

УДК: 615.361.45

## НАБЛЮДАЕТСЯ ЛИ РЕНЕССАНС КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ?

*Х.Михельс*

Детская ревматологическая клиника, Некаргемюнд, Германия.

### **Введение.**

Глюкокортикостероидную терапию (ГКС) можно сравнить с розой. Как и роза, так и ГКС имеют два совершенно противоположных свойства. С одной стороны, роза прекрасна, а с другой, ее шипы могут причинить боль. Так и ГКС способны помочь при различных патологических состояниях, таких как миозит, увеит или артрит, но они же могут вызывать серьезные осложнения.

Согласно литературным данным, после первоначального энтузиазма, связанного с применением ГКС при ревматоидном артрите у взрослых и ювенильном хроническом артрите (ЮХА), наступил период более сдержанного к ним отношения, т.к. врачи в первые годы использования ГКС, ориентируясь в основном на положительные результаты лечения, недооценивали роль побочных реакций, которые были нередкими. Поэтому на протяжении последних десятилетий превалировала тактика ограниченного применения ГКС при ЮРА. В настоящее время указанная тактика вновь стала меняться. Уместно обсуждать тезис: "Наблюдается ли ренессанс кортикостероидной терапии?"

Ответить на этот вопрос помогает рассмотрение ряда существенных положений: механизм действия ГКС, показания, способ применения, препараты, дозировка, время назначения, побочные реакции.

### **Механизм действия.**

ГКС являются самыми мощными противовоспалительными агентами. Почти все стороны положительного действия ГКС, проявляющиеся во время длительной терапии, обусловлены геномными эффектами. ГКС связываются с внутриклеточными рецепторами, которые присутствуют в цитоплазме почти всех типов клеток в ассоциации с белками теплового шока и рядом других белков. С другой стороны, ГКС оказывают и негеномные эффекты, которые проявляются при введении высоких концентраций этих препаратов (пульс-терапия, внутрисуставные

инъекции). Эти негеномные противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты опосредованы либо физико-химическими влияниями ГКС на мембраны клеток, либо связыванием с мембранными рецепторами иммунных клеток. В то время как негеномные эффекты ГКС проявляются в течение ближайших секунд, эффекты, связанные с геномными влияниями, возникают как минимум через 30 минут. Этот отсроченный эффект становится понятным при рассмотрении механизма действия ГКС.

Обладающие липофильными свойствами молекулы ГКС быстро проникают через мембрану клеток. При связывании с ГКС-рецептором в последнем возникают конформационные изменения только после отщепления белков теплового шока. Теперь комплекс ГКС-рецептор может проникнуть в ядро клетки. Эффект стероидных рецепторов проявляется через модуляцию скорости транскрипции глюкокортикоидчувствительных генов и, таким образом, исключительно через модуляцию скорости синтеза соответствующих белков.

При классическом механизме 1-ого типа гомодимеры комплексов глюкокортикоид-рецептор связываются с так называемыми «глюкокортикоид-отвечающими элементами», которые локализованы в зоне расположения промотора. Это связывание приводит чаще всего к повышению скорости транскрипции генов, редко к ингибции транскрипции.

При механизме 2-ого типа комплекс глюкокортикоид-рецептор связывается с факторами транскрипции, такими как «активирующий белок-1» (AP-1), и посредством этого ингибирует его эффект. AP-1 повышает продукцию медиаторов иммунной системы. Таким образом, механизм 2-ого типа является ответственным за противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГКС. Будущее терапевтических аспектов ГКС-терапии, по-видимому, связано с разработкой новых препаратов, которые смогут селективно влиять на определенные факторы

транскрипции, подавляя таким образом синтез определенных интерлейкинов.

Представлена упрощенная модель, в то время как механизмы действия ГКС намного сложнее. Например, существует различные типы глюкокортикоидных рецепторов и множество рецепторов, постоянно адаптирующихся к специальным ситуациям.

#### **Показания.**

Особенно важен вопрос показаний к системной ГКС-терапии. Чтобы ответить на этот вопрос, в 1997 году я разослал анкеты детским ревматологам Европы и Америки и получил 99 ответов на эти анкеты, что составило 78% от направленных ранее, из 22 стран. Согласно пришедшим данным, наиболее частым показанием оказался васкулит, затем миоперикардит, реже увеит и высокая активность воспалительного процесса.

На вопрос, какие ГКС наиболее целесообразны, 87% специалистов, исходя из соотношения «цена-эффективность», предпочли преднизолон.

#### **Способ применения.**

После уточнения показаний к назначению ГКС, следующим был вопрос, как их применять - системно или локально, внутрь или парентерально.

При наличии перечня показаний, включающего такие тяжелые состояния, как системно дебютировавший ЮХА, тяжелый полиартрит или угрожающие жизни осложнения, включая MAS-синдром, 70% детских ревматологов предпочитают назначение пульс-терапии в виде 3 инфузий в три следующие подряд дня в дозе 20-30 мг/кг веса тела.

