

Казімірко Н. К., Акімова О.Є., Завацький В.Ю., Поляков А.С., Татаренко Д.П.
Луганський державний медичний університет

ІМУНОЛОГІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ

Анотація

Під час вагітності і раннього післяпологового періоду змінюється як кількісний, так і якісний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові. Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитному стані навряд чи можливо. До моменту пологів дію всіх факторів, спрямованих на підтримання імунної толерантності до антигенів плода, різко зменшується, у зв'язку з чим пологи можна розглядати як своєрідну реакцію відторгнення.

Ключові слова: вагітність, імунітет, імунна відповідь, трофобласт, спермін.

Kazymirko N.K., Akimova E.S., Zavatskiy V.Y., Poliakov A.S., Tatarenko D.P.
Luhansk State Medical University

IMMUNOLOGY OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Summary

During pregnancy and early postnatal period changes, both quantitative and qualitative composition of immunocompetent cells of peripheral blood. But to talk about the pregnancy as immunodeficient condition is hardly possible. At the time of delivery the effect of all the factors aimed at maintaining the immune tolerance to the antigens of the fetus, sharply decreases, in connection with than childbirth can be interpreted as a rejection reaction.

Keywords: pregnancy, immunity, immune response, trophoblast, sperminae.

УДК 616.72-002.77.-053.7

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛЕФЛУНОМІДУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Трефаненко І.В., Ткач Є.П.
Буковинський державний медичний університет

У даній роботі розглянуті питання застосування препарату лефлуномід при ревматоїдному артриті різного ступеню активності. Зазначається швидкий розвиток ефекту лефлуноміда з достовірним зниженням показників суглобового синдрому і лабораторних параметрів активності запалення через 1 місяць лікування. Ефект лікування наростає протягом 4–5 місяців.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, суглобовий синдром, Т-клітини, поза суглобові прояви, ранкова скутість.

Дослідження патогенезу запального процесу при ревматоїдному артриті (РА) протягом останніх 20 років дозволяють вважати, що Т-клітини грають ключову роль як і розвитку, і у подальшому прогресуванні захворювання [1, с. 29]. Цей погляд на патогенез РА направив зусилля науковців до створення ліків, здатних регулювати проліферацію активованих Т-клітин. Таким новим засобом базисної терапії є лефлуномід (Арава) (виробництва фармацевтичної компанії Aventis, Німеччина), створений спеціально на лікування РА. Лефлуномід пригнічує синтез піримідина de novo, інгібуючи фермент дегідрооротатдегідрогеназу, необхідну для синтезу уридинмонофосфата. Зниження синтезу піримідинових нуклеотидів призводить до гальмування проліферації активованих Т-кліток в фазі G1 клітинного циклу [3, с. 1043] і зміну Т-клітинної аутоімунної відповіді; пригнічується синтез протизапальних цитокінів (інтерферону і ФНО- α), зменшується Т-залежний синтез антитіл В-клітинами [4, с. 636]. Під впливом лефлуноміда відбувається пригнічення чинника транскрипції NF- κ [5, с. 2097] (чинник, необхідний для активації генів, які кодують синтез протизапальних медіаторів), пригнічення ЦОГ-2 [6, с. 120], синтезу молекул адгезії [7, с. 22], підвищення продукції цитокину TGF [8, с. 3079], блокуючого проліферацію

Т- і В-лімфоцитів. Отже, пригнічуючи синтез Т-лімфоцитів, лефлуномід впливає на продукцію антитіл й низки цитокінів, і процеси клітинної адгезії.

Клінічна ефективність лефлуноміда щодо РА підтвержені багатьма мультицентровими рандомізованими контрольованими випробуваннями, що порівнюють лефлуномід з плацебо, метотрексатом і сульфасалазином [9, с. 30].

За хімічною структурою лефлуномід – низькомолекулярне похідне ізоксазола. У шлунково-кишковому тракті й у плазмі лефлуномід швидко перетворюється на активний метаболіт малонітриламід, який 99,38% зв'язується із білками плазми. Період напіввиведення препарату становить від 14 до 18 днів. Виводиться лефлуномід через нирки й шлунково-кишковий тракт на рівних співвідношеннях [10, с. 1139]. Побічні ефекти під час лікування лефлуномідом спостерігаються в 5% пацієнтів і носять переважно легкий чи помірний характер [10, с. 1137]. За сучасними даними, використання лефлуноміда не узгоджується з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень [13, с. 383]. У вересні 1998 р. лефлуномід було ухвалено Міністерством харчової та лікарської промисловості США для використання при РА; відтоді у світі налічується понад 200000 пацієнтів, які приймають препарат для лікування РА [14, с. 32].

