың үдемелі сүйек-шеміршек деструкциясы бар РА ауыратын науқастарда голимумабты метотрексат препаратымен қоса қолдануды мақұлдаған [3, 4].

Қазақстан Республикасында голимумаб препараты 2013 жылы тіркеліп, 18 жастан жоғары науқастарда РА жоғары белсенділігінде, бірінші қатардағы базистік препараттардан тиімділік болмаған жағдайда тағайындауға ұсынылған. Препарат – 50 мг 1 мл дозада тері ішіне, бекітілген инесі, қорғаныш қақпақшасы бар бір реттік қолдануға арналған дайын инъектор арқылы енгізілетін ерітінді [5].

Голимумаб – ИНФ- α тиімді ингибиторы. Ол Қазақстан нарықындағы екінші ИНФ- α ингибиторы (инфликсимабтан кейінгі). Сонымен қатар голимумаб Қазақстан ревматологиясының нарықындағы бірінші тері асты салынатын биологиялық агент.

Голимумаб – бұл ісік некрозы факторы α -ингибиторы, толық адамның моноклональді антиденесі, «антиген-антидене» тұрақты комплексін түзіп, ИНФ α -н рецептормен байланысын болдырмайды [3].

Біздің зерттеу жүргізу мақсатымыз: белсенді РА науқастарда Голимумаб препаратының тиімділігін анықтау.

Материал және әдістері

Голимумаб препаратының клиникалық тиімділігін анықтау үшін зерттеу жүргіздік. Диагноз клиникалық көрінісіне, лабораториялық және инструменталды зерттеулерінің қорытындысы нәтижесіне негізделген.

Зерттеуге ерікті, ақпараттық келісімі бар 43-67 жас аралығындағы әйел жынысты, РА орта есеппен 12 жыл аралығында ауыратын 10 науқас қатысты.

Науқастардың барлығы халықаралық стандарттарға сай базистік препараттар (метотрексат, лефно, сульфосалазин) қабылдаған. Бірақ бірнеше жылдан бері қабылдап жатқан базистік препараттардан аса тиімділік байқалмағандықтан, осы науқастарға биологиялық препаратты тағайындау ұйғарылды. Ем бастар алдында халықаралық стандарттарға сай барлық науқастарды вирусты гепатиттерге, туберкулезге, жасырын инфекциялық және ісіктік үрдістерге тексердік. Емнің тиімділігін бағалау мақсатымен биологиялық терапияны бастар алдында келесі зерттеулер жүргіздік: DAS-28 бойынша аурудың белсенділігін анықтадық, Визуальды аналогты шкала (ВАШ) бойынша ауру сезімінің күшін, жалпы қан анализін, биохимиялық қан анализін, С реактивтік ақуыздың көрсеткіштерін (1 кесте) тіркедік. Емнің динамикасын алғашында голимумабтың бірінші инъекциясын салған соң 1 айдан кейін, сосын әрбір Зай сайын жалпы қан анализін, С-реактивті ақуызды, DAS-28, ВАШ бойынша ауру сезімін бағалау арқылы мониторингін жүргізіп отырдық.

Кесте 1 – РА науқастарда голимумаб препаратын қолданғандағы зертту нәтижелерінің көрсеткіштері

	DAS-28,	ВАШ	ЭТЖ	СРБ
Ем басында	7.47	87	50	35 мг/мл
1 айдан соң	6.53	69	39	25 мг/мл
3 айдан соң	5.16	53	26	12 мг/мл
3 айдан соң	4.41	32	15	5 мг/мл

Зерттеу ұзақтығы: ем басталғаннан бастап 7 айға созылды.

