

УДК 616.002.77:616.5-002.525.2

*Ш. М. КАЙЫРҒАЛИ***ЖҮЙЕЛІ ҚЫЗЫЛ ЖЕГІНІ ЕМДЕУДІҢ ЖАНА БАҒЫТТАРЫ***(С. Асфендиаров атындағы Қазак ұлттық медицина университеті, Алматы қ.)*

Мақалада жүйелі қызыл жегі кезінде мофетил микофеналатын, циклоспорин А және ритуксимабты қолдану жөнінде әдебиетте көлтірілген мәліметтер көрсетілген. Бұл препараттарды қолдану, науқастың ауруын жеңілдетіп, өмір сүру мерзімін ұзартады. Жүйелі қызыл жегі кезінде Ритуксимабты қолдану тұракты ремиссияга әкеледі.

Кілт сөздер: жүйелі қызыл жегі, мофетил микофеналаты, циклоспорин А және ритуксимаб.

Дүниежүзі деңсаулық сактау үйымы мен Біріккен Ұлттар үйымы 2000-2010 жылдар ара-лығын сүйек-бұлшық ет, буын ауруларының халықаралық декадасы деп жариялаған болатын [1]. Соған байланысты ішкі ағзалар мен қатар буын, бұлшық етті закымдайтын ауру - жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) жайында кең көлемді зерттеулер жүргізіле бастады.

Жүйелі қызыл жегі - ішкі ағзалар қызметінің бұзылуы мен тіндердің иммундық қабынып зақымдалуына әкелетін, ядроның әртүрлі құрамына ағзалық арнайы емес кең спектрлі аутоантиденелердің және иммундық кешендердің мөлшерден көп түзілуі сияқты иммундық реттеудің бұзылысымен патогенетикалық байланыста болатын, этиологиясы белгісіз аутоиммунды жүйелі ауру [2, 3].

ЖҚЖ аурушылдығы 100 000 тұрғынға шак-қанда 1 жылда 4-250-ге дейін ауытқып тұрады. Дүниежүзі бойынша ЖҚЖ барлық географиялық аймақта және кез келген жаста да кездеседі [4, 5].

ЖҚЖ аутоиммунды аурудың классикалық ұлгісі және клиникалық көрінісінің, ағым нұсқаларының көптүрлілігі, оның өзіне тән ерекшелігі салыстырмалы диагностиканы жүргізуі қын-датады. Ағзалар мен жүйелердің үдемелі закымдалуы ЖҚЖ ағымының денгейін болжауға мүмкіндік береді [6,7].

Сонғы жылдары бұл ауруды емдеудегі кол жеткен жетістіктерге қарамастан, науқастар дер-тінің ағымын болжау күрделі күйде қалып отыр [8-10].

S. Manzi-дін 2005 жылдың наурызында ЖҚЖ бойынша өткен 6-шы Еуропалық конференцияда жасаған баяндамасында көлтірген мәліметі бойынша, ЖҚЖ-мен 10 жыл бойы ауырған адамдардың өміршендігі 80-90% құрайтындығы көрсетілді [11]. Бұл жетістіктердің көбі глюокор-

тикостероидтарды (ГКС) болюсті мөлшерде сызба бойынша енгізуге және цитостатиктерді қолдануға да байланысты [12-18]. Көп жағдайда науқастарда дәстүрлі цитостатиктер мен ГКС-ды көтере алмаушылық немесе тұрактылық дамиды. Осыған байланысты бүгінгі танда жана дәрі-дәрмек түрлерін іздең табудың қажеттілігі өзекті мәселе болып есептелінеді.

Әлемдік тәжірибеде мофетил микофеналатын (ММФ), циклоспорин А (ЦсА) және ритуксимабты (МабТера) ЖҚЖ терапиясында пайдалану үлкен қызығушылық тудыруды [19, 20].

ММФ микофенол қышқылының жасанды морфолинэтилді эфири болып табылады. ММФ-тың адгезия молекуларының экспрессиясын бұзыу, лимфоциттердің қабыну ошағына түсін токтатады. Гуморалдық жауаптың мұндай супрессиялануы, антиденелер белсенділігі өсерінен туындастырылған ауруларды, соның ішінде ЖҚЖ емде-генде пайда болуы мүмкін. Іш өту, локсу, құсу, гастроэнтерит, 19-35% лейкопения, 25% анемия және 8-10% тромбоцитопения сияқты гематологиялық бұзылулар ММФ-ның негізгі жанама өсері болып есептеледі [21-23].

