

Иммуносупрессивная терапия неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов



Е. А. Дроздова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения иммуносупрессивных препаратов в лечении тяжелых форм неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов.

Методы. Под наблюдением находилось 107 пациентов с тяжелым течением неинфекционных увеитов и васкулитов сетчатки, в возрасте от 9 до 54 лет: 62 мужчины, 45 женщин, в том числе 19 детей. В дополнение к локальной противовоспалительной и симптоматической терапии системно назначались глюкокортикоидные и иммуносупрессивные препараты: метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг в неделю получали 79 пациентов, азатиоприн — 4, циклофосфамид — 3 и циклоспорин А от 3,5 до 5 мг/кг в сутки — 21 пациент. Контроль эффективности и безопасности применения препаратов основывался на клинических, инструментальных и лабораторных тестах.

Результаты. При монотерапии метотрексатом воспаление купировано у 51,8% больных с хроническим течением увеита. Острое течение тяжелых форм увеита купировано у 71,1% пациентов при сочетании низких доз метотрексата с преднизолоном. Лечение циклоспорином А при сочетании с преднизолоном было эффективным у 85,7% больных.

Заключение. Метотрексат и циклоспорин А являются препаратами выбора в лечении тяжелых увеитов и ретиноваскулитов неинфекционной этиологии, в низких дозах хорошо переносятся больными, позволяют уменьшить риск развития тяжелых осложнений и сохранить зрение.

Ключевые слова: увеиты, ретиноваскулиты, иммуносупрессивная терапия

ABSTRACT

E. A. Drozdova

Immunosuppressive therapy in non-infections uveitis and retin vasculitis

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of the immunosuppressive therapy for severe forms of non-infections uveitis and retin vasculitis.

Methods: 107 patients (62 males and 45 females aged 9 to 54 years) who received low dose methotrexate — 7.5-20 mg once a week (n=79) cyclosporine A 3.5-5.0 mg/kg/d (n=21) with prednisone or other antimetabolites and local corticosteroid therapy for severe forms of inflammatory eye diseases.

Results: The efficacy of methotrexate as monotherapy was 51.8% of patients with chronic uveitis. Control of acute inflammation was achieved in 71.1% patients, who received methotrexate in combination with prednisolone. Cyclosporine A was more effective in controlling inflammatory of the eye: remission of uveitis was achieved in 85.7% in combination with glucocorticoids. No significant side effects have been noted.

Conclusion: Methotrexate and cyclosporine A with low dose of prednisolone are well tolerated immunosuppressive agents and rather effective in the treatment of non-infectious uveitis and retin vasculitis that fails to respond to conventional steroid treatment.

Key words: uveitis, retin vasculitis, immunosuppressive agents

Воспалительные заболевания оболочек глазного яблока этиологически подразделяются на инфекционные и неинфекционные. В настоящее время известны лишь некоторые составные элементы механизма, приводящего к развитию внутриглазного воспаления. Достоверно установлено, что в патогенезе неинфекционных увеитов

ведущее место занимают аутоиммунные механизмы, в реализации которых участвует большое количество факторов: антигены тканей глаза, токсины и неспецифические агенты, перекрестно-реагирующие антигены, свободные радикалы, оксид азота, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1, 6), хемокины, молекулы адгезии, Т- и В-лимфоциты [1, 2].

Лечение тяжелых форм неинфекционных увеитов является одной из наиболее сложных проблем офтальмологии. При системной аутоиммунной патологии иммуносупрессивная терапия одновременно воздействует и на увеальную оболочку глаза, и на системные проявления заболевания. Однако решение о ее назначении при увеите принимается независимо от наличия или отсутствия системных проявлений [4]. Препаратами первой линии общепризнаны глюкокортикоиды (ГК). Однако их применение даже в высоких дозах не всегда приводит к купированию воспаления, что определяется резистентностью к лечению, развитием серьезных побочных эффектов, возникновением обострения увеита при снижении дозы ГК, поздним началом лечения. При недостаточной эффективности ГК, развитии побочных эффектов и осложненном течении увеита с угрозой потери зрения показано назначение иммуносупрессивной терапии [5, 6].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения иммуносупрессивных препаратов в лечении тяжелых форм неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период с 2000 по 2011 гг. под наблюдением находилось 107 больных с тяжелым течением неинфекционного увеита и васкулита сетчатки, в возрасте от 9 до 54 лет. Из них: 62 пациента мужского пола, 45 — женского, в том числе 19 детей. Лечение базировалось на применении локальной противовоспалительной терапии, включающей периокулярные инъекции и инстилляцию ГК, мидриатиков и других симптоматических препаратов и назначении иммуносупрессивных и ГК препаратов системно. Показанием к назначению иммуносупрессивных препаратов было тяжелое, угрожающее зрению течение переднего увеита с развитием нейро- и макулопатии, панuveит, задний увеит в сочетании с ретиноваскулитом; одновременное двустороннее поражение глаз; часто рецидивирующие атаки с развитием осложнений; а также развитие побочных эффектов на ГК, либо слабая их эффективность.

