

Сведения об авторах статьи

Кулакеев Онласбек Кудайбергенович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, маммологии с курсом ЛОР – болезней Южно-Казахстанской государственной медицинской академии. Главный врач Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера. 160021, Казахстан, г. Шымкент, областной онкологический диспансер. Раб. Тел. 8 (7252)- 22-19-54, 22-19-57 *117

Арыбжанов Дауранбек Турсункулович, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, маммологии с курсом ЛОР – болезней Южно-Казахстанской государственной медицинской академии. Зав. отделением химиотерапии Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера. E-mail: davran_a@mail.ru Раб. Тел. 8 (7252)- 22-19-54, 22-19-57 *117

Дауренов Болат Бекжигитович, врач ординатор отделения торакоабдоминальной хирургии Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера. Соискатель кафедры онкологии, маммологии с курсом ЛОР – болезней Южно-Казахстанской государственной медицинской академии. 160021, Казахстан, г. Шымкент, областной онкологический диспансер. Дом. адрес: 160000, г. Шымкент, мкр-н Нурсат, д.45, кв 3. Раб. Тел. 8 (7252)- 22-19-54, 22-19-57 *117

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринберг, Л.М. Профессиональные болезни пылевой этиологии. -М.: Медицина, 1994. – С. 87-92.
2. Красовский, Г.Н. З.И. Жолдасова, И.В. Санацкий, В.Н. Фоменко Гигиенические проблемы канцерогенного и мутагенного действия факторов окружающей среды. – М.: Медицина, -1985. -С.104-105.
3. Коган, Ф.М. Асбестосодержащие пыли и меры предупреждения их вредного влияния на здоровье работающих. - Свердловск, 1995. -С. 140-142.
4. Кузина, Л.Е. К вопросу о нормировании асбестосодержащей пыли. -М.: Медицина, 1986. – С. 10-16.
5. Нечаева, О.Б. Течение рака легкого у лиц, работающих в контакте с промышленной пылью // Гигиена труда и профессиональные заболевания. -1991 № 9., . - С.16-19.
6. Скомарохин, А. Ф. Л. Н. Пылев, М.Ф. Лемясов Эпидемиология, профилактика и диагностика злокачественных новообразований профессионального генеза. (Профессиональные болезни пылевой этиологии)/Скомарохин А. Ф., –М.: Медицина, 1998. – С. 79-82.
7. Mc.Donald. Y. C. // Brit. Industr. Med.-1994. – Vol 48. N2. – p. 201-213.
8. Stephans R. E. // Y. Amer.Coll. Toxicol. -1994. –vol.4 N3. –p.218-224.

УДК 616.72-002.77-085.276.

Э.Г. Муталова, А.Р. Хасанова, Г.Я. Камалтдинова, Г.Р. Еникеева, А.Х. Рахимова, 2009

Э.Г. Муталова, А.Р. Хасанова, Г.Я. Камалтдинова, Г.Р. Еникеева, А.Х. Рахимова
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА
 ИНФЛИКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

В статье представлены результаты лечения больных с ревматоидным артритом инфликсимабом, который является биологическим препаратом, блокирующим эффекты ФНО-а и функционально связанных с ним цитокинов. При суммарной оценке результатов у пациентов с РА, завершивших годичный курс комбинированного лечения инфликсимабом и метотрексатом, наблюдалось клиническое улучшение, значительное увеличение функциональных способностей суставов, торможение суставной деструкции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологическая терапия, цитокины, суставная деструкция.

E.G. Muta1ova, A. R. Khasanova, G.Ja. Kamaltdinova, G.R. Enikeeva, A.Kh. Rakhimova
**EFFICIENCY OF BIOLOGICAL AGENTS APPLICATION IN RHEUMATOID
 ARTHRITIS TREATMENT**

The results of treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients using infliximab, biological agent which blocks the TNF-a and is functionally connected with cytokines effects are presented in this article. The evaluation of results obtained from patients with RA, underwent the 12-month treatment used infliximab and metotrexat, has shown obvious clinical improvement, substantial growth of joints functional capacity, ceasing joint destruction.