Метою нашого дослідження було вдосконалення існуючих схем лікування із включенням сучасних препаратів, а саме лефлуноміда

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 50 хворих на ревматоїдний артрит. Ця група хворих була представлена переважно жінками (46 хворих); переважали пацієнти серопозитивні по ревматоїдному чиннику (РФ) – (42 пацієнти); середній вік становив $54,5 \pm 12,4$ року; у 30% хворих тривалість РА на момент призначення лефлуноміда була менш 3-х років, у 46% – 4-10 років і в 24% – понад десять років. У 70% хворих реєструвалася III–IV рентгенологічні стадії. За винятком 2 хворих активність РА була II–III ступеня, а за критеріями Європейської антиревматичної ліги за допомогою індексу активності хвороби (Disease activity score – DAS) всі хворі були із помірної і високої активністю РА. Позасуглобові прояви до початку терапії були в 35 хворих (70%).

Препарат призначався за стандартною схемою: перші 3 дні по 100 мг/добу, далі по 20 мг/добу. Доза тимчасово зменшувалася в деяких хворих до 10 мг/добу у разі реакцій непереносимості. Ефективність лефлуноміда оцінювалася щодо впливу на показники активності і прогресування РА. Оцінювалися виразність суглобового синдрому (кількість хворобливих і уражених суглобів, інтенсивність болю і загальний стан здоров'я за візуальною аналоговою шкалою, індекс Ritchie), тривалість ранкової скутості, функціональний стан хворих (тест Lee, опитувальник стану здоров'я – HAQ), рентгенологічне прогресування оцінювалося за модифікованим методом Шарпа [20, с.20] з підрахунком кількості ерозій в китицях і стопах і рівня звуження суглобної щілини; з метою оцінки темпу прогресування деструкції і звуження суглобових щілин використовували коефіцієнт прогресування (Кпр.). Наявність та динаміка позасуглобових проявів оцінювали клінічно за допомогою рентгенологічних і ультразвукових методів. Лабораторно оцінювали ШЗЕ, СРБ, і навіть біохімічні, клінічні показники крові й аналізи сечі.

Клініко-лабораторний ефект лефлуноміда розвинулася в 47 з 50-ти хворих (94%). Все оцінювані параметри суглобового синдрому з високим рівнем достовірності зменшувалися через 6 і ще більшою мірою – через 12 місяців лікування ($p < 0,001$). Оцінюючи виразність зменшення оцінюваних параметрів ми маємо дуже великий відсоток поліпшення протягом 6 місяців – від 62% до 71%; через 12 місяців лікування лефлуномідом виразність позитивної дії на параметри суглобового синдрому зросла і становить від 64% до 96% поліпшення проти вихідного рівня. За сучасними критеріям, 50% поліпшення відповідає доброму ефекту терапії, а 70% поліпшення – дуже доброму ефекту [15, с. 729]. У більшості пацієнтів ефект починав виявлятися через 1 місяць лікування. За місяць лікування виразність суглобового синдрому зменщується на 20-25%, а концентрація СРБ знижується практично вдвічі – з 2,8 мг% до 1,5 мг% загалом на групу, досягаючи нормального рівня у 24-х хворих. Слід зазначити, що СРБ, на думку багатьох авторів й за нашими даним [21, с. 35], набагато краще корелює з активністю запального процесу при РА, ніж ШЗЕ. У цьому дослідженні достовірність зменшення СРБ у перші 6 місяців лікування відповідає достовірності й виразності зменшення основних проявів суглобового синдрому, тоді і рівень ШЗЕ мало змінювався, становлячи відповідно $35,26 \pm 12,93$ і $31,75 \pm 14,61$ мм/год до початку терапії, і через 6 місяців лікування. Достовірне зниження ШЗЕ до $27,5 \pm 16,47$ мм/год ($p < 0,01$) виявилось лише через 12 місяців лікування лефлуномідом

Оцінюючи динаміку індексу активності хвороби (DAS) в різній його модифікації [16, с. 135], [17, с. 28], [18, с. 34] – DAS 3, DAS 4, DAS 28, виявили, що лефлуномід і через 6, і через 12 місяців достовірно знижував активність захворювання, причому виразність зменшення DAS відповідала доброму ефекту терапії (за критеріями EULAR зменшення індексу активності на 1,2 бала і більше відповідає доброму ефекту терапії). Отже через 6 місяців лікування лефлуномідом клініко-лабораторна ремісія настала у 15% хворих, а ще через 12 місяців лікування – у 1/4 хворих