ЖҚЖ кезінде ММФ-н рандомизацияланған бақылау зерттеуінің нәтижесі ерекше қызығушылық тудырады. Диффузды пролиферативті люпус-нефритіне шалдыққан 42 науқасқа ММФ пен пероральды циклофосфанды пайдаланғанда, олардың тиімділігін және науқастардың оларға тәзімділігін салыстырмалы талдау, бірінші дәріні қабылдап жүрген ауруларда толық және жартылай ремиссия жиілігі біршама көп, ал өршу аз болатындығын көрсетті. Соның өзінде инфекциялық асқыну жиілігі циклофосфан алған науқастар тобында ММФ алғандардан жоғары болды [24]. Жоғарыда айтылғандардың барлығы, ЖҚЖ емінде ММФ-ы пайдаланудың ұтымды бағыты екендігінің айғағы болады [25].

Циклоспорин А (ЦсА) бейтарап, лиофилді циклды эндакопептид. ЦсА-ның негізгі нысаны жасушалары Т – лимфоциттердің CD4 рецепторлары. ЦсА аутоиммунды ревматикалық аурулар, соның ішінде ЖҚЖ кезінде қабынуды туындастын азот II оксиді мен циклооксигеназа - 2 индуцирленген синтетаза изоформасының экспрессиясын тежейді [26].

ГКС және цитотоксиктермен емдеуге көнбейтін ЖҚЖ ауыр түріне шалдықкан 30 наукаска ЦсА қолданғанда терідегі көріністер, артрит, серозиттер, спленомегалия шынайы және тез азайып, гемоглобин, тромбоциттер көбейіп, анти-ДНК титры төмендеп, зәр синдромы тұрақтанып, ЖҚЖ белсенделік индексі бойынша аурудың жалпы белсенделілігінің төмендеуіне өкелді. Дүние жүзі бойынша ЖҚЖ белсенделік деңгейін анықтауға арналған белсенделік индекстер және ағзалардың закымдалуын анықтайтын закымдалу индексі SLICC/ACR Damage Index болады [27]. Дәрігерлер тәжірибе жүзінде SLAM (System Lupus Activity Measurement), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) белсенделік индекстерін жиі қолданады [28].

ЖҚЖ бастапқы сатысында, белсенделілігі төмен науқастарда ЦсА-н төменгі мөлшерін стероидтармен ұштастыру арқылы, олардың өсері мен төзімділігін анықтау үшін 12 ай бойы жүргізілген зерттеудің нәтижесі ГКС монотерапиясымен салыстырғанда аурудың белсенделілігінің барынша төмендегенін көрсетті. Сонымен қатар ГКС-монотерапиясымен салыстырғанда ЦсА мен ГКС-аралас терапиясы қолданылған топта куммулятивті мөлшердің барынша төмен болатындығын көрсетті.

В-жасушалары тек аутоантиденелердің түзілуінде ғана емес, сонымен қатар аутоантителдерді Т-жасушаларына тұсаукестіру кезінде де маңызды роль атқарады [29]. В-жасушаларының пролиферациялануын тәжірибелер ЖҚЖ фармакотерапиясының болашағы зор бағыты болып табылады, олардың ішінде барынша толық зерттелген ритуксимаб болып есептеледі [30].

МабТера (ритуксимаб) тышқан мен адамның химерлі бір клоналды антиденесі, ол CD20 мембрана аралық антигенмен ерекше байланысады. Дәрі өзінің құрамында В жасушаларының бетінде орналасқан CD20 рецепторымен байланысатын

тышқан молекуласының өзгермелі фрагменті және В жасушалары санын төмендегетін тетікті белсенделілігін арттыратын адам молекуласының тұракты фрагментінен тұрады [31].

Бұл дәрі өлемде 1997 жылдан белгілі ходжкин емес лимфомамен ауыратындарды емдеген кезде қолданып келеді. МабТераның негізгі нысанасы аналық, жетілмеген, жетілген және каратайым В-лимфоцит жасушалары. Плазматикалық жасушалардың қабығында CD20 рецепторлары болмағандықтан бұл дәрі оларға өсер етпейді [32].

М. Tokunaga-ның (2007ж.) зерттеуінде ритуксимабты пайдалану 40-53% толық және 15-60% жартылай ремиссияға өкеліп соғатыны көрсетілген [33]. Мәліметтер пайзызының мұндай шашыраңқылығы зерттеу жүргізілген топтар санының аздығына байланысты болуы мүмкін.

