

## **Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей с иммуно-воспалительными заболеваниями.**

Величко Т.В., Лебедев В.В., \*Катаргина Л.А., \*Слепова О.С.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

МНИИГБ им. Гельмгольца Роспотребнадзора

Среди большой группы иммуно-воспалительных заболеваний эндогенные увеиты являются широко распространенной патологией сосудистой оболочки глаза у взрослых и детей. Увеиты в детском возрасте отличаются особой тяжестью течения, имеют хронический рецидивирующий характер и формируют большое количество осложнений [1]. В настоящее время основными средствами патогенетической терапии хронических эндогенных увеитов являются кортикостероиды [2, 3].

Следует отметить, что глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективным средством лечения большинства хронических воспалительных заболеваний. ГКС оказывают влияние на все фазы воспаления, независимо от его природы [4]. Их лечебное действие вызвано мощным противовоспалительным эффектом, который связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию провоспалительных цитокинов и их взаимодействие с клетками-мишенями [4]. Однако, терапевтическая эффективность стероидов при лечении хронических увеитов составляет не более 50 % и обеспечивает только частичную ремиссию [3].

Пациенты с хроническими иммуно-воспалительными заболеваниями получают стероидные препараты в течение длительного времени (годы), а иногда пожизненно. В процессе длительной стероидной терапии у значительной части больных формируется атипичная реакция на вводимые ГКС. В клинической практике можно выделить три основные формы атипичной реакции на стероидную терапию — низкая чувствительность, стероидная резистентность, стероидная зависимость.

**Низкая чувствительность** к стероидной терапии проявляется в отсутствии выраженного терапевтического действия, что требует **увеличения дозы** кортикостероидных препаратов. Однако, с повышением дозировки возрастает и выраженность побочных эффектов. Увеличение дозировки стероидных препаратов лишь на короткое время обеспечивает повышение противовоспалительного и терапевтического действия. В дальнейшем формируется стероидная **резистентность** к проводимой терапии.

Известным способом повышения терапевтической эффективности проводимой терапии является совместное применение стероидных и цитостатических препаратов у

больных системными аутоиммунными заболеваниями [5, 6]. Однако, такая комплексная терапия вызывает усиление имеющихся побочных эффектов вплоть до развития токсических кризов.

Кроме возникновения резистентности в процессе длительной терапии кортикостероидными препаратами в клинической практике встречаются **стероидорезистентные формы** заболевания. Нередки случаи формирования у пациентов стероидной зависимости, когда рецидив заболевания возникает в ближайшие 2-3 недели после успешно проведенного курса терапии и последующей отмены кортикостероидных препаратов.

В настоящее время не существует лекарственных препаратов, способных преодолевать атипичные реакции на стероидную терапию.

**Целью** исследования явилась разработка метода лекарственной терапии, позволяющего преодолевать атипичные реакции на стероидную терапию у детей с иммуновоспалительными заболеваниями.

**Материалы и методы.** Клинические исследования проведены у 40 пациентов (дети 3-15 лет) с хроническими эндогенными увеитами различной этиологии (табл.1) и локализации (табл.2). Срок заболевания от 1 года до 9 лет. Все пациенты длительно получали традиционную противовоспалительную терапию: стероидные препараты местно в инстилляциях и парабульбарно – 40 детей, системно (внутри в таблетках) - 12 детей, в сочетании с циклоспорином – 6 детей. По эффективности проводимой терапии все пациенты были разделены на следующие **клинико-терапевтические группы**.

**Низкая чувствительность** к проводимой стероидной терапии – отсутствие выраженного терапевтического действия, требующее повышение дозы лекарственного препарата, отмечена у 20 пациентов. В данной группе больных применение стандартной дозы дексаметазона (0,5 мл парабульбарно в сочетании с трехкратными инстилляциями в конъюнктивальную полость) не оказывало ожидаемого противовоспалительного эффекта и практически не меняло клиническую картину увеита.