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapy, cytokines, joint destruction

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой заболевание, в изучение и терапию которого вовлечено большинство основных

общемедицинских проблем - иммунитет и аутоиммунные реакции, воспаление, медицинская генетика, остеопороз и др. Поэтому

успехи в данных сферах медицины и в изучении РА как конкретной нозологической единицы оказывают взаимное положительное влияние. В частности, крупный прогресс в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и установлении важнейшей роли цитокинов обусловил принципиальные достижения в лечении РА, достигнутые за последние годы.

Определенные успехи связаны в первую очередь с улучшением диагностики заболевания и широким внедрением в клиническую практику концепции раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Тем не менее, продолжительность жизни больных РА остается меньше, чем в популяции на 10-15 лет [3], более половины больных становятся инвалидами уже в первые 5-7 лет болезни [5]. Известно, что подбор адекватной терапии при РА является сложной задачей для врача-ревматолога. Врач должен, назначив БПВП, наблюдать в течение 1,5 месяца (для метотрексата, лефлуномида, циклофосфамида) - 3-6 месяцев (для сульфасалазина, препаратов золота, Д-пенициллина), появляется ли клинико-лабораторный эффект, и через 3-6 месяцев оценить его выраженность. Если не удастся добиться улучшения по критериям ACR [4] или EULAR [2], врач должен либо корригировать дозу препарата, либо начинать комбинированную терапию, либо менять БПВП. Врачам-ревматологам хорошо известно, что подчас эффективным для конкретного больного может оказаться и 2-й, и 3-й по счету назначенный препарат, то есть на подбор действенной терапии уходят месяцы, а иногда и годы. Сохранение активности ревматоидного воспаления во времени неизбежно приводит к прогрессированию заболевания. Даже при условии подавления активности ревматоидного воспаления на 50% и более в первые 6-12 месяцев лечения у больных продолжают появляться новые костные эрозии, нарастает деструкция крупных суставов. Применение глюкокортикоидов (ГК) также не решает проблемы лечения РА [6]. Являясь высокоэффективными противовоспалительными препаратами быстрого действия, ГК при длительном применении в виде монотерапии утрачивают свою эффективность, так что через год их эффект становится равен эффекту нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1]. Поэтому ГК, как и НПВП, являются симптоматическим видом терапии и должны применяться только в сочетании с БПВП, что позволяет использовать ГК в пределах относительно безопасного диа-

пазона доз, то есть не более 7,5 мг/сутки преднизолона. Но при использовании ГК и в этих дозах облигатно развиваются осложнения стероидной терапии: кортизонозависимость, остеопороз, кушингоидный синдром и т.п.

Таким образом, сложность лечения РА заключается в невозможности предсказать эффективность того или иного базисного средства, продолжительность и длительность его действия, необходимые для оценки клинико-лабораторного эффекта, а также времени для оценки «базисного» эффекта противовоспалительных средств, а именно - подавления прогрессирования деструкции структур сустава и сохранения функции больных. Как правило, выбор препарата определяется уровнем активности воспаления [4], в дальнейшем успех терапии в очень большой степени зависит от контроля эффективности и переносимости лекарства и своевременной коррекции терапии.

Значительные успехи в терапии ревматоидного артрита связаны, прежде всего, с уточнением ряда существенных звеньев его патогенеза. К ним относится установление важнейшей роли цитокинов - биологически активных веществ, во многом определяющих развитие иммунных и воспалительных реакций организма. В синовиальной мембране больных РА независимо от стадии болезни и проводимого лечения постоянно обнаруживаются практически все известные провоспалительные цитокины. Было установлено, что их выработка происходит в значительной степени координированно и среди них существует определенная иерархия, в которой одну из ключевых ролей играет фактор некроза опухоли (ФНО- α) [2]. Молекулярный механизм провоспалительного действия ФНО- α при артритах связан с активацией фактора транскрипции ИР- κ B, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению RANKL-зависимого остеокластогенеза. По данным исследований подавление синтеза ФНО- α ассоциируется с уменьшением признаков воспаления при различных формах экспериментальных артритов [1]. Эти результаты послужили основанием для применения антител к ФНО- α в клинической практике у больных РА. Первым препаратом такого типа оказался Инфликсимаб (Ремикейд, фармацевтическая компания Шеринг-Плау), в настоящее время широко используемый в ревматологии. По данному препарату накоплен об-