Е. Л. Насоновтың басқа авторлармен бірігіп жазған зерттеуінің мәліметтеріне сүйенсек МабТераны қолданған 95 науқасты қамтитын 5 зерттеуде 71 адамда 6 айлық толық ремиссия дамитындығы көрсетілген [34-41].

ЖҚЖ ауратын науқастарға Ритуксимабты қолдану ауыр жанама реакцияларды шақырмайды [42]. Атап айтқанда инфекциялық асқынұлардың жиілеуі байқалмайды. Дәріні тамырға жібергенде инфузиялық реакциялар қалтырау, қызба, гипотензия, ентігу сияқты белгілер да мұы мүмкін. Олардың алдын алу мәсасында метипредттің 100-125 мг мөлшерін тамырға жіберу және инфузоматты пайдалану тиімді [43-45].

Қортып айтқанда бұл препараттарды қолдану, науқастардың өмір сүру сапасын жақсартып, олардың өмір сүру мерзімін ұзартады.

ӘДЕБІЕТ

1. Вильков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи Международной декады (The bone and joint decade 2000-2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России // Научно-практическая ревматология. 2001. № 2. С. 4-8.

2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Системная красная волчанка // Ревматология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова, акад. РАМН В. А. Насоновой. М.: Группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008. С. 429-446.

3. Morbach H., Singh S.K., Faber C., et al. Analysis of RAG expression by peripheral blood CD5+ and CD5-B cell of patients with childhood systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum Dis. 2006 April. N 65(4). P. 482.

4. Иванова М.М. Системная красная волчанка // Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 160-171.
5. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004. С. 253-335.
6. Турунова Л.Г., Умбеталина Н.С., Конакбаева Р.Д. и др. К проблеме диагностики системной красной волчанкой // Актуальные вопросы ревматологии 1 конгресс ревматологов Центральной Азии и Казахстана. 2007. С. 71.
7. Pasero G., Marson P. История изучения системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. 2008. № 4. С. 88-93.
8. Иванова М.М., Соловьев С.К. Достижения и новые подходы к лечению системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 19-22.
9. Александрова З.С. Системная красная волчанка: от прошлого к будущему // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 14-18.
10. Сущук Е.А., Фофанова Н.А., Деревянко Л.И. и др. Оценка тяжести необратимого ущерба здоровью при системной красной волчанке // Научно-практическая ревматология. 2003. № 2. С. 119. (Приложение).
11. Шекшина С.В., Клюквина Н.Г. Новые аспекты терапии системной красной волчанки: применение циклоспорина А и Мофетила миофеналата // Научно-практическая ревматология. 2002. № 1. С. 23-28.
12. Бурханова Ф.А., Акбркова Д.Ш., Набиева Д.А. Оценка эффективности программной методики ведения больных СКВ по результатам Республиканского ревматологического центра (Узбекистан) // Актуальные вопросы ревматологии 1 конгресс ревматологов Центральной Азии и Казахстана. 2007. С. 14-15.
13. Шукрова С.М., Холова З.У., Абдуллоев Х.Д. Пульс-терапия солю-медролом в лечении активного ревматоидного артрита и системной красной волчанки // Там же. С. 80.
14. Яковлева Н.А., Скакова А.О., Калиева Г.А. Применение метипреда и плазмафереза в лечении больных системной красной волчанкой // Там же. С. 83-84.
15. Иванова М.М., Карапеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Основные методы и индивидуализированные программы лечения больных системной красной волчанкой // Клиническая медицина. 2000. Т. 78, № 5. С. 45-49.
16. Иванова М.М., Соловьев С.К. Достижения и перспективы лечения системной красной волчанки // Терапевт. архив. 2009. Т. 81, № 12. С. 44-47.
17. Каскабаева А.Ш., Оспанова Ш.Н. Применение цитозара у больных Системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Медицина. 2001. № 3. С. 42-44.
18. Оспанова Ш.Н. Возможность эффективного лечения СКВ // Медицина. 2002. № 1. С. 29-30.
19. Шекшина С.В., Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии СКВ (опыт применения ММФ) // Клиническая медицина. 2002. Т. 80, № 4. С. 26-30.
20. Соловьев С.К. Ритуксимаб: новые перспективы лечения больных СКВ // Научно-практическая ревматология. 2008. Приложение к №1. С. 29-33.
21. Насонов Е.Л., Клюквина Н.Г., Шекшина С.В. Новые аспекты применения циклоспорина А в ревматологии: лечение системной красной волчанки // Тер. архив. 2000. № 5. С. 67-71.
22. Adu D., Cross J., Jayne D.R.W. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. Lupus, 2001, 10. С. 203-208.
23. Karin M.Y., Alba P., Cuardaro M.J., et al. Is the a role for Mycophenolate mofetil in the treatment of refractory SLE? Abstr. 1367 (ACR 65-th Annual Scient. Meeting, 2001).
24. Chan T.M., Li F.K., Colin S.O., et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis // N. Engl. J. Med. 2000. 343, 16, 1156-1162.
25. Multicenter study of mycophenolate mofetil vs. IVC as induction therapy for Severe lupus nephritis: Ginsler et al. Arthritis rheumatology. 2003. 48: 5647.
26. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. С. 169-180.
27. Кайыргали Ш.М., Исаева Б.Г. Эффективность биологической терапии у больных системной красной волчанкой // II съезд терапевтов Республики Казахстан: Терапевтический вестник. Тезисы докладов. 2009. № 03(23). С. 215.
28. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. и др. Ритуксимаб (Анти-В-клеточная терапия системной красной волчанки). ГУ Институт ревматологии РАМН. М., 2007. С. 1-12.
29. Васильев В.И., Соловьев С.К. Успешное применение Ритуксимаба при «катастрофическом» течении системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена // Научно-практическая ревматология. 2006. № 3. С. 33-37.
30. Торгашина А.В., Соловьев С.К. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке // Научно-практическая ревматология. Приложение к выпуску. 2009. № 1. С. 23-36.
31. Шостак Н.А. Ревматоидный артрит – современные подходы к лечению // Клиницист. 2007. № 1. С. 8.
32. Соловьев С.К., Котовская М.А. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 26. С. 3-7.
33. Tokunaga M., Saito K., et all. Efficacy of rituximab (Anti CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system // Ann. Rheum Dis. 2007, 66, 470-5.
34. Albert D., Dunham J., et all. Variability in the biological response to anti - CD20 B – cell depletion in SLE // Ann. Rheum Dis., 2008 Feb 4. [Epub ahead of print].
35. Leandro M.J., Edwards J.S., et all. B – cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients // Rheumatology 2005, 44, 1542 - 5.
36. Vigna-Perez M., Hernandez-Castro B., et all. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study // Arthritis Research & Therapy 2006, 8, 83.
37. Jonsdottir T., van Vollenhoven R., et all. Long – Term renal outcome in rituximab treated lupus nephritis patients // Lupus. 2008, 17, P21, p465.
38. Gottenberg J.E., Guillevin L. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 44 patients with systemic autoimmune diseases // Ann. Rheum Dis. 2005 Jun, 64(6), 913 - 20.