Крім протизапального ефекту, лефлуномід має і вплив до рівень РФ, зменшує виразність позасуглобових проявів РА і уповільнює темпи прогресування деструктивних процесів у невеликих суглобах. До призначення лефлуноміда титри РФ 1:320 відзначалися у 21 хворого, за місяць терапії – у 13 хворих, через 4 місяці – у 6 хворих, а при тривалості лікування 6 й більше місяців у нашій групі пацієнтів реєструвалися лише низькі титри РФ (8 хворих) або його відсутність сироватці крові. Середній показник логарифма титру сироваткового РФ знизився з 5,12 до 4,1–4,2 через 6 та 12 місяців лікування ($p < 0,001$). Слід зазначити, що такого швидкого зменшення концентрації РФ в сироватці крові і лікування іншими препаратами нами не відмічалось. Позасуглобові прояви РА зменшувалися чи купувалися в усіх хворих. Ревматоїдні вузлики були у 7 хворих до початку лікування лефлуномідом, через 6 місяців вони зникли у 4-х хворих, а й у 3-х зменшилися у розмірах. Кількість хворих на анемію (Hb < 110 г/л), що з хронічними запаленнями, протягом року терапії зменшилося з 20-ти до 4-х. Відзначалися явна позитивна динаміка в проявах васкуліту: пальмарна еритема, шкірний васкуліт мінімізувався у половині хворих, а виразки гомілок – в усіх хворих протягом 4-х місяців лікування. За рік лікування лефлуномідом лімфоаденопатія зберігалася у 2 з 23-х хворих. Єдиний позасуглобовий прояв, яким лефлуномід у нашому дослідженні не надавав позитивної дії, це вторинний синдром Шегрена.

Оцінка динаміки ерозивного артриту в суглобах китиць і стоп проводилася нами методом Шарпа з модифікацією [20, с. 23]. У кожного хворого підраховувалися число ерозій до початку терапії, і кожні 6 місяців при застосуванні лефлуноміда. У хворих з добрим ефектом терапії зазначалося зменшення кількості ерозій – за перші 6 місяців лікування $1,73 \pm 1,79$ і поза другі 6 місяців – $0,6 \pm 1,7$. Через 6 місяців лікування лефлуномідом у 32% хворих не зазначалося збільшення кількості ерозій в суглобах китиць і стоп, через 12 місяців – у 41% хворих. Через 18 місяців відсутність природу ерозій зазначалося в усіх хворих з відмінним ефектом і в 1 хворий із гарним ефектом терапії (в 62% пацієнтів).

При індивідуальному аналізі ефективності лефлуноміда у хворих на РА ми маємо ряд цікавих даних. Найбільш повільно ефект лефлуноміда з'являвся в хворих з давністю РА понад десять років: за перші 6 місяців ступінь зменшення в багатьох хворих більшості параметрів активності коливалась від 20 до 30%, на відміну від хворих з тривалістю хвороби до 3-х років, які мають ступінь поліпшення тих самих параметрів 60-75%. Відповідно лефлуномід був дещо менш ефективний у хворих з III–IV стадіями хвороби (тобто за наявності остеолізів та анкілозів у невеликих суглобах китиць і стоп). Найбільш виражений ефект до першого півріччя у хворих із помірною активністю (понад 70 % поліпшення), а за високої активності виразність поліпшення ста-

новила 53%-64% від вихідного рівня. До року терапії лефлунамідом максимальний ефект відзначався за високої ступеня активності РА. Лефлуномід був приблизно однаковою мірою ефективним у хворих з наявністю чи відсутністю РФ.

Слід зазначити добру переносимість лефлуномида. Здебільшого реакції непереносимості виникали у перші місяці лікування, були важкі і призводили до остаточної скасування препарату. Найбільш частими були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шкірна алопеція, за 1,5 року зазначено 37 інфекційних захворювань (фіксувалися всі випадки ГРВІ та інших інфекцій). Реакції непереносимості із боку ШКТ відзначалися у 24 хворих. Вони були представлені діареєю (у 6 хворих) зі скасуванням щодо одного разу (рецидивуюча діарея протягом 3-х місяців, попри зменшення добової дози лефлунамида до 10 мг), нудотою, метеоризмом, гастралгіями. Всі ці симптоми були важкими, часом була потрібна короточасна відміна препарату чи зниження добової дози до 10 мг на 7-10 днів, надалі повернення до дози 20 мг/добу дозволяло продовжити лікування. На етапах лікування відзначалася підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, -глутамілтранспептидази в багатьох хворих (набагато вище норми), збільшення концентрації даних показників більш ніж 1,5 рази вище норми відзначено в 5 хворих, що стало приводом припинення лікування лефлунамідом. Реакції із боку шкіри (26 хворих) виявлялися переважно сверблячкою у 22 хворих у поєднанні з слабкої еритематозно-папульозною висипкою. У разі ми призначали антигістамінні препарати, за її неефективності тимчасово зменшували дозу до 10 мг/добу чи робили перерви при лікуванні Нестійка лейкопенія (<3,5 x 10⁹) відзначена у 5 хворих, що не стало приводом для тривалої перерви при лікуванні (зазвичай робилась перерва до контрольного аналізу периферичної

