

В подавляющей части наблюдений (91 %) у пациентов отсутствовала приверженность к лечению, что с одной стороны в значительной степени способствует развитию вторичной МЛУ, с другой — неуклонному прогрессированию ТБ. При этом процент развития остро прогрессирующих форм составил 4,9 % у ВИЧ-негативных пациентов и 23,1 % у ВИЧ-позитивных, в большинстве же случаев в обеих группах имело место постепенное, но неуклонное нарастание симптомов. Обращает на себя внимание значительно меньшая длительность заболевания при первичном МЛУ-ТБ по сравнению с периодом вторичной МЛУ как у ВИЧ-негативных пациентов, так и при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе. Но малое число таких пациентов в выборке не позволяет делать достоверные выводы.

Выводы

1. Средняя продолжительность жизни при МЛУ-ТБ у ВИЧ-негативных пациентов составляет в среднем 33,6 месяцев, у ВИЧ-позитивных — 19,2 месяца.

2. Существенного различия в продолжительности жизни у мужчин и женщин при МЛУ-ТБ не выявлено.

3. Остро прогрессирующие формы туберкулеза развиваются при МЛУ не часто и главным образом при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный ресурс. — Режим доступа: www.who.int/tb/publications/2010/mdr_report/ru/.
2. Гайда, А. И. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии / А. И. Гайда, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 12. — С. 33–37.
3. Гордон, А. И. Опыт лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А. И. Гордон, И. Б. Викторова, С. А. Долгих // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 12. — С. 54–61.

УДК 616.517:615.2

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА

Винникова К. В., Маёров В. В.

Научный руководитель: ассистент Л. А. Порошина

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Проблема псориаза является актуальной не только для дерматологов, но и для врачей различных клинических специальностей. В настоящее время начинает преобладать взгляд на псориаз как на системный процесс, что нашло отражение в изменении наименования заболевания: сейчас его называют «псориатическая болезнь». Системный характер заболевания подтверждается широким спектром висцеральной патологии, выявляемой у больных псориазом, а также нарушением функции важнейших регуляторных систем, таких, как иммунная, нервная, эндокринная [6].

Актуальность проблемы псориатической болезни также связана с нерешенностью вопроса о терапии заболевания. Из огромного арсенала терапевтических средств, используемых при псориазе, мы остановимся на наиболее эффективных современных препаратах [3].

Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии воспалительных заболеваний человека — создание антицитокиновых препаратов (биологических модификаторов иммунного ответа, biologic response modifiers). К основным направлениям разработок в этой области относят создание моноклональных антител (мАТ) против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или провоспалительных цитокинов, рекомбинантных противовоспалительных цитокинов и естественных ингибиторов цитокинов (растворимых рецепторов и антагонистов рецепторов). Первые, широко внедренные в клиническую практику, мАТ к ФНО-альфа получили название инфликсимаб [1]. Препарат представляет собой химерные мАТ, со-

стоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных мАТ к ФНО-альфа, соединенных с фрагментом молекулы IgG1k человека, занимающей 2/3 молекулы АТ и обеспечивающей ее эффекторные функции. Инфликсимаб связывается с ФНО-альфа с высокой специфичностью, афинностью и авидностью, образует стабильные комплексы с ФНО-альфа, подавляет биологическую активность свободного и мембран-ассоциированного ФНО-альфа, не взаимодействует с лимфотоксином (ФНО-альфа), лизирует (или индуцирует апоптоз) ФНО-продуцирующих клеток [2].

Эффективность инфликсимаба продемонстрирована при ревматоидном артрите, болезни Крона, анкилозирующем спондилите, ювенильном идиопатическом артрите, болезни Стилла у взрослых, системных васкулитах, болезни Бехчета, полимиозите, первичном синдроме Шегрена, вторичном амилоидозе. В общей сложности, по разным показаниям, в мире инфликсимаб использован для лечения около 1 млн больных [1].