У 79 пациентов применялся антиметаболит метотрексат. Ревматическая этиология увеита имела место у 59 больных, в том числе спондилоартриты — у 27, ревматоидный артрит — у 14, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — у 18. Аутоиммунный идиопатический увеит диагностирован у 12 больных, симпатическая оф-



Рисунок 1. Больной К., 29 лет. Идиопатический ретиноваскулит OD на фоне лечения циклофосфаном и преднизолоном. Vis = 0.06 н/к.

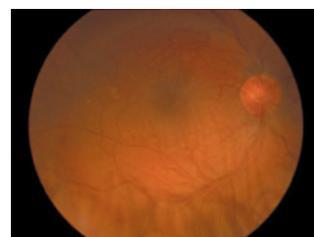


Рисунок 2. Больной К., 29 лет. Идиопатический ретиноваскулит OD через 2 месяца терапии циклофосфаном и преднизолоном. Vis = 0.8 н/к.

тальмия — у 8. Доза метотрексата подбиралась индивидуально пошагово и составила от 7,5 до 20 мг 1 раз в неделю, препарат назначался перорально или внутримышечно. Для уменьшения побочных эффектов назначалась фолиевая кислота в дозе 5-20 мг/в сутки, через 24 часа после приема метотрексата.

Из других цитостатических препаратов у больных ретиноваскулитом при системных заболеваниях соединительной ткани или энтеропатическим артритом совместно с ревматологом назначались другие антиметаболиты: циклофосфан (циклофосфамид) 200 мг/неделю — 3 пациента, азатиоприн по 50 мг 2 раза в день в сочетании с низкими дозами преднизолона (10-15 мг/сут.) — 4 пациента.

Препараты циклоспорина А (ЦА): Сандиммун Неорал и циклоспорин-гексал получал внутри 21 больной. В группу наблюдения вошли больные с идиопатическим аутоиммунным увеитом (8) и ретиноваскулитом (5), срединным увеитом (6), ревматическим увеитом (2) и симпатической офтальмией (1). Двусторонний процесс имел место у всех пациентов. Доза циклоспорина составила от 3,5 до 5 мг/кг в сутки. По достижении терапевтического эффекта через 6 недель доза ЦА постепенно снижалась на 0,5 мг/кг через каждые 2-4 недели. Концентрация ЦА в крови через 2 часа после приема Сандиммун Неорала составила 100-120 нг/мл в начале лечения и 75-50 нг/мл при приеме поддерживающей дозы.

Безопасность применения иммуносупрессивных препаратов оценивалась на основании общего анализа крови с подсчетом формулы лейкоцитов и тромбоцитов, биохимических показателей крови (билирубин, креатинин, мочевины, печеночные трансаминазы) до начала лечения, 1 раз в неделю в течение 1-го месяца, далее 1 раз в 2 недели и 1 раз в месяц. При лечении циклоспорином А контролировали уровень артериального давления 1 раз в 2 недели, уровень калия и липидов крови 1 раз в месяц. Оценка эффективности терапии проводилась на основании SUN критериев купирования воспаления: уменьшение и исчезновение воспалительных клеток во влаге передней камеры и стекловидном теле на 14 и 28 сутки терапии [7]. Дополнитель-

но учитывалось уменьшение и резорбция макулярного отека и нейропатии по результатам ФАГ и ОКТ; повышение и стабилизация остроты зрения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена методами параметрической и непараметрической статистики с использованием прикладной статистики SPSS 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Монотерапия метотрексатом применялась у 27 больных: при хроническом течении переднего увеита при ЮРА (12 больных), при хроническом аутоиммунном увеите (2), часто рецидивирующем двустороннем увеите при спондилоартритах (9) и симпатической офтальмии (4). Воспаление купировано у 14 (51,8%) больных, в остальных случаях в сроки от 1,5 до 2-х месяцев от начала лечения к терапии добавлен преднизолон (10-15 мг/сутки).