Зерттеу нәтижесі

Зерттеу жүргізілген уақыт аралығында бақылауда болған науқастарда DAS-28 (диаграмма 1) бойынша ауру белсенділігі орта шамамен 40%-ға, ауру сезімінің белсенділігі ВАШ бойынша 50%-ға төмендегені (диаграмма

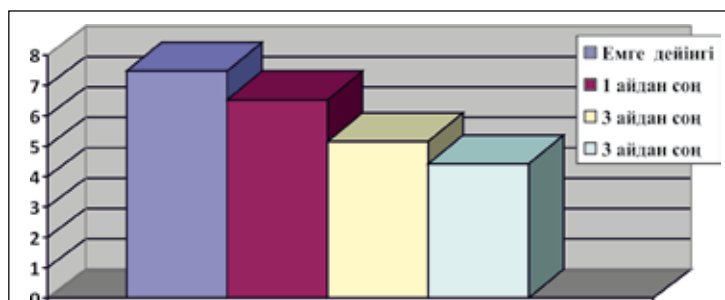


Диаграмма 1 – РА науқастарда голимумаб препаратын қолданғандағы салыстырмалы DAS-28 шкаласы бойынша эффективтілік көрсеткіші

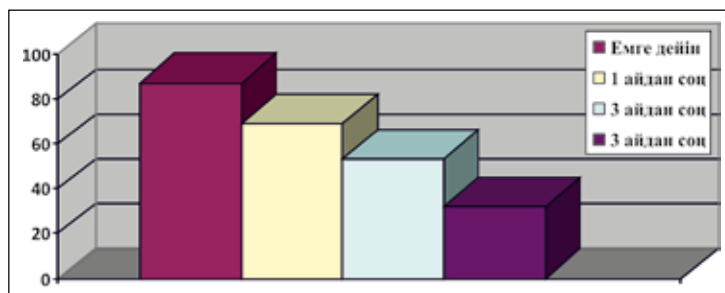


Диаграмма 2 – РА науқастарда голимумаб препаратын қолданғандағы салыстырмалы ВАШ бойынша эффективтілік көрсеткіші

2) байқалады. Сонымен қатар бақыланып отырған науқастардың барлығында жалпы қан анализінде ЭТЖ деңгейінің орта шамамен 20 мм/сағ дейін (диаграмма 3), СРБ деңгейінің 5 мг/мл дейін төмендегені байқалды (диаграмма 4). Голимумаб препаратының 2ші енгізуінен кейін 50% науқастарда науқастарда буындарындағы ауру сезімінің 40% науқастарда азаюы және қабынуы азайған буындарында қимыл көлемінің ұлғаюы байқалған. Ал 4-ші енгізуден кейін 60% науқаста қабыну үрдісінің азаюы байқалған. Сонымен қатар тексеріліп отырған науқастардың 80% да СЕҚҚП қолдануға мұқтаждық жоғалды.

Ем жүргізу барысында науқастарда «голимумаб» препаратын көтере алушылық қанағаттанарлық, науқастардың 35% жанама әсерлер байқалған (Артериалық қан қысымының көтерілуі, тершеңдік, қозғыштық, терінің қышуы және т.б.). Ал бір науқаста бірінші инъекциядан кейін созылмалы пиелонефриттің өршу белгілері клиникалық және лабораториялық көрсеткіштерімен байқалды. Бірақ голимумабты тоқтатпай, қосымша ем тағайындадық. Зерттеу барысында жанама әсерлері байқалған басқа да науқастарға голимумаб препаратын тағайындаудан алып тасталынған жоқ, голимумаб РА-ң емінде биологиялық препарат ретінде қолданылып, жаңа терапевттік нәтижеге қол жеткізілді.

Қорытынды

Голимумаб – ревматоидты артриттің емінде тиімді генді инженерлік биологиялық препараттардың бірі болып табылады. Сонымен қатар ол амбулаторлы жағдайда тағайындалып, науқастардың өздері де медициналық қызметкерлердің көмегінсіз енгізе алатындығы басты қасиеті болып табылады. Голимумаб РА емінде монотерапия ретінде немесе басқа базистік препаратпен (негізінен метотрексатпен) бірге тағайындалады. Метотрексатпен қоса тағайындалған жағдайда препараттың тиімді әсері жоғарылайды.