**Резистентность** к кортикостероидной терапии - реакция организма при которой увеличение дозы лекарственного вещества не вызывает достижение адекватного терапевтического действия - выявлена у 11 пациентов. Учитывая длительное и тяжелое течение увеита с развитием осложнений у пациентов данной группы местная стероидная терапия была усилена системной терапией (преднизолоном – у 5 больных, циклоспорином – у 6 больных). Однако, даже при увеличении дозы лекарственных препаратов, не удалось достигнуть противовоспалительного эффекта и получить ремиссию заболевания. У 7 детей данной группы клинически отмечался вялотекущий увеит с постепенным

прогрессированием осложнений. У 4 детей с ревматоидными увеитами клинически отмечали обострение суставного и увеального процесса, несмотря на сочетанную терапию (дексаметазон+метатрексат, дексаметазон+циклоспорин).

У 9 пациентов отмечено формирование лекарственной зависимости. **Лекарственная зависимость** – возникновение рецидива заболевания после успешно проведенного курса терапии при снижении дозы кортикостероидных препаратов, так называемый «синдром отмены». Пациенты данной группы характеризовались хорошей чувствительностью к проводимой стероидной терапии. Применение стандартных схем терапии (дексаметазон 0,5 мл парабульбарно 1 раз в сутки в течение 10 дней в сочетании с трехкратными инстилляциями 0,1% раствора дексаметазона) обеспечивали хороший противовоспалительный эффект. Однако, неоднократные попытки отмены дексаметазона с медленным снижением дозы в течение 3-4 недель заканчивались развитием нового обострения увеита в ближайшие сроки после отмены препарата (от 2 нед. до 1 мес.).

У 10 детей диагностирована **непереносимость** кортикостероидных препаратов. В данной группе пациентов применение стандартных дозировок и схем терапии приводило к развитию местных и/или системных побочных эффектов (табл.3). Снижение разовой дозы или кратности введения стероидных препаратов не обеспечивало необходимого противовоспалительного эффекта.

С целью коррекции атипичной реакции на кортикостероидные препараты нами был предложен принцип регуляторной патогенетической терапии, основанный на экспериментальных данных о восстановлении под действием регуляторных пептидов чувствительности лейкоцитарных клеток к дексаметазону [7]. В качестве регуляторного пептида нами был использован гексапептид имунофан. Препарат обладает выраженным регуляторным действием на клетки иммунной [8] и окислительно-антиокислительной системы [9], а также регулирует активность АТФ-зависимых транспортных систем [10].

**Терапевтическая тактика.** Имунофан (0,005% раствор для инъекций) назначали курсами в дозе 0,5-5 мкг/кг массы тела, ежедневно или через день в течение 10-20 дней. Способ введения и схема терапии варьировали и определялись клинической формой увеита и чувствительностью к проводимой терапии (клинико-терапевтической группой).

При поражении передних отделов глаза (кератиты, кератоувеиты) Имунофан вводили субконъюнктивально по 0,5 мл 1 раз в сутки ежедневно, курс лечения 7-10 инъекций. При недостаточно выраженной положительной динамике и имеющейся резистентности к стероидной терапии местное введение Имунофана сочетали с внутримышечным введением препарата (по 1,0 мл ежедневно). При поражении преимущественно задних отделов глаза (периферические, задние увеиты,

ретиноваскулиты) и генерализованных увеитах Имунофан вводили парабульбарно по 0,5-1,0 мл в сочетании с внутримышечным введением данного препарата, 1 раз в сутки, ежедневно, курс лечения 15-20 инъекций.

У больных со стероидной зависимостью отмену стероидного препарата проводили в более длительный срок - в течение 2-3 недель на фоне действия имунофана. Регуляторный пептид вводили внутримышечно по 1,0 мл ежедневно в течение 5 дней, далее через день, всего 10 инъекций.