Низкие дозы метотрексата в сочетании с преднизолоном получали 52 пациента с острым увеитом, при этом у 10-ти из них была предварительно проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (курсовая доза 3000 мг), у остальных метотрексат назначали совместно с преднизолоном с дозы 0,5 мг/кг массы с учетом отсроченного действия метотрексата (1,5-2 месяца). Дозу преднизолона постепенно снижали по описанной ранее схеме до поддерживающей (7,5-15 мг/сутки). Купирование воспаления к концу 8-й недели лечения отмечено у 37 из 52 больных (71,1%). При неэффективности метотрексата больным подбирались другие иммуносупрессивные препараты — циклофосфан, азатиоприн, циклоспорин А. Продолжительность лечения метотрексатом в сочетании с преднизолоном составила от 8 месяцев до 3-х лет. У двух больных, самостоятельно прекративших прием препарата, через 1-1,5 месяца развилось обострение увеита, имеющее более тяжелое течение и потребовавшее назначения пульс-терапии ГК (1) и перехода на циклоспорин А (1). Наиболее эффективным прием метотрексата оказался у больных увеитом, ассоциированным с ЮРА, а также другими ревматическими увеитами. Плановая отмена препарата через 18-24 месяца произведена у 19 больных: ремиссия увеита отмечается в течение 1-3 лет у 11 больных. В трех случаях обострения увеита возобновились через 6 месяцев, у 2 пациентов — через 3 месяца после отмены препараты в виде иридоциклита легкой и средней степени, легко купирующегося при назначении локальной противовоспалительной терапии. Повторный курс метотрексата был назначен трем пациентам.

При лечении метотрексатом побочные эффекты отмечены у 8 (35,4%) больных: лейкопения у 4 (5,0%), анемия у 3 (3,8%), повышение печеночных трансаминаз у 12 (15,2%), головная боль, усталость у 15 (18,9%), диспепсия у 9 больных (11,4%). Развитие серьезных побочных реакций потребовало отмены препарата у двух пациен-

тов (доза 20 мг в неделю). Циклофосфамид, как препарат выбора, принимали пациенты с ретиноваскулитом на фоне системной красной волчанки, в одном случае при идиопатическом ретиноваскулите. Азатиоприн был эффективен у 2 из 4 наблюдаемых пациентов с панuveитом и ретиноваскулитом при болезни Крона. В других случаях препарат был отменен из-за развития тяжелых диспептических расстройств.

Препарат циклоспорин А (ЦА) применялся у 21 пациента. Первоначально монотерапия ЦА проводилась у 9 больных, у пяти из них при прошлых рецидивах увеита отмечены выраженные побочные реакции на ГК. ЦА назначался с начальной дозы 3,5 мг/кг в сутки. У 12 больных, первоначально получающих пульс-терапию ГК, лечение было продолжено сочетанием ЦА в дозе 3,5 мг/кг в сутки и преднизолона 0,5 мг/кг. Увеличение дозы ЦА до 5 мг/кг через 2 недели лечения потребовалось у трех больных с задним увеитом и панuveитом. Продолжительность наблюдения за больными составила от 6 месяцев до 6 лет. За период наблюдения положительный эффект отмечен у 18 больных, т. е. в 85,7% случаев.

На рисунках 1 и 2 представлен клинический случай высокой эффективности сочетанного применения ЦА в дозе 5 мг/кг/сутки с преднизолоном с 20 мг/кг у больного с идиопатическим ретиноваскулитом. До назначения ЦА больной получал пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфаном, которая оказалась неэффективной, что послужило поводом для назначения ЦА. 5 пациентов на фоне приема ЦА успешно прооперированы по поводу осложненной увеальной катаракты и вторичной увеальной глаукомы. Побочные эффекты на ЦА выявлены у 5 больных из 21 (23,8%): повышение печеночных трансаминаз в 23,8%, повышение уровня креатинина в 4,7%, контролируемая гипертензия в 14,2%, гипертрихоз в 9,5%, развитие фурункулеза в 9,5% случаев. Во всех случаях осложнений терапевтическая доза препарата снижена и проведено симптоматическое лечение. После плановой отмены ЦА обострение наблюдалось у 2 больных с интермедиарным увеитом через 1,5 и 3 года после отмены и у одного больного с задним увеитом через 1,8 года. Отсутствие эффекта на ЦА отмечено у 3 больных: с двусторонним панuveитом при белоточечковом синдроме, тотальной экссудативной отслойкой сетчатки при интермедиарном увеите и ретинитом неясной этиологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуносупрессивная терапия широко применяется в ревматологии в лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний. В связи с чем многие больные увеитом, ассоциированным с системными заболеваниями, получают иммуномодулирующие препараты по назначению ревматолога. Однако порядка 40% неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов относятся к идио-

