

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

О. А. Жданова, Г. А. Батищева, Ю. Н. Чернов, Т. Л. Настаушева¹

Проблеме неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств уделяется большое внимание. Наибольшее число побочных эффектов глюкокортикостероидов (ГКС) развивается при их приеме в высоких дозах с противовоспалительной, иммунодепрессивной, противоаллергической целью. Структура побочных реакций глюкокортикоидной терапии отличается у детей и взрослых, длительный прием кортикостероидов у детей наиболее часто приводит к увеличению массы тела, развитию кушингоидного синдрома и задержке роста. Обзор включает механизм развития, клинические проявления и мероприятия по предупреждению основных побочных эффектов ГКС у детей. Рассмотрен вопрос безопасности применения кортикостероидов у детей с нефротическим синдромом. Даны рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами на глюкокортикостероидной терапии и применению препаратов для фармакологической коррекции.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды; нежелательные лекарственные реакции; дети; безопасность; нефротический синдром.

Проблеме нежелательных побочных реакций (НПР) при фармакотерапии уделяется в последние годы большое внимание. Опубликованы систематические обзоры, посвященные вопросам фармаконадзора, побочным эффектам различных групп лекарственных средств [17, 20, 29].

Глюкокортикостероиды (ГКС) относятся к лекарственным препаратам, используемым при терапии различных заболеваний с противовоспалительной, иммуносупрессивной, заместительной, противоаллергической целью. Являясь аналогами природных гормонов коры надпочечников, синтетические ГКС (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) вызывают не только необходимые фармакотерапевтические эффекты, но и большое число НПР [6, 11, 31]. Побочные эффекты связаны с влиянием ГКС на различные виды обмена веществ и звенья регуляторных процессов в организме. Фармакодинамические эффекты зависят от дозы препарата, длительности курса и индивидуальной чувствительности пациента. Наибольшее число НПР развивается при приеме ГКС в высоких дозах [6, 11]. К средним и высоким дозам ГКС, применяемых с противовоспалительной и иммуносупрессивной целью, относят дозы более 0,5 – 0,75 мг/кг в сутки по преднизолону [6, 35].

НПР развиваются при приеме как синтетических, так и природных препаратов ГКС [10]. Наиболее часто в клинической практике для приема внутрь использу-

ется преднизолон, поэтому большинство наблюдаемых НПР описаны для этого препарата.

В педиатрической нефрологии, ревматологии, наряду с преднизолоном, используются другие препараты ГКС: метилпреднизолон, дексаметазон. По сравнению с преднизолоном, метилпреднизолон меньше связывается с белками плазмы крови (62 % для метилпреднизолона, по сравнению с 90 % для преднизолона), лучше переносится пациентами, при его приеме реже развиваются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, психические нарушения, чем при приеме преднизолона [6, 14]. Дексаметазон по сравнению с другими ГКС оказывает наиболее выраженное подавляющее влияние на гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковую систему, отрицательно влияет на баланс кальция, оказывает психостимулирующее действие [6].

Aljebab F. et al. (2016) [15, 16] опубликованы 2 систематических обзора, посвященных определению наиболее частых и серьезных НПР, возникающих при применении ГКС у детей. Первый обзор включал исследования, в которых ГКС применяли короткими курсами (менее 15 дней). Всего проанализировано 38 исследований, в которых преднизолон и дексаметазон использовали у 3200 детей с бронхиальной астмой, крупом, острой почечной недостаточностью, аллергическим ринитом, нефротическим синдромом, лейкозом и другими заболеваниями. Среди 850 зарегистрированных НПР наиболее часто отмечались рвота (5,4 %), поведенческие реакции (4,7 %) и нарушения сна (4,3 %). Реже встречались тошнота (1,9 %), повышение аппетита (1,7 %), боли в животе (1,3 %), отёк тканей лица (1,1 %), инфекции (0,9 %) и кашель

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

(0,2 %). Риск возникновения рвоты был в 3,6 раз выше у пациентов, получавших преднизолон (относительный риск 3,62, $p = 0,0001$), по сравнению с дексаметазоном [16]. Наиболее серьезными в плане прогноза были инфекционные осложнения, 1 ребенок умер от инфекции, вызванной вирусом герпеса.