ширный (более 300000 пациентов) и длительный (более 6 лет) клинический опыт. Эффективность внутривенных инфузий инфликсимаба у больных ревматоидным артритом продемонстрирована в двух крупных, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях ATTRACT и ASPIRE. Комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом имеет очевидные преимущества перед монотерапией метотрексатом в отношении влияния на динамику деструктивных изменений в суставах.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности применения препарата Инфликсимаб в комбинированной терапии ревматоидного артрита.

Материал и методы

Оценка эффективности применения инфликсимаба у больных с активным ревматоидным артритом проводилась на базе ревматологического отделения ГKB № 13 г. Уфы. Препарат применялся у 16 пациентов, возраст которых колебался от 24 до 67 лет (средний возраст $48,6 \pm 11,6$ лет). Критериями активности заболевания (согласно критериям исследования ATTRACT) служили: 1) опухание по крайней мере 6 суставов, 2) боль по крайней мере в 6 суставах, 3) утренняя скованность более 45 минут, 4) СОЭ > 28 мм/ч, 5) концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови > 2 мг/дл. Среди обследованных преобладали женщины (87,5%). Длительность ревматоидного артрита составляла от 4 до 32 лет (средняя длительность $12,3 \pm 8,09$ лет). Число болезненных и опухших суставов в среднем превышало 20. Длительность утренней скованности составляла от получаса до 4-5 часов, в среднем 2,5 часа. Активность ревматоидного артрита у всех пациентов была выше II степени (у 37,5% III степени). Половина обследованных имела внесуставные проявления ревматоидного артрита. Все пациенты получали лечение метотрексатом в дозе 5-10 мг в неделю в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. У 4 пациенток было проведено хирургическое вмешательство на суставах (протезирование тазобедренного сустава).

Инфликсимаб назначался в дозе 200 мг (в среднем 3 мг/кг массы тела), препарат вводили внутривенно капельно со скоростью не более 2 мл/мин в течение 2,5 часов. Введение препарата проводилось по следующей стандартной схеме: после первой инфузии следующая инфузия назначалась через 2 недели, потом еще через 4 недели и далее каждые 8 недель. Группу сравнения составили 20 боль-

ных, сопоставимых по полу, возрасту, клиническим проявлениям, получавших в качестве базисной терапии метотрексат в дозе 7,5 – 12,5 мг/нед.

Статистическую обработку данных проводили с применением методов параметрической и непараметрической статистики, с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Из 16 пациентов полный курс терапии инфликсимабом (8 инфузий в течение одного года) прошли 14 больных. У двух пациенток дальнейшие инфузии препарата были отменены по следующим причинам: у одной больной во время 4-й инфузии развился отек Квинке; у другой после 2-ой инъекции появились зуд кожи, крапивница.

У большинства пациентов уже после первой инфузии инфликсимаба отмечалась быстрая (в среднем через неделю) и выраженная положительная динамика клинических и лабораторных проявлений заболевания. Динамика клинической картины представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клинический ответ на лечение инфликсимабом и метотрексатом

Показатели	До лечения	После лечения
Количество припухших суставов	14,93±0,93	12,93±1,08*
Количество болезненных суставов	20,4±1,16	16,67±1,05*
Боль в суставах (ВАШ, 0-100)	58±4,04	40,71±3,72**
Длительность утренней скованности (ч)	2,75±0,35	1,41±0,24**

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$;

После 2-й и 3-й инфузии у большинства больных наблюдалось прогрессирующее улучшение, что выражалось в уменьшении боли и отечности пораженных суставов, длительности утренней скованности, увеличении объема движений в суставах, улучшении общего самочувствия, сокращении времени утренней скованности. Динамика лабораторных параметров представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения инфликсимабом и метотрексатом

Показатели	До лечения	После лечения
Эритроциты (*10 ¹² /л)	3,72±0,69	4,18±0,29
Гемоглобин (г/л)	109,4±16,27	122±13,74
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,46±2,81	6,77±1,12
СОЭ (мм/ч)	35,62±4,32	22,07±4,04*
СРБ (МЕ/л)	2,59±0,47	1,85±0,64

Примечание: * $p < 0,05$

Индекс DAS28(3) объединяет отдельные параметры (число болезненных суставов, число припухших суставов, а также СОЭ) в

суммарный индекс, позволяет оценивать активность РА в динамике. Его динамика в процессе лечения представлена на рисунке 1.