В основном пульс-терапия хорошо переносится больными детского возраста, однако к настоящему времени в литературе имеются сообщения о ряде побочных эффектах. Необходимы исследования отсроченной токсичности пульс-терапии, особенно когда она использовалась в течение длительного времени.

#### **Время назначения препарата.**

Можно считать, что ежедневная доза, назначаемая в основном утром между 7 и 8 часами удерживает изменения в системе оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники на наиболее низком уровне. Если представляется возможным, то следует использовать альтернирующий режим. Чтобы усилить эффективность ГКС, утреннюю дозу можно назначить раньше, например, в 6 или даже в 2 часа ночи, что было осуществ-

лено на практике в течение десятилетия в Германии и может быть рекомендованным также для России - при лечении тяжелого системного ЮХА. Такое раннее назначение препарата является эффективным в лечении ревматоидного артрита (РА) у взрослых, о чем было недавно сообщено группой шведских авторов. По их данным, назначение препарата в 2 часа ночи было более эффективным, чем в 7 часов 30 мин. Причина возросшей эффективности объясняется вмешательством ГКС в циркадный ритм воспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6 (ИЛ-6). Установлено, что у пациентов с РА сывороточная концентрация ИЛ-6 возрастает и достигает пика к 5 часам утра.

#### **Побочные эффекты.**

Основной побочный эффект, характерный только для детского контингента, - это задержка роста.

Исследования, проведенные в 1952-1972 гг., показали, что 17% из 872 больных ЮХА были малорослыми. Это очень высокий процент. Однако только 8 из 872 (0,9%) не получали ГКС-терапии. Эти результаты сопоставимы с более современными данными детской клиники в Гармиш-Партенкирхен. После 5-летнего наблюдения только 2 из 107 больных имели задержку роста без ГКС-терапии. 1 из 2-х страдал синдромом Тернера, так что эта величина приблизительно равна 1% и соответствует ранее полученным данным.

Известно, что ЮХА сам может вызывать задержку роста примерно у 1% больных, что было показано в обоих исследованиях. В остальных 99% случаев большую роль играют ГКС.

#### **Дозы.**

Парацельс, германский врач эпохи Раннего Возрождения, установил почти 500 лет назад, что в зависимости от дозы вещество можно рассматривать или как яд, или как лекарство. Какая доза ГКС достаточно низка, чтобы действовать как лекарство и не действовать как яд?

В 1995 г. Kirwan с сотрудниками [1] назначали длительно преднизолон в качестве низкой дозы 7,5 мг в сутки в многоцентровом контролируемом исследовании и показали, что низкие ГКС могут замедлять скорость рентгенологического прогрессирования и развития новых эрозий. Kirwan показал, что преднизолон, назначавшийся в течение 2 лет в дополнение к другим лекарственным препаратам, уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования. Этот эффект, однако, продолжается только до тех пор,

пока больные получают преднизолон. После отмены на 3-ем году наблюдения прогрессирующее вновь усилилось. Тем не менее, статья Kirwan привлекла к себе огромное внимание и интенсивно обсуждалась. На конференции по ГКС-терапии в Бад-Наугейм (Германия) этот вопрос вызвал эмоциональную дискуссию между Kirwan и Masi (США). На этом заседании д-р Rau сообщил о проведенном в Германии исследовании, подтверждающим данные Kirwan уже в первые 6 месяцев назначения малых доз преднизолона.

Таким образом, при РА низкие дозы ГКС могут рассматриваться как болезнь-модифицирующие препараты, которые могут использоваться как и в случае комбинированной терапии. Однако, верно ли это для детской ревматологии? Насколько я знаю, ГКС-индуцированное замедление рентгенологического прогрессирования еще не описано при ЮХА. Напротив, наблюдения проф. H.Stoeber, проведенные 20 лет тому назад в Гармиш-Партенкирхене, выявили достоверное рентгенологическое ухудшение у леченных преднизолоном детей по сравнению с нелеченными с теми же самыми клиническими данными. Однако в детской ревматологии нет международного определения понятия "низкая" доза.

Вновь интересно обратиться к результатам опроса 1997 г., которые показали значительные различия при ответе на вопрос: "Что такое низкая доза преднизолона?" Только 20% указали на дозу 0,5 мг/кг, которая, по крайней мере по нашим данным, не вызывала побочных эффектов при длительной терапии.

Целью «концепции низких доз» является доза ГКС, которая гарантирует желаемый результат при отсутствии наиболее тяжелых побочных эффектов. Однако, из понимания механизма действия ГКС очевидно, что желаемые эффекты и побочные реакции, по-видимому, подобны розе и её шипам. Пороговой дозы, ниже которой имеют место только желаемые эффекты и отсутствуют побочные реакции, не существует. Таким образом, попытка достичь желаемого эффекта всегда стоит рядом с допустимыми побочными реакциями. Следовательно, нельзя определить понятие "низкая доза" как простую схему, т.к. она будет зависеть от частоты возникновения побочных реакций. В случае терапии низкими дозами побочные реакции должны быть незначительными или, по крайней мере, выражены в минимальной степени.