Второй обзор (Aljebab F. et al., 2016) [15] включал публикации, посвященные ГКС-терапии у детей с лейкемией, гемангиомой, бронхиальной астмой и другими заболеваниями, получающих ГКС (в 74 % случаев преднизолон) в течение 15 дней и более [15]. Длительная терапия ГКС приводила к большему числу побочных реакций. В 91 исследование вошли 6653 ребенка, у которых наблюдалось 4124 НПР на прием ГКС. Наиболее частыми НПР были увеличение массы тела (22,4 %), кушингоидный синдром (20,6 %) и задержка роста (18,9 %). К серьезным осложнениям, приводящим к летальному исходу, было отнесено повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям. В обзоре указано, что от бактериальных и вирусных инфекций (ветряная оспа) умерли 24 ребенка (0,4 %) [15].

С учетом литературных данных, основные НПР ГКС, наблюдающиеся у детей и подростков, связаны с влиянием на различные системы организма (табл. 1). Риск возникновения НПР повышается с увеличением дозы и длительности применения ГКС. Важное значение имеет оценка характера НПР на прием ГКС в зависимости от возраста ребенка.

Задержка роста на фоне приема ГКС

В большинстве руководств по применению ГКС подчеркивается, что длительная ГКС-терапия может приводить к задержке роста детей [6, 17]. ГКС нарушают белковый обмен, тормозя синтез белка в элементах соединительной ткани и мышцах, нарушают образование белкового каркаса костей и отложение в них кальция [6]. В многочисленных исследованиях, посвященных изучению оптимальных режимов дозирования ГКС у детей, обсуждаются допустимые дозы

преднизолона, не препятствующие нормальному росту ребенка [23, 35]. Альтернирующий режим предложен для поддержания ремиссии при нефротическом синдроме у детей в связи с тем, что он оказывает менее негативное влияние на рост ребенка [19].

Так, в исследовании J. Simmonds, et al. (2010) [35] оценивали ростовые показатели 41 ребенка (в возрасте от 1,9 года до 13,2 лет) со стероидзависимой формой нефротического синдрома. Длительность наблюдения составляла от 1,38 до 8,43 лет (в среднем 4,2 года). Дети получали преднизолон в дозе от 0,06 до 1,45 мг/кг в сутки (в среднем 0,44 мг/кг/сут). Показано, что применение преднизолона в используемых дозах при лечении стероидзависимой формы нефротического синдрома у детей не оказывало существенного влияния на рост. Только в периоды применения доз более 0,75 мг/кг/сут наблюдалось некоторое снижение темпов роста [35]. В другой работе проведено исследование длины тела у детей с нефротическим синдромом, получавших терапию преднизолоном длительностью от 14 до 1520 дней, в среднем ($364 \pm 298,7$) дней в дозе от 0,1 до 2,6 мг/кг/сут, в среднем ($0,7 \pm 0,5$) мг/кг/сут. Длительность наблюдения за пациентами по окончании ГКС-терапии составляла от 7 мес до 12 лет, в среднем ($45,3 \pm 47,8$) мес. Длина тела всех пациентов к окончанию периода наблюдения соответствовала нормативным показателям для данного возраста и пола ребенка, не выявлено пациентов с ростом низким и ниже среднего [4].

Избыток массы тела и кушингоидный синдром

Первое проявление действия ГКС, наблюдаемое у пациентов с началом приема внутрь препаратов ГКС в высоких дозах — повышение аппетита и связанное с ним увеличение массы тела. Это самый частый побочный эффект длительной терапии ГКС, обусловленный влиянием препаратов на обмен веществ [6]. Даже при использовании коротких курсов ГКС (до 14 дней) у 21 из 75 детей отмечалось увеличение массы тела [16]. В

Таблица 1. Основные побочные эффекты системной терапии ГКС у детей¹

Влияние на системы организма	Вид НПР
Физическое развитие	Задержка роста и полового созревания, избыток массы тела и ожирение.
Психические функции	Изменение настроения, поведенческие реакции, психозы.
Центральная нервная система	Псевдоопухоль мозжечка, судороги.
Костно-мышечная система	Остеопения, остеопороз. Стероидная миопатия.
Эндокринная система и обмен веществ	Кушингоидный синдром (симптомокомплекс Иценко-Кушинга). Гипергликемия, стероидный диабет. Гирсутизм. Угнетение функции надпочечников. Задержка натрия и воды, развитие отеков. Гипокалиемия.
Иммунная система	Лейкемоидные реакции (лейкоцитоз, нейтрофилез). Повышение восприимчивости к инфекциям.
Желудочно-кишечный тракт	Эрозивно-язвенные процессы, гастродуоденит, кровотечения желудочно-кишечного тракта. Панкреатит.
Сердечно-сосудистая система	Повышение артериального давления, развитие аритмий. Стероидный васкулит, экхимозы.
Органы чувств	Катаракта, трофические поражения роговицы, глаукома.
Кожа	Истончение кожи, стрии, угревая сыпь.