Голимумаб препаратын қолдану буындардағы қабынуды айтарлықтай азайтып, науқастардың еңбекке қабілеттілігін жоғарылатып, өмір сапасын жақсартады.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

- 1 Ревматология: национальное руководство /под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
- 2 Silman AJ, Hochberg MC, editors. Rheumatoid arthritis. Epidemiology of the rheumatic diseases. – New York: Oxford University Press, 2001. – P. 31-71
- 3 Tracey D., Klareskog L., Sasso E. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 117 (2). – P. 244-279
- 4 Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии – 2-ое издание, доп. – М.: Практическая медицина, 2009. – 302 с.
- 5 Аннотация к препарату голимумаб. URL: <http://www.risnet.ru/>
- 6 Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С., Александрова Е.Н. и др. // Современная ревматология. – 2012. – №3. – С. 37-43
- 7 Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году». – Астана, 2012.

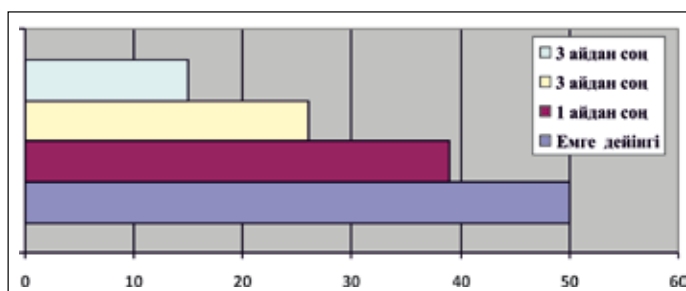


Диаграмма 3 – РА науқастарда голимумаб препаратын қолданғандағы салыстырмалы ЭТЖ есептеу бойынша эффективтілік көрсеткіші

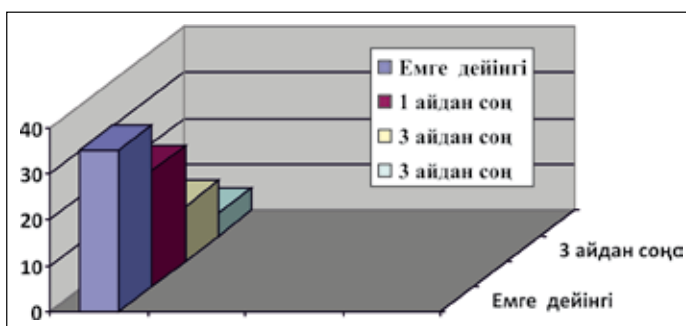


Диаграмма 4 – РА науқастарда голимумаб препаратын қолданғандағы салыстырмалы СРБ есептеу бойынша эффективтілік көрсеткіші

РЕЗЮМЕ

Г.С. ЕСИРКЕПОВА, Р.Е. АЛМУРЗАЕВА,
С.Е. ТУЛКИБАЕВА, О.О. ОНГАРБЕКОВ

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ИССЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ С ИНГИБИТОРОМ ФАКТОРА АЛЬФА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – ГОЛИМУМАБ

В статье описывается исследование эффективности инженерного препарата ингибитор фактора альфа некроза опухоли – голимумаб при лечении ревматоидного артрита.

Голимумаб применялся как биологический препарат для пациентов с ревматоидным артритом, уменьшил воспалительные процессы в суставах, повысил работоспособность пациентов, и был достигнут новый терапевтический результат.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологический препарат, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, голимумаб.

SUMMARY

G.S. ESIRKEPOVA, R.E. ALMURZAIEVA,
S.E. TULKIBAIEVA, O.O. ONGARBEKOV

Kazakh National Medical University
n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty, c.

RESEARCH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS INHIBITOR OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA – GOLIMUMAB

The following article describes the research based on effectiveness of engineering medication preparation of alpha inhibitor of tumor necrosis factor – golimumab for treatment of arthritis revmatoid.

Golimumab was used as a biological drug for patients with arthritis Revmatoid, reduced inflammation in the joints, increase efficiency and patients reached a new therapeutic outcome.

Key words: revmatoid arthritis, biological product, alpha tumor necrosis factor inhibitors, golimumab.

Статья поступила в редакцию 25.12.2014 г.