У части пациентов определенные побоч-

ные реакции не-аллергического типа развиваются на более низких дозах, согласно кривой Гаусса. У других развиваются те же побочные реакции на относительно высоких дозах. Кроме того, существуют различия, при которых у одних и тех же больных побочные реакции, как, например, задержка роста, могут иметь межиндивидуальные различия, связанные с более или менее выраженными фазами чувствительности.

Обобщая вышеизложенное, мы должны включить побочные эффекты в определение понятия "низкая доза". По моему мнению, рост, который специфичен для детского контингента, следует избрать как параметр для ЮХА, т.к. задержка роста относится к наиболее тяжелым побочным эффектам ГКС в детском возрасте, и по-этому определение "малой дозы" остается предметом для дальнейшей дискуссии.

Возможно, что подобная доза вообще не существует, что это динамическое определение, которое не указывает ни на фиксированную начальную, ни на фиксированную поддерживающую дозу, но должно вести к подбору индивидуальной дозы для каждого пациента. Однако, это возможно определить не ранее чем через несколько месяцев. Установлено, что сама болезнь, также как и факторы питания, могут иметь рост-задерживающий эффект, в силу чего предлагаются для включения в понятие первичное наблюдение составления кривой роста перед началом ГКС-терапии. У больных с высокой активностью болезни малые дозы ГКС могут вызывать даже усиление роста в результате подавления воспаления в суставах. Однако, на практике, по крайней мере по нашим данным, ГКС-терапия является естественным фактором подавления скорости роста. Таким образом, решение вопроса о дозировке становится даже более трудным, чем ВРЕМЯ назначения ГКС.

В ответ на вопрос: "Наблюдается ли ренессанс ГКС терапии?" можно представить ряд положений в качестве базиса ренессанса ГКС-терапии:

1. Низкие дозы ГКС, возможно, являются болезнь-модифицирующими.
2. Накопленные знания о механизме действия ГКС могут привести к созданию новых препаратов данной группы.
3. Современное понимание роли ГКС в патогенезе ЮХА может привести к новым терапевтическим стратегиям.
4. Не исключено существование многих стратегий в отношении назначения, доз и ком-

бинированных методов терапии.

5. 50-летний опыт использования ГКС способствует возникновению новых идей относительно времени их назначения и распределения.

6. Что касается побочных эффектов, то теперь мы готовы лучше регулировать и предсказывать их возникновение. Имеется в виду развитие гипертензии, диабета и задержки роста.

7. Последнее, но не менее важное. Одна из основных причин того, что ГКС не исчезают из списка антиревматических препаратов, несмотря на все возможные побочные эффекты, обуславливается простым фактом, что ГКС, в отличие от других препаратов, достоверно эффективны. В определенных ситуациях им нет реальной

альтернативы.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Kirwan J.R. and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoids Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N.Engl. J. Med.*, 1995, 333,142-146.
2. Michels H. Is there a renaissance of corticosteroid therapy? *Rev.Rheum.*, 1997, 64, suppl. 10, 183-185.
3. Stoeber H. Corticosteroid treatment of juvenile chronic polyarthritis over 22 years. *Eur. J. Pediatr.*, 1976, 121, 141-7.

Поступила 18.05.2000г.

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.16-002

### ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРИВИВКИ (описание клинического случая)

*В.Н.Сороцкая, Т.С.Сальникова*

Тульская областная больница

(главный врач -заслуженный врач РФ О.Д. Лукичев)

Мы сочли необходимым представить настоящее наблюдение для того, чтобы насторожить врачей, особенно педиатров, при проведении прививок, вакцинаций у ослабленных пациентов, перенесших недавно вирусную или микробную инфекцию. Стремление к необдуманному выполнению предписаний о 100% проведении прививок, особенно в детских коллективах, без учета анамнеза может привести к тяжелым осложнениям.

Больная Г. 15 лет, поступила в ревматологическое отделение Тульской областной больницы 31 мая 1998 г. в 12 часов дня с жалобами на геморрагические высыпания на коже нижних конечностей, носовое кровотечение, повышение температуры тела до 38°C.

В течение предшествующего месяца девоч-

ка отмечала общую слабость, быструю утомляемость, что связывала с нагрузкой в конце учебного года. Через 2 дня после проведенной в школе профилактической прививки АДС-М (дифтерийно-столбнячный ослабленный анатоксин) появились обильные геморрагические высыпания на коже голеней и единичные на бедрах, развилось профузное носовое кровотечение, что послужило показанием для экстренной госпитализации.

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, на коже голеней обильная петехиальная сыпь синюшно-красного цвета, не выступающая над уровнем кожи, обильное геморрагическое отделяемое из носа. Тоны сердца ясные, ритм правильный, тахикардия до 130 ударов в мин. АД 95/60 мм.рт.ст. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Анализ мочи без патологии.

Стернальная пункция не выявила данных

Адрес для переписки:

Сальникова Татьяна Сергеевна

300031, г. Тула, 1-й проезд Металлургов, 9-66

Тел.: (08-72) 43-86-36