¹ Использованы данные Страчунского Л. С., Козлова С. Н. [11].

исследовании J. Foster, et al. (2006) [22], посвященном выявлению факторов риска ГКС-индуцированного ожирения у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом, рассматривался риск возникновения ожирения в 2 группах пациентов, получавших ГКС-терапию в течение последних 6 мес перед исследованием и не получавших ГКС в этот период. Полученные данные свидетельствовали о том, что как недавний, так и отдаленный прием ГКС ассоциированы с достоверно высоким риском ожирения, причем в группе пациентов, получавших преднизолон в последние 6 мес, риск был значительно выше (OR = 26,14 и 5,22 соответственно) [22].

В нашем исследовании, посвященном изучению показателей физического развития детей с нефротическим синдромом, у 80 % пациентов, получавших преднизолон в течение 6 мес, отмечался избыток массы тела и ожирение. После отмены препарата у большинства детей масса тела в течение 6 мес возвращалась к норме, избыточная масса тела наблюдалась только у 2 детей из 18 (11,1 %) спустя 210 и 280 дней после окончания терапии [7].

Избыток массы тела и ожирение могут быть изолированным проявлением побочного действия ГКС либо входить в состав кушингоидного синдрома.

Кушингоидный синдром (синдром Иценко — Кушинга) объединяет группу заболеваний, развивающихся вследствие длительного хронического воздействия на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников, независимо от причины, вызвавшей повышение их уровня в крови [10]. Наиболее распространенной причиной кушингоидного синдрома является длительный прием синтетических ГКС, назначаемых с иммуносупрессивной, противовоспалительной целью. Клинические проявления кушингоидного синдрома включают особый тип распределения жира с отложением его в области лица (лунообразное лицо), груди, спины, живота (висцеральное ожирение), атрофию конечностей за счет атрофии мышечной ткани, истончение кожи, стрии, задержку воды в организме и развитие артериальной гипертензии, депрессию или психозы, признаки вирилизации (гирсутизм), нарушение менструального цикла, остеопороз, гиперликемию [10, 30].

Кушингоидный синдром развивается при приеме всех синтетических препаратов ГКС — преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона и триамцинолона. Убедительных данных о том, какой препарат имеет наибольший риск развития гиперкортицизма, не существует [6, 10]. Формирование кушингоидного синдрома зависит от формы лекарственного препарата, его фармакокинетики, аффинности к рецепторам, биологических возможностей организма, продолжительности применения препарата и разного уровня чувствительности к нему у отдельных пациентов [10]. Наиболее часто кушингоидный синдром отмечается при приеме ГКС внутрь, но есть исследова-

ния, показывающие, что любая форма введения ГКС (ингаляционная, местная, инъекционная) может привести к системным осложнениям, включая кушингоидный синдром [10].

Развитие кушингоидного синдрома зависит от дозы и длительности проводимой кортикостероидной терапии. При приеме преднизолона в дозе 10–12 мг/м²/сут кушингоидный синдром развивается у детей через 1,5–2 мес в 37 % случаев, 25 мг/м²/сут — в 62 %, 50 мг/м²/сут — у 97 % пациентов [6]. В проведенном в США крупном исследовании, посвященном лечению ревматоидного артрита ГКС, выявлена ассоциация ревматоидного артрита и синдрома Кушинга при высоком относительном риске (RR = 3,2) [32].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) может быть самостоятельным проявлением побочного действия ГКС или частью кушингоидного синдрома, часто дозозависима и развивается примерно в 20 % случаев [10]. Развитие АГ связывают с дисбалансом между вазоконстрикцией и вазодилатацией с усилением вазоконстрикции [28]. Метаболические нарушения, ожирение, возникающие на фоне приема кортикостероидов, способствуют прогрессированию и ухудшению течения АГ [6, 28]. Дополнительным фактором развития АГ может служить инсулинорезистентность, активирующая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [28].

Повышение артериального давления наблюдалось у детей не только при длительном приеме ГКС в высоких дозах, но и при использовании коротких курсов. Так, у 144 из 369 детей, получивших ГКС в дозе 1–3 мг/кг/сут от 3 до 14 дней, было отмечено повышение уровня артериального давления, однако антигипертензивная терапия не потребовалась [16].