Эффективность терапии оценивали по клинико-иммунологическим показателям, в том числе по динамике количества аутоантител, ЦИК, СОЭ и по улучшению клинического течения заболевания. Повторные курсы проводили по результатам динамики клинических и иммунологических показателей через 1-3-6 месяцев.

Исследования, проведенные у больных с хроническими увеитами, длительно получающих стероидную терапию показали, что назначение регуляторного пептида «Имунофан» позволяет добиться ремиссии воспалительного процесса у 38 % больных, резистентных к стероидной терапии, уже после первого курса применения. Положительная клиническая динамика наблюдается у большинства больных на 4-6 сутки от начала терапии. Клинически отмечается исчезновение преципитатов, уменьшение клеточной взвеси и частичное рассасывание помутнений в стекловидном теле, уменьшение экссудативных реакций, рубцевание хориоретинальных очагов. После проведенного лечения отмечается улучшение большинства иммунологических показателей: снижение СОЭ, количества ЦИК, концентрации провоспалительных медиаторов, снижение аутосенсibilизации к антигенам роговицы, хрусталика и сетчатки; исчезновение показателей вирусной репликации.

При систематическом применении Имунофана курсами в течение года эффективность противорецидивной терапии возрастает, что позволяет достигнуть стабилизации увеального процесса – в 15% случаев, стойкой ремиссии – в 75% случаев.

Следует также подчеркнуть, что применение регуляторного пептида имунофана позволяет не только добиться стабилизации воспалительного процесса у ревматологических больных, получающих системную терапию, но и снизить дозу получаемых стероидных препаратов.

Включение в схему лечения регуляторного пептида «Имунофан» позволяет повысить эффективность терапии у больных с хроническими увеитами, добиться стойкой ремиссии заболевания и избежать синдрома отмены глюкокортикоидов.

Полученные клинические данные позволяют рассматривать «Имунофан» как эффективное средство для преодоления стероидной резистентности у больных, получающих глюкокортикоидные препараты [11].

### **Клинический пример.**

Больной З., 8 лет. Клинический диагноз: хронический ювенильный олигоартрит. Двусторонний хронический вялотекущий иридоциклит, осложненное течение. Осложненная катаракта OD<OS, лентовидная дистрофия роговицы OD<OS.

Наблюдается в НИИ ревматологии РАМН и МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Базовая терапия в течение последних 2ух лет сочетает три группы препаратов (НПВП, стероиды и цитостатик): вольтарен 25 мг×3 раза/день; метатрексат 1 табл.×3 раза/нед.; кенолог или дипроспан внутрисуставное введение 1раз в неделю. Местно: дексаметазон 0,1 % и наклоф 3 раза/день инстилляции. Однако, несмотря на проводимую терапию отмечаются непрерывные в течение полугода обострения суставного синдрома и увеита.

Клинически диагностирована резистентность к проводимой терапии: дальнейшее прогрессирование заболевания - суставной болевой синдром (поражение коленных и тазобедренных суставов), появление ночных болей, формирование сгибательных контрактур. Увеит носит непрерывно рецидивирующий характер. Из-за развития и прогрессирования поствоспалительных осложнений (дистрофия роговицы, катаракта) резко снижена острота зрения слева 0,01; справа 0,7. Кроме того, применение базовой терапии сопровождается явлениями интоксикации: субфебрилитет, снижение веса, анемия.

При иммунологическом обследовании выявляется увеличение суммарного IgG (2300 мг%), СОЭ до 40, усиление аутосенсibilизации (титр антител к тканям роговицы, хрусталику, S-антигену сетчатки 1:512) и сенсibilизации к вирусу простого герпеса (до 8-10% в реакции бласттрансформации лейкоцитов при норме до 2,5 %).