Цель

Анализ информации по изучению эффективности использования инфликсимаба при лечении псориаза; сбор и характеристика ключевых исследований изучаемого препарата, а также их статистические критерии.

Материал и методы исследования

Анализ и обобщение научно-методической литературы.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время в мире накоплен опыт применения мАТ к ФНО-альфа у тысячи пациентов с псориазом Chaudhari и соавт. (2001). Первыми провели двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалась эффективность инфликсимаба у 33 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. В случайном порядке пациентов распределяли на три группы: плацебо (n = 11), инфликсимаб 5 мг/кг (n = 11) и инфликсимаб 10 мг/кг (n = 11). Инфузии проводили исходно и через 2 и 6 недель. Результаты оценивали через 10 недель у всех пациентов, начавших лечение по двум критериям: общей оценки врача (PGA) и индексу PASI. В группе инфликсимаба 5 мг/кг на лечение ответили (хороший и прекрасный эффект по оценке врача) 9 (82 %) из 11 больных, в группе плацебо — 2 (10 %) из 11 (различие 64 %, 95 % доверительный интервал 20–89, p = 0,0089). В группе инфликсимаба 10 мг/кг на лечение ответили 10 (91 %) из 11 больных (различие с группой плацебо 73 %, 95 % доверительный интервал 30–94, p = 0,0019). Другим критерием в этом исследовании была динамика индекса PASI. Клинически значимым считают его снижение на 75 %, поэтому важным критерием эффективности лечения является не только среднее снижение индекса, но и процент пациентов, у которых он уменьшился на 75 % и более. Снижение PASI на 75 % наблюдалось у 9 (82 %) и 8 (73 %) пациентов, получавших инфликсимаб в дозах 5 и 10 мг/кг, и лишь 2 (18 %) пациентов группы плацебо. Средний индекс PASI в трех группах снизился с 22,1, 26,6 и 20,3 до 3,8, 5,9 и 17,5 соответственно (p < 0,0003). Различие между двумя группами пациентов, получавших активное лечение, и группой плацебо достигало статистической значимости через 2 недели (p < 0,003), а медиана времени до достижения ответа составила 4 недели в обеих группах пациентов, получавших инфликсимаб. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, а переносимость инфликсимаба была хорошей.

В дальнейшем убедительные результаты, свидетельствующие о высокой эффективности инфликсимаба при псориазе, были получены в процессе международного, многоцентрового рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SPIRIT, результаты которого были представлены A. Gottlieb на 12 конгрессе Европейской Ассоциации дерматовенерологов (EADV, 2003). 249 пациентов были распределены на три группы: плацебо (n = 51), инфликсимаб 3 мг/кг (n = 99) и инфликсимаб 5 мг/кг (n = 99). В исследование включали пациентов старше 18 лет, страдающих бляшечным псориазом более 6 месяцев. Предшествующее системное лечение или ПУВА-терапия у них были неэффективны, индекс PASI превышал 12. Критерии исключения: активный или латентный туберкулез, серьезные инфекционные заболевания менее чем за 2 месяца до начала лечения, лимфопролиферативные заболевания и (или) злокачественные новообразования менее чем за 5 лет до начала терапии инфликсимабом.

Результаты оценивали каждые 2 недели в течение 26 недель у всех пациентов по тем же критериям, что и Chaudhari и соавт. (2001). Инфузии проводили исходно и через 2 и 6 недель. Установлено, что положительная динамика высыпаний на фоне введения первой дозы инфликсимаба наступает очень быстро — в течение первых двух недель. Индекс PASI быстро и статистически достоверно снижается на 75 % в течение первых 4 недель. Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг эффективнее, чем 3 мг/кг. Препарат хорошо переносится. Побочные эффекты аналогичны таковым при лечении ревматоидного артрита, болезни Крона и анкилозирующего спондилоартроза. Чаще всего регистрировались инфекции верхних дыхательных путей: 13,7 % в группе, получавшей плацебо, 16,3 % — инфликсимаб 3 мг/кг и 14,1 % — инфликсимаб 5 мг/кг, т. е. разница в частоте побочных эффектов была недостоверной. Авторы доказали, что лечение инфликсимабом улучшает качество жизни пациента с псориазом [4].