Снижение толерантности к глюкозе и развитие сахарного диабета

ГКС являются контринсулярными гормонами, они приводят к повышению содержания глюкозы в крови за счет стимуляции глюконеогенеза, задержки утилизации глюкозы тканями, торможения деятельности β -клеток поджелудочной железы [6, 10]. ГКС вызывают инсулинорезистентность, через изменение белкового и жирового обмена воздействуют на инсулиновый сигнальный каскад [10]. Длительный их прием может привести к развитию стероидного диабета, отличающегося обычно нетяжелым течением без склонности к кетоацидозу. Стероидный диабет может возникнуть как на фоне приема ГКС, так и в течение 2–3 лет после их отмены, поэтому после прекращения лечения ГКС необходимо продолжать контролировать углеводный обмен [6].

Остеопороз

Остеопороз, вызванный ГКС, характеризуется быстрой потерей костной массы и повышением вероят-

ности переломов [12]. Развитие его связано с прямым действием ГКС на клетки костной ткани, они усиливают костную резорбцию и подавляют костеобразование, замедляют дифференцировку остеобластов, усиливают апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируют пролиферацию и активность остеокластов. Кроме того, ГКС уменьшают выработку простагландинов, местных факторов роста костной ткани, в результате чего подавляется костеобразование [12, 13]. Снижение всасывания кальция в кишечнике и повышение его выделения с мочой приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза, активирующего резорбцию костной ткани [12].

Длительный прием ГКС в дозе более 7,5 мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей. Наиболее выраженные изменения отмечаются в первые 6 мес приема препаратов, затем потеря костной ткани замедляется, развиваются остеопения и остеопороз [10]. Назначение препаратов через день (альтернирующая схема) не уменьшает костных поражений [11, 13]. Прямую связь между степенью потери костной ткани и реальным риском переломов оценить трудно из-за многофакторного происхождения нарушений костного метаболизма [33]. Особую настороженность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения – асептического некроза костей. При появлении любых “новых” болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать данное осложнение [11].

Глюкокортикостероидная миопатия

Одним из проявлений физиологического действия ГКС является подавление синтеза и усиление распада белка в мышцах. Длительный прием ГКС в высоких дозах может привести к развитию миопатии. Наиболее часто такая миопатия проявляется слабостью и гипотрофией мышц ног (неспособность подняться с корточек), однако возможно развитие слабости дыхательной мускулатуры и дисфонии [24]. Выделяют острую и хроническую формы стероидной миопатии. Острая форма миопатии характеризуется внезапным развитием мышечной слабости проксимальных и дистальных отделов конечностей, повышенным уровнем сывороточной креатинфосфокиназы вследствие фокального или диффузного мышечного некроза, что рассматривается как результат прямого влияния ГКС на скелетные мышцы. Миопатия может сохраняться от 6 недель до нескольких месяцев после прекращения терапии ГКС.

Хроническая форма характеризуется первичным вовлечением в процесс проксимальных мышц, нормальным уровнем креатинфосфокиназы в крови и отсутствием признаков мышечного некроза. Прямой корреляции миопатии с дозой кортикостероидов не установлено [10].

Повреждающее действие ГКС на органы пищеварения

ГКС оказывают повреждающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта, повышают кислотность и пептическую активность желудочного сока, что может привести к развитию эрозий и язв. Клинически это может проявляться появлением тошноты, рвоты, болей в животе [6].

ГКС способны моделировать внешнесекреторную активность поджелудочной железы, вызывая гиперкоагуляцию и повышение вязкости панкреатического сока [1]. У взрослых пациентов развитие стероидного панкреатита относится к редким и непредсказуемым осложнениям терапии ГКС [11]. В отличие от взрослых, у детей стойкие клинические симптомы панкреатической недостаточности появляются даже при незначительном поражении поджелудочной железы из-за незрелости ферментных систем и механизмов регуляции секреции [2].

Стероидный панкреатит может проявляться клиникой панкреатической недостаточности — нарушением деятельности железы, не сопровождающимся воспалительной реакцией [1]. Так, у детей с нефротическим синдромом отмечалось нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, проявляющееся снижением уровня панкреатической эластазы-1 кала и изменениями в копрограмме в виде креатореи, амилореи и стеатореи. На состояние экзокринной функции поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом влияли тяжесть заболевания, наличие артериальной гипертензии и ранний возраст дебюта нефротического синдрома [2].