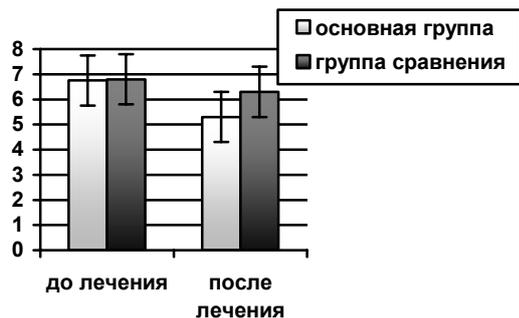


Рис. 1. Индекс DAS28(3) до и после комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом.

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов для оценки ответа на лечение используют Критерии АСК20, которые включают в себя уменьшение числа болезненных и опухших суставов по крайней мере на 20%, а также улучшение на 20% по крайней мере 3 из 5 показателей, отражающих клиническое состояние больного (интенсивность боли (ВАШ); общая оценка активности больным, врачом; оценка физической функции больным, показатели воспаления (СОЭ, СРБ). Так, к концу 12-месячного периода наблюдения улучшение (согласно критериям АСК20) было достигнуто у 12 больных.

Результаты нашего исследования эффективности инфликсимаба показали, что данный препарат существенно расширил возможности лечения пациентов с тяжелым РА, резистентным к лечению классическими базисными препаратами, включая метотрексат. Это проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процес-

са (число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ) у большинства больных. Отчетливое улучшение часто регистрировалось уже после первой инфузии Инфликсимаба.

При суммарной оценке результатов у пациентов, завершивших годичный курс комбинированного лечения инфликсимабом и метотрексатом, рентгенологического прогрессирования суставных поражений не отмечалось. Основанием для такой схемы лечения послужило не только умеренное нарастание лечебного эффекта в результате данной комбинации, но и представление о том, что метотрексат тормозит образование антител к инфликсимабу. Переносимость инфликсимаба у наблюдаемых больных в большинстве случаев была хорошей. Из 16 больных, пролеченных инфликсимабом, у 5 отмечались кратковременные реакции во время проведения инфузии (подъем АД, тахикардия, головокружение, тошнота).

Выводы

На фоне комбинированной терапии Инфликсимабом и метотрексатом наблюдается достоверное уменьшение числа припухших и болезненных суставов ($p < 0,01$), уменьшение боли в суставах и длительности утренней скованности ($p < 0,001$); замедление СОЭ ($p < 0,05$). Таким образом, присоединение инфликсимаба к ранее недостаточно эффективному метотрексату привело к очевидному клиническому улучшению и значительному увеличению функциональных способностей суставов у больных РА, к торможению суставной деструкции. Такое сочетание проявлений лечебного действия указывает на базисный терапевтический эффект данного лечебного комплекса.

Сведения об авторах статьи

Муталова Эльвира Газизовна, Д.м.н., Профессор, Кафедра госпитальной терапии №1 на базе ГКБ №13

Адрес: г.Уфа ул. Чернышевского д.104 кв.127, e-mail: mutalov@ufanet.ru

Хасанова Анжелика Ринатовна, К.м.н., доцент, Кафедра госпитальной терапии №1 на базе ГКБ №13

Адрес: г.Уфа ул. К. Маркса 53/1 – 28, e-mail: Sah70@mail.ru

Камалетдинова Гульнара Ядгаровна, К.м.н., доцент, Кафедра госпитальной терапии №1 на базе ГКБ №13

Адрес: г.Уфа ул. Российская д.41 кв.22

Еникеева Гузель Радиковна, Заведующая отделением ревматологии ГКБ №13 Адрес: г.Уфа ул. Бабушкина 25/1 кв.42