крові через 1-2 тижня). Гриппоподібний синдром (flu-синдром), що проявлявся появою періодів нездування, трясавицею, субфебрилітетом, міалгіями і посиленням болів у суглобах, пов'язані з прийомом препарату, розвивався в 3-х випадках і проходив після тимчасового короточасної перерви при лікуванні. За 18 місяців лікування лефлунамідом зареєстровано 29 випадків ГРВІ, які мали незатяжний перебіг, не відрізнялися від респіраторних захворювань у анамнезі. В усіх випадках появи симптомів інфекції лікування цитостатиком переривалося, проводилася антибактеріальна терапія. Після купірування інфекційного захворювання прийом лефлунамида поновлювався.

Висновки.

1. Лефлуномід ефективний у 94% хворих.
2. Зазначається швидкий розвиток ефекту лефлуномида з достовірним зниженням показників суглобового синдрому і лабораторних параметрів активності запалення через 1 місяць лікування, далі ефект лікування наростає протягом 4-5 місяців.
3. Найбільш швидко ефект лефлунамида розвивається у хворих із помірною активністю, з невеликою тривалістю РА (до 3-х років), за відсутності остеолізів і анкілозів у суглобах.
4. Лефлунамід демонструє не тільки базисну активність, достовірно зменшуючи титр РФ, позасуглобові прояви РА (зокрема, васкуліту), достовірно уповільнюючи темп рентгенологічного прогресування, а й у більшості хворих з добрим та відмінним ефектом – зупиняючи деструктивний процес.
5. Лефлунамід добре переноситься хворими, відміна препарату протягом 1,5 років відмічалась у 10% хворих.
6. На етапах лікування при розвитку небажаних реакцій можливе тимчасове зниження дози препарату, перерви при лікуванні, що не віддзеркалюється в загальній ефективності терапії.

Список літератури:

1. David E.Yocum. «T-cells and therapeutic targets in rheumatoid arthritis (RA)». Sem. in Arthritis and Rheum., 1999; 1:27-35.
2. F З Brredveld, J-M Dayer «Leflunomide: mode of action in the treatment of RA». Ann. Rheum. Dis., 2000; 59:841-849.
3. Chervinski HM, Coln Rg, Cheung P, et al. «The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis». J Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 275:1043-9.
4. Siemasko KF, Chong ASF, Williams JW et al. «Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide». Transplantation 1996; 61:635-42.
5. Manna SK, Aggarwal BB. «Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kb activation and gene expression». J. Immunol., 1999,162,2095-2102.
6. Hamilton L, Voinovic I, Bakhle Y., et al. The anti-inflammatory drug leflunomide inhibits in vitro and in vivo the activity of COX-2 more potently than the induction of COX-1 or iNOS». Br.J.Rheumatol., 1997, 120, 49
7. Kraan M.C., Reece R.G., Barg F.C., et al. «Expression of ICAM-1 and MMP-12 in rheumatoid synovial tissue after treatment with leflunomide or methotrexate». Ann.Scient. Meet. Amer. Coll. Rheumatol., 1999, Boston.
8. Cao W, Kao P, Aoki Y, et al. A novel mechanism of action of the immunomodulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine, TGF-β1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2». Transplant. Proc., 1996, 28, 3079-3080.
9. M. Osiri, B. Shea, V. Robinson et al. «Leflunomide for the treatment of RA: a systematic review and methanalysis». J. of Rheum, 2003:30:6.
10. A. Prakash and B. Jarvis. «Leflunomide – a review of its use in active RA». Drugs 1999; 58:1137-1164.
11. Д.В. Решетняк, О.Л. Насонов. Нові напрями лікування РА: механізми дії і клінічна ефективність лефлуномида. Научно-практическая ревматология, 616.72-002.77-08.
12. Cohen P.S, Weaver A, Schiff M, Strand V. «Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate». Arthr. rheum. 1999; 42: Abstract.
13. Sciff MN, Strand V, Oed З, Loew-Fridirrich I. «Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of RA». Drugs today. 2000; 36:383-394.
14. American College of rheumatology, E. Matteson, J. J. Cush. «Reports of leflunomide hepatotoxicity in patients with RA». 2001.
15. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. «The American College of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for RA clinical trials». Arthritis Rheum 1993; 36:729-40.
16. Van der Heijde D.M.F.M, van't Hof M.A, van Riel P.L.C.M, et al. «Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in RA». Ann Rheum Dis. 1992; 51:177-181.
17. Smolen J.S, Breedveld F.C, Eberl G, et al. «Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of