Изменения крови

Применение преднизолона в высоких дозах вызывает изменения в общем анализе крови — развитие нейтрофильного лейкоцитоза с уменьшением лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов. Число нейтрофилов в среднем увеличивалось на 4000 в 1 мм^3 . Максимальная выраженность указанных изменений отмечалась через 4–6 ч даже после однократного введения препарата в высокой дозе. Восстановление показателей происходило через 24 ч [6]. После завершения длительного курса кортикостероидной терапии возникшие изменения формулы крови сохранялись на протяжении 1–4 недель [6]. Указанные изменения связаны с действием ГКС на выработку лимфоцитов и других клеток крови, повышенным их разрушением в тканях. Длительный прием ГКС может привести к инволюции тимуса и лимфатической ткани, способствуя развитию НПП [6, 15].

Инфекционные осложнения, сопровождающие применение ГКС

ГКС тормозят иммунные реакции в организме и тем самым способствуют возникновению инфекционных осложнений. Развитию бактериальных, вирусных,

грибковых или паразитарных осложнений особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета.

Наиболее часто развиваются бактериальные инфекции, вызываемые стафилококками и грамотрицательными энтеробактериями [11]. Применение ГКС повышает риск диссеминации вирусных инфекций, отмечены случаи смерти от ветряной оспы и герпетических инфекций. Инфекционные осложнения являются наиболее серьезными НПР на применение ГКС у детей и основной причиной летальных исходов [15, 17].

Нарушения системы коагуляции и фибринолиза

Системное применение ГКС может привести к развитию тромбозомболических осложнений [6]. Клинические исследования пациентов, получающих ГКС терапию, показали активацию системы коагуляции (более высокие плазменные уровни фактора Виллебранда, VIII, IX и XII факторов свертывания), снижение фибринолитической активности и повышение уровня плазминогена и а2-антиплазмина [18, 21].

ГКС и состояние органа зрения

Применение ГКС может приводить к развитию глаукомы и катаракты [6]. Повышение внутриглазного давления описано при различных способах применения ГКС — приеме внутрь, внутривенном, местном использовании в виде глазных капель, мазей [3]. Несмотря на то, что офтальмогипертензия обычно протекает бессимптомно и исчезает после прекращения приема ГКС, длительный прием этих средств может привести к развитию глаукомы. Риск развития глаукомы выше у пациентов старшего возраста, чем у молодых. Реакция детей на введение ГКС характеризуется более выраженным повышением внутриглазного давления. Это может быть связано с недоразвитием структур передней камеры глаза у детей младше 8 лет, что приводит к повышению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости [34].

По мнению большинства офтальмологов, факторами риска развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы являются возраст пациента (дети и пожилые люди), высокая миопия, наличие у пациента в семейном анамнезе первичной открытоугольной глаукомы, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, эндогенный гиперкортицизм [3]. Повышение внутриглазного давления чаще развивается через несколько лет от начала системного применения ГКС, однако есть сообщения о развитии офтальмогипертензии в течение нескольких часов после начала интенсивной терапии ГКС [3].

При длительном применении ГКС возможно развитие стероидной катаракты, которая чаще двусторонняя, локализуется под капсулой хрусталика в задней его части, может прогрессировать в тотальную катаракту [6]. Кроме того, могут наблюдаться другие офтальмологические осложнения: утолщение роговицы, язва роговицы, птоз, атрофия кожи век [3].

Психические осложнения стероидной терапии

Применение ГКС может сопровождаться различными нервно-психическими побочными реакциями. В начале лечения практически у всех пациентов возникают эмоциональная лабильность, тревога, бессонница, другие нарушения сна, снижение интеллектуальной активности. Возникновение этих нарушений объясняют токсическим действием промежуточных продуктов распада белка, в частности, аммиака, на центральную нервную систему [6].

Более тяжелыми осложнениями ГКС являются тревожные состояния и психозы, встречающиеся, по данным разных авторов, от 0,8 до 10 % случаев при длительной терапии ГКС. Тревожные состояния могут проявляться чувством мучительной тревоги, сочетанием депрессии с признаками маниакального состояния, возбуждением и эйфорией, состоянием спутанности сознания [6]. Клинические проявления психозов очень вариабельны и зависят от психологических особенностей больного, описаны маниакальный, депрессивный с суицидальными попытками психозы и острый делирий [6]. Чаще психические осложнения развиваются на фоне применения дексаметазона, у детей описаны в 8,1 % случаев [17].

Синдром псевдоопухли мозга

Описаны случаи повышения внутричерепного давления, связанного с применением ГКС. Клинически данное состояние проявляется головными болями, тошнотой, при офтальмологическом исследовании выявляется отек диска зрительного нерва, реже отмечается диплопия. Синдром псевдоопухли мозга возникает в основном после отмены препарата, уменьшении его дозы или смены одного ГКС на другой [6].