39. Stikakis P.P., Boletis J.N., Tsokos G.C. Rituximab anti-B – cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future // Curr Opin Rheumatol. 2005 Sep, 17(5), 550-7.

40. Gillis J.Z., Dall'era V., Gross A. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series // Arthritis Rheum. 2007 Apr 15, 57(3), 538-42.

41. Smith K.G., Jones R.B., Burns S.M., et all. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment // Arthritis Rheum. 2006, 54(9), 2970-82.

42. Исаева Б.Г., Кайыргали Ш.М. Эффективность базисной терапии в лечении системной красной волчанки // V съезд ревматологов России: Сб. мат-лов съезда (тезисы). 2009. С. 49.

43. Кайыргали Ш.М., Исаева Б.Г. Новое в лечении системной красной волчанки обзор литературы // Вестник казахского национального медицинского университета. 2009. № 3. С. 77-82.

44. Кайыргали Ш.М., Исаева Б.Г. Современное состояние проблемы и терапии системной красной волчанки // Вестник казахского национального медицинского университета. 2009. № 4. С. 193-195.

45. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // Русс. мед. журнал. 2007. Т. 15, № 26. С. 1-6.

Резюме

В последние годы ревматологи мира уделяют все большее внимание применению цитостатиков и биологических препаратов в терапии СКВ. В связи с этим в статье приведены литературные данные ближнего и дальнего зарубежья, посвященные данной проблеме. Применение мофетил микофеинолата, циклоспорина и ритуксимаба приводит к длительной ремиссии и улучшает качество жизни.

Summary

In recent years, rheumatologists of the world are increasingly focusing on the use of cytostatic drugs and biologicals in the treatment of SLE. In this regard, the article presents the literature data and abroad, devoted to this problem. The use of mycophenolate mofetil, cyclosporine, and rituximab leads to prolonged remission and improves quality of life.