- RA activity». *Arthr. Rheum.* 1995; 38:38-43.
18. Prevo M.L.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. «Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts». *Arthr. Rheum.* 1995; 38:44-48.
19. Van Gestel AM, Prevo M.L.L., van't Hof MA et al. «Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for RA». *Arthr. Rheum.* 1996; 39:34-40.
20. Крель А.А., Болотин С.В., Канівська М.З., Ращупкина З.П., Чичасова Н.В. «Объективизация проявів РА, характеризуючих його еволюцію. I. Метод кількісної оцінки виразності ревматоїдного артриту і темпів його прогресування в суглобах пензлів і стоп». *Зап. ревматизму* 1981; 3:11-15.
21. Насонов О.Л., Чичасова Н.В., Баранов А.А. і співавт. «Клиническое значения С-реактивного білка при РА (огляд літератури та власні дані)». *Клин. Мед.* 1997; 6:34-36.

Каушанская Е.В., Каневская Л.В., Трефаненко И.В., Ткач Е.П.
Буковинский государственный медицинский университет

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛЕФЛУНОМИДА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аннотация

В данной работе рассмотрены вопросы использования препарата лефлуномид в лечении ревматоидного артрита разной степени активности. Определен быстрый эффект действия лефлуномида с достоверным снижением показателей суставного синдрома и лабораторных показателей активности воспаления через 1 месяц лечения. Эффект лечения нарастает на протяжении 4-5 месяцев.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, суставной синдром, Т-клетки, внесуставные проявления, утренняя скованность.

Kaushanska O.V., Kanevska L.V., Trefanenko I.V., Tkach E.P.
Bucovinian Medical State University

EXPERIENCE OF APPLICATION OF PREPARATION OF LEFLUNOMIDE FOR PATIENTS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary

In this work we studied the questions of the use of preparation of Leflunomide are considered in treatment of rheumatoid arthritis in different degree of activity. The rapid effect of action of Leflunomide is certain with the reliable decline of indexes of arthritis syndrome and laboratory indexes of activity of inflammation in 1 month of treatment. The effect of treatment grows during 4-5 months.

Keywords: rheumatoid arthritis, arthritis syndrome, T-cells, extraarticular displays, morning constraint.

УДК 616.831.38-073.756.8:004

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МЕТОД КТ-ЦИСТЕРНОФИСТУЛОГРАФИИ В ЛЕЧЕНИИ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ

Коровка С.Я.

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Военный И.В., Гриценко О.О., Коровка С.С.

КЛПУ Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

Военная В.Л.

ККЛПУ Донецкий областной противоопухолевый центр

Назальная ликворея является грозным заболеванием, которое трудно поддается консервативному лечению. Интракраниальные оперативные вмешательства являются сложными и трудоемкими, показания к ним должны основываться на четкой доказательной базе. КТ-цистернафистулография является методом выбора, дающий хирургу возможность верификации заболевания, возможность выбора хирургического метода оперативного вмешательства.

Ключевые слова: ликворея, КТ-цистернафистулография, ликворный свищ.

Актуальность темы. Ликворея – истечение спинномозговой жидкости из полости черепа через дефект в твердой мозговой оболочке. Малая прочность решетчатой пластинки, тесное соприкосновение арахноидальной оболочки и кости с перфорацией ее обонятельными волокнами делают эту область наиболее подверженной возникновению ликворных фистул [2, 4, 5]. Переломы, проходящие

через лобную, клиновидную пазухи или клетки решетчатой кости, являются наиболее частой причиной возникновения дуральной фистулы и источником ринореи. Возможна также назальная ликворея через отверстия решетчатой кости при отсутствии костных повреждений из-за травматического отрыва волокон обонятельного нерва, так же обусловленная повреждением костей передней черепной ямки