Вторичная недостаточность надпочечников

К тяжелым осложнениям терапии ГКС относится вторичная надпочечниковая недостаточность, которая является следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, возникающего при длительном применении глюкокортикоидов. Применение ГКС у детей характеризуется более частым и быстрым подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, по сравнению со взрослыми пациентами, и наблюдается в 58,6–81 % случаев длительной терапии [16, 17]. В то же время у детей возврат к нормальному уровню секреции эндогенного кортизола происходит быстрее, чем у взрослых [16].

К факторам риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы относят дозу и длительность курса, время приема и вид лекарственного препарата [11]. При приеме ГКС в небольших дозах (у взрослого 2,5–5 мг/сут преднизолон или 10–30 мг/сут гидрокортизона, у детей — 12 мг/м² гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. Если ГКС применяют в высоких дозах, то уже через 1–2

недели отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия [6, 11].

Среди всех синтетических ГКС наибольшим угнетающим действием на надпочечники обладают фторированные ГКС — триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, обладающие наиболее продолжительным действием.

Более безопасным для функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является прием препаратов с учетом циркадного ритма выработки эндогенных ГКС, а также использование альтернирующего режима терапии.

ГКС в терапии нефротического синдрома у детей

Нефротический синдром (НС) развивается у 1 – 3 на 100000 детей в возрасте до 16 лет. Основным методом лечения является использование ГКС, при этом 80 % детей отвечают на терапию ГКС. Нефротический синдром часто рецидивирует, 90 % пациентов хотя бы 1 раз дают рецидив, а у 50 % больных заболевание прогрессирует к часторецидивирующему или стероидзависимому НС. Большинство детей с рецидивирующим течением продолжают и дальше отвечать полной ремиссией на прием ГКС и имеют благоприятный отдаленный прогноз [8, 25, 27].

Основные осложнения, которые наблюдаются у детей с нефротическим синдромом, получающих ГКС: экзогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга), остеопения, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, задержка роста, артериальная гипертензия, гипокалиемия, стероидный диабет, психические нарушения [5]. Большинство ис-

следований в педиатрической нефрологии посвящены проблеме продолжительности первоначальной терапии для уменьшения частоты рецидивирования или длительности курсов терапии ГКС в период рецидивов [23, 26]. Обзор, посвященный оценке преимуществ и недостатков различных схем терапии кортикостероидами детей со стероидчувствительным НС, не выявил существенных различий в риске побочных эффектов между длительным лечением или 2 – 3-месячными курсами преднизолона [23].

Рекомендации по ведению больных, получающих ГКС внутрь

Общие рекомендации по ведению больных, принимающих пероральные ГКС, включают использование минимальных эффективных доз, соответствующих состоянию режимов терапии (альтернирующий прием, циркадный ритм назначения — введение ГКС в 6 – 9 ч утра, в период максимальной секреции эндогенных стероидов). При возможности необходимо снижать дозу препарата вплоть до полной отмены [25]. Большое значение имеют рациональное питание с достаточным содержанием белка, увеличение потребления продуктов, богатых калием (до 1,5 – 2 г/сут), кальцием и витамином D, уменьшение хлоридов в пище; поддержание нормальной массы тела, регулярные физические упражнения в соответствии с общим состоянием [14].

Для коррекции гипокалиемии, возникающей при использовании ГКС в высоких дозах, применяют препараты калия (калия хлорид, калия и магния аспарагинат).

Таблица 2. План наблюдения за пациентами детского возраста, получающими ГКС² (доза преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг в сут)

Контролируемый параметр	Кратность проведения
Масса тела	еженедельно
Длина тела	1 раз в 6 мес
Артериальное давление и частота сердечных сокращений	ежедневно
Общий анализ крови	1 раз в 10 – 14 дней
Глюкоза крови	1 раз в 10 – 14 дней
Электролиты крови (натрий, калий, кальций, хлор, фосфор)	1 раз в 10 – 14 дней
Амилаза крови	1 раз в 10 – 14 дней
Коагулограмма	1 раз в 10 – 14 дней
Функциональные пробы печени	1 раз в 10 – 14 дней
Уровень 25(OH)D ₄ в сыворотке крови	1 раз в 6 месяцев
Электрокардиограмма	до ГКС терапии, через 2 недели от ее начала, далее 1 раз/мес
Рентгенография или денситометрия поясничного отдела позвоночника	через 3 мес от начала лечения, через 6 мес после первого, далее 1 раз в 6 – 12 мес
Оценка психического состояния (поведение, сон, память)	через 2 недели от начала лечения, далее ежемесячно
Офтальмологическое обследование (измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты)	через 1 мес от начала лечения, затем ежегодно
Фиброзофагогастроуденоскопия	через 1 мес от начала лечения, далее 1 раз в 6 мес
Оценка мышечной силы	через 1 мес от начала лечения, далее 1 раз в 6 мес
Контроль за развитием инфекционных осложнений	постоянно

² Используются данные Цыгина А. Н., Комаровой О. В., Сергеевой Т. В. и соавт. [14].