Рахимова Алина Халимовна, Клинический ординатор, Кафедра госпитальной терапии №1 на базе ГКБ №13

Адрес: г.Уфа ул. Зеленогорская д.9 кв.20, e-mail: dove__white@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов, Е.Л. Применение Инфликсимаба при ревматических заболеваниях.-М., 2005.
2. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации// РМЖ. - 2002. № 10 (6). - С. 294-301.
3. Насонов, Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-α) в ревматологии: новые факты и идеи//РМЖ. - 2004. - Т. 12, №20. - С. 1123-1133.
4. Препарат Инфликсимаб в современной ревматологии/ Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина // «Consilium medicum». – 2005. – Т.7, № 2. - С.118-121.

5. Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – М., 2007. – С. 7-17.
 6. Опыт лечения ревматоидного артрита препаратом Ремикейд (инфликсимаб) / Имаметдинова Г.Р., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. [и др.]// РМЖ. - 2008. - С 13-20.

УДК 617-036.882-085:616.33-089.86-031:611.34

© Р.Б. Мумладзе, Ю.Ш. Розиков, А.И. Деев, М.В. Чернов, Р.И. Бутабаев, 2009

Р.Б. Мумладзе, Ю.Ш. Розиков, А.И. Деев, М.В. Чернов, Р.И. Бутабаев
ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ У РЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ
 ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», г. Москва
 Городская клиническая больница им. С.П. Боткина г. Москвы

В статье говорится о значении энтерального питания у реанимационных больных с целью коррекции метаболических процессов. Проведена оценка основных путей введения энтерального питания. Указаны преимущества чрескожной эндоскопической гастростомии в обеспечении энтеральным питанием; описана техника ее выполнения.

Ключевые слова: энтеральное питание, метаболические нарушения, чрескожная эндоскопическая гастростомия.

R.B. Mumladze, U.S. Rozikov, A.I. Deev, M.V. Chernov, R.I. Butabaev
THE ENTERAL NUTRITION BY REANIMATIONS PATIENTS

The article deals with enteral nutrition by reanimation patients to correct the metabolic process. The main methods of enteral nutrition were evaluated. advantages of percutaneous endoscopic gastrostomy in realizing of enteral nutrition were also analysed. Describes the technique of percutaneous endoscopic gastrostomy.

Key words: enteral nutrition, metabolic violations, percutaneous endoscopic gastrostomy.

Обеспечение энтерального питания у реанимационных больных является одной из наиболее сложных проблем в абдоминальной хирургии.

Сложность проблемы заключается в выборе оптимального пути ведения энтерального питания.

Известно, что у реанимационных больных имеются достаточно выраженные метаболические нарушения, и в связи с этим возникает крайняя необходимость их устранения путем обеспечения энергопластических потребностей организма. Основной чертой всех совокупностей изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребностей организма в различных структурах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам.

Сегодня общепризнанным фактором является главенствующая роль реакции системного воспалительного ответа на формировании критического состояния любой этиологии. Метаболические характеристики синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) сегодня объединяют в единый синдром гиперметаболизма, который представляет собой суммарный метаболический ответ на воспалительную реакцию. В этот период уровень фактического обмена, определенного по потреблению кислорода, составляет от 117 до 150% от исходного [3,6]. Следствием про-

грессирующего течения гиперметаболизма является не только органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующим истощением организма. Также необходимо отметить, что кишечник играет центральную роль в патогенезе метаболических сдвигов и в значительной степени способствует развитию полиорганной недостаточности (ПОН) в результате изменения проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции [1,7,8].

Применение энтерального питания обеспечивает введение фармаконутриентов, оказывающих влияние на воспалительный ответ, иммунный статус, сохранение кишечного барьера, улучшение белкового обмена, разрешение синдрома гиперметаболизма и гиперкатаболизма [2,5].

Раннее энтеральное питание является основным методом нутритивной поддержки у больных в критических состояниях.

Правильное применение данного вида нутритивной поддержки позволяет:

- предотвратить атрофию слизистой желудочно-кишечного тракта,
- снизить выраженность стрессовой реакции,
- увеличить мезентериальный и печеночный кровоток,