патическим воспалительным процессам глаз, при которых углубленное обследование пациента не выявляет каких-либо системных заболеваний. В этой ситуации назначение серьезной иммуносупрессивной терапии, способной предотвратить слепоту, должно производиться офтальмологом, что требует от него глубоких знаний о показаниях и противопоказаниях к назначению этих препаратов, их взаимодействию. За последние годы изменились представления о наименьшей терапевтической дозе метотрексата, получены данные об увеличении терапевтической эффективности и снижении побочных эффектов при комбинации низкой дозы метотрексата и преднизолона [5]. При назначении в малых дозах (от 5 до 25 мг в неделю) метотрексат оказывает не антипролиферативный, а противовоспалительный эффект. Механизм его действия заключается в переключении синтеза цитокинов с Th-1 типа на Th-2 тип иммунного ответа, стимулировании дифференцировки моноцитов и экспрессии Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов [8].

Учитывая отсроченное действие метотрексата, при лечении острого увеита необходима комбинированная терапия с глюкокортикоидами. Первоначально, как правило, назначается преднизолон, при снижении его дозы к лечению добавляется метотрексат. Монотерапия метотрексатом по результатам проведенного нами исследования была эффективна только для предотвращения рецидивов увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у 51,8%. В то же время комбинированная терапия преднизолоном и метотрексатом эффективна у 71,1%, что согласуется с результатами зарубежных авторов [5].

Большая часть увеитов с преимущественным поражением заднего отдела, а также с ретиноваскулитами была слабо чувствительна к метотрексату и другим антиметаболитам. В этой группе больных наиболее эффективным оказалось назначение циклоспорина А и его сочетания с преднизолоном. Известно, что циклоспорин А успешно применяется в лечении эндо-

генных увеитов с 1980-х годов, однако исследования по подбору дозы и сочетанию с другими противовоспалительными препаратами продолжается до настоящего времени [2, 4, 6, 9]. Основным механизмом действия циклоспорина обусловлен ингибированием кальций-зависимых Т-клеточных рецепторов, передающих сигнал активации внутрь клетки. Это приводит к подавлению продукции ИЛ-2 и интерферона γ , снижению продукции антител и снижению активности цитотоксических клеток эффекторов. Назначение низких концентраций циклоспорина А (до 5,0 мг/кг/сутки) не вызывает серьезных побочных эффектов. Его концентрация в крови не превышает 100 нг/мл, поэтому при лечении эндогенных увеитов малыми дозами в настоящее время не требуется мониторинг его содержания в крови. Однако в России до настоящего времени препарат применяется у ограниченного количества пациентов в связи с экономической недоступностью. Проведенное нами исследование показало, что наиболее эффективным и безопасным является сочетание низких доз циклоспорина А и преднизолона.

Выводы

Своевременное назначение иммуносупрессивных препаратов является методом выбора в лечении тяжелых увеитов и ретиноваскулитов неинфекционной этиологии и позволяет уменьшить риск развития тяжелых осложнений и сохранить зрение.

Метотрексат является эффективным и безопасным препаратом при приеме низких терапевтических доз в лечении увеитов, преимущественно ревматической этиологии.

Циклоспорин А эффективен в лечении тяжелых неинфекционных увеитов. В дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки, хорошо переносится больными.

Комбинация иммуносупрессивных препаратов с преднизолоном позволяет добиться более раннего купирования процесса и снизить количество осложнений и побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова Е.А., Теплова С.Н. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями // Вестн. офтальмол. – 2008. – Т. 124. – С. 23-26.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия, М., 2004. – 99 с.
3. Yen S., Faia I.J., Nussenblatt R.B. Advanced in the diagnosis and immunotherapy for ocular inflammatory disease // Semin. Immunopathol. – 2008. – Vol. 30. – P. 145-164.
4. Dick A.D., Azim M., Forrester J.V. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimizing therapy with steroids and cyclosporine // Br.J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81. – P. 1107-1112.
5. Shah S., Lowder C.Y., Schmitt M.A. et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease // Ophthalmology. – 1992. – Vol. 99. – P. 1419-1423.
6. de Smet M., Nussenblatt R. Clinical use of cyclosporine in ocular disease // Int. Ophthalmol. Clin. – 1993. – Vol. 33. – P. 32-45.
7. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // Am.J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 140. – P. 509-516.
8. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 1997. – Vol. 23. – P. 739-755.
9. Walton RC., Nussenblatt RB, Whitcup SM. Cyclosporine therapy for severe sight-threatening uveitis in children and adolescents // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – P. 2028-2034.