Для коррекции остеопении и остеопороза детям, получающим ГКС, показан прием колекальциферола (витамин D₃) в дозе 1000 – 3000 МЕ/сут в сочетании с препаратами кальция 1000 – 1500 мг/сут (по элементарному кальцию) [5]. Данная терапия должна начинаться одновременно с назначением ГКС, которые планируется принимать длительно — 3 мес и более [13].

Для предупреждения повреждающего действия ГКС на желудочно-кишечный тракт необходимо использование ингибиторов протонного насоса [11, 25].

При приеме ГКС в течение более 10 дней отмену препаратов проводят с постепенным снижением дозы. Режимы отмены зависят от длительности назначения препаратов. Допустимо снижение на 2,5 – 5 мг преднизолона каждые 3 – 5 дней [11]. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы преднизолона 10 мг и менее. После отмены препаратов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5 – 2 лет необходимо контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях и при необходимости проводить защитную терапию ГКС [11].

Не существует доказательной базы по профилактике побочных эффектов ГКС терапии, специфичной в отношении лечения гломерулонефрита, но имеются доказательства, касающиеся иммуносупрессии при трансплантации почки. Примеры наиболее распространенных профилактических мер — применение антибиотиков для минимизации оппортунистических инфекций и ингибиторов протонного насоса для предотвращения пептических язв [25].

Мероприятия, направленные на выявление возможных НПР, необходимо проводить всем пациентам, длительно получающим ГКС в высоких дозах (табл. 2).

Терапия НПР, возникающих при применении ГКС

В большинстве случаев пациенты нуждаются в лечении НПР, связанных с назначением ГКС. Для терапии артериальной гипертензии у детей рекомендуется использование ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II [25]. Применение витамина D вместе с кортикостероидными препаратами является методом профилактики и лечения стероидной миопатии [9]. Лечение стероидиндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта, глаукомы проводится по общим принципам терапии данных заболеваний [3, 25].

Инфицирование ветряной оспой, другими герпетическими инфекциями может представлять угрозу для жизни ребенка, получающего глюкокортикостероидную терапию. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 ч должен получить специфический иммуноглобулин. При развитии этих инфекций следует провести лечение ацикловиром или валацикловиром [11, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием ГКС в большинстве случаев у детей приводит к развитию многочисленных побочных эффектов. Структура НПР фармакотерапии ГКС в детском возрасте отличается от взрослых пациентов. Важно выявлять побочные эффекты на ранних этапах и своевременно проводить их фармакологическую коррекцию. В клинической практике необходимо разрабатывать методы ранней диагностики и прогноза НПР терапии ГКС, что позволит проводить индивидуальную программу фармакологической коррекции для каждого пациента в зависимости от проявлений побочного действия препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Б. Бекмурзаева, Л. А. Полещук, *Рос. вест. перинатол. и педиатр.*, № 1, 54 – 57 (2012).
2. Г. Б. Бекмурзаева, И. М. Османов, П. В. Шумилов, *Педиатрия*, **92**(6), 20 – 24 (2013).
3. О. П. Витовская, *Офтальмол. ведомости*, **7**(3), 58 – 62 (2014).
4. О. А. Жданова, Г. А. Батищева, Т. Л. Настаушева, *XI Международная научная конференция “Рациональная фармакотерапия”*, Сборник научных материалов, Санкт-Петербург (2016), 53 – 55.
5. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом; электронный ресурс http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf, дата обращения 14.04.2016.
6. Ю. С. Ландышев, *Амурский мед. ж.*, **5**(1), 10 – 29 (2014).
7. Т. Л. Настаушева, О. А. Жданова, Г. А. Батищева, *Сборник тезисов XVIII съезда педиатров России “Актуальные проблемы педиатрии”*, Москва (2017), с. 203.
8. В. А. Обухова, В. В. Длин, *Рос. вест. перинатол. и педиатр.*, **6**, 79 – 83 (2014).
9. А. Г. Полунина, Ф. В. Исаев, М. А. Демьянова, *Ж. неврол. психиатр.*, **112**(10 – 2), 60 – 64 (2012).
10. А. М. Сатыбалдыев, *Совр. ревматол.*, **4**, 78 – 84 (2013).
11. Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, *Глюкокортикоидные препараты. Методическое пособие*; электронный ресурс <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk/>, дата обращения 14.04.2017.
12. Н. В. Торопцова, И. А. Баранова, *Совр. ревматол.*, **4**, 33 – 37 (2013).
13. Н. В. Торопцова, *Научно-практическая ревматол.*, **52**(4), 423 – 429 (2014).
14. А. Н. Цыгин, О. В. Комарова, Т. В. Сергеева и др., *Педиатр. фармакол.*, **3**(5), 41 – 47 (2006).
15. F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy, *Arch. Dis. Child*, **101**(9), e2 (2016).
16. F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy, *Arch. Dis. Child*, **101**, 365 – 370 (2016).
17. F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy, *PLoS ONE*, **12**(1), e0170259 (2017).
18. D. J. Brotman, J. P. Girod, A. Posch, et al., *Thromb Res.*, **118**(2), 247 – 252 (2006).
19. M. Broyer, G. Guest, M. F. Gagnadoux, *J. Pediatr.*, **120**(5), 721 – 725 (1992).
20. K. O. Cliff-Eribo, H. Sammons, I. Choonara, *Expert Opin Drug Saf.*, **15**(10), 1321 – 1328 (2016).
21. C. Erem, I. Nuhoglu, M. Yilmaz, et al., *J. Endocrinol. Invest.*, **32**(2), 169 – 174 (2009).
22. B. J. Foster, J. Shults, B. S. Zemel, M. B. Leonard, *Pediatr. Nephrol.*, **21**(7), 973 – 980 (2006).