На 12 конгрессе EADV (2003) Ch. Antoni были доложены результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования IMPACT (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial). Эффективность инфликсимаба в дозе 5 мг/кг оценивали у 52 пациентов с активным псориазическим артритом. Препарат вводили исходно, через 2, 6 и 14 недель, далее — 1 раз в 8 недель в течение 102 недель (2 года). Продемонстрирована нормализация гистологической картины кожи на фоне лечения инфликсимабом, а также статистически достоверное улучшение суставного процесса по критериям ACR (Американского Колледжа Ревматологов), Clegg DO и соавт. и результатам магнитно-резонансной томографии. В отделении дерматологии ЦКБ Медицинского центра УД Президента РФ, которое является клинической базой кафедры кожных и венерических болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, инфликсимаб применяли в качестве монотерапии 23 пациентов с псориазом (8 женщин и 15 мужчин), рефрактерных к предшествующей терапии. Возраст пациентов — от 18 до 72 лет, длительность заболевания — от 12 до 43 лет. Большинство пациентов (17) страдали артропатическим, 6 — распространенным вульгарным псориазом. Предшествующая терапия у всех пациентов была неэффективна: традиционное «базисное» лечение — у всех, гемосорбция — 2, прерывистый-плазмаферез — 8, этретинат — 11, кортикостероидные гормоны внутрь — 3, ПУВА — 13, метотрексат — 7, циклоспорин — 8. Всем пациентам до начала лечения, до и после каждого введения инфликсимаба проводили общее клиническое обследование и контроль артериального давления. Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование иммунного статуса, ЭКГ выполняли до начала лечения, перед каждым последующим введением препарата и через 2 недели после окончания лечения. Индекс PASI определяли 1 раз в две недели на протяжении лечения и последующего наблюдения в течение полугода.

Инфликсимаб вводили в дозе 3,0 мг/кг внутривенно: исходно, через 2 и 6 недель. У всех пациентов уже после первой инфузии отмечался быстрый регресс высыпаний: на 3–5 сутки уменьшалось шелушение и экссудативные явления, исчезал венчик гиперемии вокруг папул и бляшек, на 8–10 сутки появлялся псевдоатрофический ободок Воронова, уменьшалась инфильтрация элементов. Динамика индекса PASI в целом была близка к таковой в исследовании SPIRIT. Переносимость инфликсимаба в целом была хорошей. Лишь у одного пациента во время каждой инфузии появлялась головная боль, самопроизвольно регрессировавшая и не связанная с изменением артериального давления [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин, В. В. Место и значение инфликсимаба в комплексной терапии псориаза и псориазического артрита / В. В. Бадюкин // Трудный пациент. — 2006. — № 10. — С. 13–14.
2. Вавилов, А. М. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом / А. М. Вавилов // Вестн. дерматол. и венерол. — 2005. — № 6. — С. 4–5.
3. Владимиров, В. В. Современные методы лечения псориаза / В. В. Владимиров // Дерматология «Consilium Medicum». — 2006. — № 5. — С. 23–26.
4. Курдина, М. И. Антицитокиновая терапия — новое направление в лечении псориаза / М. И. Курдина // Вест. дерматологии и венерологии. — 2005. — № 1. — С. 7–8.
5. Насонов, Е. Л. Фактор некроза опухолей-альфа — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Насонов // РМЖ. — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 18–22.
6. Самцов, А. В. Дерматовенерология: учебник для медицинских вузов. / А. В. Самцов // Этиология и патогенез псориаза. — СПб., 2008. — С. 209–210.