При поступлении в отделение патологии глаз у детей МНИИ ГБ им. Гельмгольца базовая терапия была усилена местными парабульбарными инъекциями дексаметазона 0,3 мл с дициноном 0,3 мл ежедневно. Учитывая отсутствие положительной динамики в течение недели, для купирования явления острого воспаления и повышения чувствительности к проводимой комплексной терапии принято решение добавить в схему лечения регуляторный пептид Имунофан, обладающий противовоспалительным и иммунорегуляторным действием.

Лекарственное средство вводили один раз в сутки в течение 2 недель, чередуя внутримышечный и парабульбарный способы введения препарата.

После завершения курса комплексной терапии отмечено исчезновение суставного болевого синдрома, улучшение подвижности в коленных и тазобедренных суставах, нормализация ревмопроб и СОЭ (5 мм), исчезли симптомы интоксикации. Со стороны органа зрения отмечено купирование явлений воспаления со стороны сосудистой оболочки, повышение остроты зрения справа до 0,9; слева до 0,02.

При иммунологическом обследовании после проведенной комплексной терапии с использованием Имунофана отмечается нормализация уровня сывороточных иммуноглобулинов, уменьшение титра антител к аутоантигенам глаза до 1:128 и значительное снижение сенсibilизации к вирусу простого герпеса (до 4% в РБТЛ).

Побочных реакций при проведении комплексной терапии не отмечено. Последующее наблюдение продемонстрировало наступление ремиссии, как со стороны суставов, так и со стороны органа зрения сроком более 8 месяцев. Проведение последующих противорецидивных курсов комплексной терапии Имунофаном позволило добиться более благоприятного течения заболевания: вместо непрерывно рецидивирующего течения — с редкими рецидивами (2-3 раза в год).

### **Резюме**

В статье рассмотрены различные клинические варианты атипической реакции на стероидную терапию у больных с хроническими иммуно-воспалительными заболеваниями. Предложен способ фармакологической коррекции данных нарушений, основанный на регуляторном характере действия препарата «Имунофан» на клетки иммунной и окислительно-антиокислительной системы. Применение регуляторного пептида «Имунофан» позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии у больных, резистентных к кортикостероидам, добиться ремиссии и улучшить прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** иммуно-воспалительные заболевания, Имунофан, кортикостероиды, регуляторные пептиды, стероидная резистентность, увеиты.

### **Литература:**

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. – М., Медицина, 2000. – 320 с.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. – М., 2004. – 99 с.

3. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases // J. Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114, № 8. – p. 1000-1001.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Харьков, «Торсинг», 30 издание. – 1998. – т.2. – стр. 28-30.
5. Kotter I., Duck H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease // Ger. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 5, № 2. – p. 92-97.
6. Nussenblatt R. et al. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease // Am. J. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 96. – p. 275-282.
7. Шмарина Г.В. Механизмы фармакологической регуляции процессов активации и гибели лимфоцитов периферической крови // Автореф. дисс. ... канд. – М., 1996. – 22 с.
8. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // Леч. Врач — 2000. - № 5-6 . - с. 28-29.
9. Величко Т.В. Применение имунофана в комплексной терапии эндогенных увеитов у детей // Дисс. ... канд. мед. наук – М. 2005. – 154 стр.
10. Новиков С.А. Гидрофильные гексапептиды — новый класс регуляторов АТФ-зависимых транспортных белков множественной лекарственной устойчивости // Дисс. ... канд. мед. наук – М. 2008.
11. Средство преодоления стероидной резистентности // Патент на изобретение № 2404792. - Москва, 2008.

Справка об авторах:

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора:

1. Величко Т.В., старший научный сотрудник, канд. мед. наук, тел. 8(916)140-10-96
2. Лебедев В.В., заведующий лабораторией, докт. мед. наук, профессор

ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России:

3. Катаргина Л.А., главный научный сотрудник, докт. мед. наук, профессор
4. Слепова О.С., главный научный сотрудник, доктор мед. наук, профессор