23. D. Hahn, E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **18**(3), CD001533 (2015).
24. P. O. Hasselgren, *Cur. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **2**(3), 201 – 205 (1999).
25. *KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, Kidney Int. Suppl.*, **2**, 163 – 171 (2012).
26. N. Larkins, S. Kim, J. Craig, E. Hodson, *Arch. Dis. Child.*, **101**(4), 404 – 408 (2016).
27. R. M. Lombel, D. S. Gipson, E. M. Hodson, *Pediatr. Nephrol.*, **28**(3), 415 – 426 (2013).
28. M. A. Magiakou, P. Smyrnaki, G. P. Chrousos, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **20**(3), 467 – 482 (2006).
29. A. Miguel, F. Henriques, L. F. Azevedo, A. C. Pereira, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **23**(3), 221 – 233 (2014).
30. M. Peppas, M. Krania, S. A. Raptis, *Integr. Blood Pres. Control.*, **4**(3), 7 – 16 (2011).
31. D. Philibert, D. Cattran, *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, **4**(10), 550 – 559 (2008).
32. R. Pivonello, M. C. de Martino, M. de Leo, et al., *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **37**(1), 135 – 149 (2008).
33. J. L. Shaker, B. P. Lukert, *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **34**(2), 341 – 356 (2005).
34. R. Sihota, V. L. Konkal, T. Dada, et al., *Eye (Lond)*, **22**(1), 26 – 30 (2008).
35. J. Simmonds, N. Grundy, R. Trompeter, K. Tullus, *Arch. Dis. Child.*, **95**(2), 146 – 149 (2010).

Поступила 16.09.17

ADVERSE DRUG REACTIONS OF GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN CHILDREN

O. A. Zhdanova, G. A. Batishcheva, Yu. N. Chernov, and T. L. Nastausheva

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394036 Russia

The problem of adverse drug reactions accompanying pharmacotherapy is very important. Most adverse effects of corticosteroids develop when they are taken in high doses as anti-inflammatory, immunosuppressing, and anti-allergic agents. The type and frequency of adverse reactions of corticosteroids are different in children and adults. Long-term oral administration of corticosteroids in children lead to body weight increase, Cushingoid features, and growth retardation. The article considers the mechanism of development, clinical manifestations, and preventive measures of the most common adverse effects of corticosteroid therapy in children. Safe use of corticosteroids in children with nephrotic syndrome is reviewed. Recommendations on follow-up supervision of patients with glucocorticosteroid therapy and on the use of medications for pharmacological correction of side effects are given.

Keywords: glucocorticosteroid; adverse drug reactions; children; safety; nephrotic syndrome.