

УДК 616.231-002-053-08

*У.С. ХАСАНОВ, Ш.А. ЗАКИРОВА, Н.Н. АБДУЛЛАЕВА,
Н.Ш. НАДЖИМУТДИНОВА*

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ-ТРАХЕОКАНЮЛЯРОВ

*Каф. ЛОР-болезней (зав. – проф. К.А. Ходжаева)
Первого Ташкент. мед. ин-та*

Глюкокортикоиды нашли широкое применение во всех областях медицины благодаря своему влиянию на тонкие механизмы метаболизма почти во всех тканях и, нередко, на целый ряд обменных процессов в одной и той же ткани. Особенностью пускового метаболического воздействия этих гормонов является их способность пенетрировать через мембрану клетки и конъюгировать с внутриклеточным рецепторным протеином. Такой комплекс «глюкокортикоид-рецептор» опосредованно оказывает влияние на синтез белков путем регулирования матрицы рибонуклеиновой кислоты через ядерный геном клетки. Основная направленность действия глюкокортикоидов носит характер катаболизма во всех тканях: уменьшение синтеза и ускорение распада белков и нуклеиновых кислот, усиление процессов гликолиза и липолиза (Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова, 2002; Л.И. Ширяева, А.М. Поздняков, 2003; Edwards, Burnham, 2001; Shibata et al., 2003; Lundberg et al., 2004). Биологический эффект названных процессов проявляется замедлением деления и дифференциации клеток, инволюцией некоторых видов тканей (лимфоидная, мышечная, костная). При патологических состояниях глюкокортикоиды вызывают замедление синтеза основных веществ межклеточной ткани (коллагена, гиалина и др.), угнетают пролиферацию фибробластов, лимфоцитов, эозинофилов, стабилизируют мембраны клеток кининовой системы (Edwards, Burnham, 2001; Ardisson et al., 2002; Pelaia et al., 2003).

Клиническое влияние глюкокортикоидов выражается в подавлении и угнете-

нии воспалительных и иммунных реакций, замедлении гранулирования и рубцевания ран. Однако, наряду с лечебным действием, эти гормоны дают ряд побочных эффектов: повышают содержание глюкозы и азотистых веществ в плазме, угнетают полезные иммунологические реакции, приводят к потере белка, а также гиперкальциурии и остеопорозу. Помимо глюкокортикоидного воздействия, стероидные гормоны коры надпочечников обладают различной минералокортикоидной активностью: задерживают натрий и воду в организме, усиливают экскрецию калия почками.

Разнообразные клинические эффекты глюкокортикоидов побуждают одних клиницистов широко применять их в практике, других относиться к назначению гормонов с большой осторожностью.

При воспалительных заболеваниях гортани нет единого мнения о способах и методах использования гормонов. Вместе с тем наши исследования показали, что в лечении детей-трахеоканюляров кортикостероидные гормоны, наряду с антибактериальными препаратами, занимают одно из ведущих мест.

Для выбора наиболее рациональных схем назначения стероидных гормонов с целью максимального использования их полезных свойств и уменьшения побочных эффектов мы определили следующие возможные виды гормональной терапии.

1. Заместительная гормональная терапия, которая проводится в течение длительного периода непрерывным курсом с учетом физиологического биоритма работы

надпочечников и с периодической коррекцией доз препаратов.

2. Противовоспалительная (патогенетическая) гормональная терапия:

а) «короткий курс, начинающийся с больших доз гормона с быстрым их снижением и отменой на 4-5-е сутки;

б) пролонгированный курс в виде:

- непрерывной схемы лечения, при которой устанавливается ежедневная доза препарата;

- интермиттирующей схемы, которая предусматривает дозу препарата в определенном ритме (1 раз в 2, 3, 4 дня) в течение длительного времени.

Одной из разновидностей пролонгированного курса гормонотерапии является широко применяемый способ местного его введения в ткани вблизи очага воспаления. При этом местные инъекции, как правило, выполняются по интермиттирующей схеме.

При изучении патологических процессов в различных органах у детей-трахеоканюляров мы выявили группу больных (10 человек) с явным снижением функции коры надпочечников.

Так, из 7 детей с тимико-лимфатическим состоянием (ТЛД, тимико-лимфатический диатез) функция коры надпочечников была снижена у 5. В связи с низким содержанием в крови у этих пациентов обоих видов гормонов (кортизола и кортикостерона) они страдали от серьезных нарушений белкового, липидного, углеводного и водно-солевого обмена с соответствующей клинической симптоматикой.

Поскольку эта группа больных характеризовалась сложным сочетанием различной системной патологии, лечение их осуществлялось совместно с эндокринологом. Эндокринолог назначал заместительную гормональную терапию по непрерывной схеме. Для одновременного корригирования глюкокортикоидной и минералокортикоидной функций ребенок получал кортизон-ацетат в виде таблеток. После неоднократной коррекции суточной дозы под контролем показателей ЭКГ, электролитного состава крови, сахара крови при нормализации последних эндокринолог устанавливал поддерживающую дозу для заместительной терапии. Чаще всего для детей в возрасте до

5 лет суточная поддерживающая доза кортизона-ацетата составляла 0,0125-0,025 г, причем с учетом физиологического суточного ритма работы надпочечников препарат давался в строго определенное время однократно, утром.

После достижения стабилизации состояния мы начинали целенаправленную традиционную терапию.

Учитывая склонность таких больных в стрессовых ситуациях к острым сердечно-сосудистым и электролитным катастрофам, за 2-3 часа перед проведением под общим наркозом эндоскопического вмешательства и по его окончании мы дополнительно внутримышечно или внутривенно вводили им преднизолон из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела ребенка. Половина указанной дозы повторно давалась в вечерние часы. На следующие сутки ребенок получал обычную заместительную терапию кортизоном.

Детям, у которых надпочечники слабо реагировали на АКТГ-стимуляцию в пробе Торна (5 человек), постоянный прием гормонов не был показан. Однако, как и в предыдущей группе, для профилактики острой сердечно-сосудистой недостаточности в ответ на стрессовую ситуацию, связанную с наркозом и эндоскопией, этим пациентам аналогичным образом делались инъекции преднизолона до наркоза, по его завершении и в вечерние часы в первые послеоперационные сутки.

В связи с тем, что во всех случаях нарушения функции коры надпочечников патологический процесс в гортани имел гнойный характер, местно глюкокортикоиды мы не использовали. После ликвидации гнойного процесса в гортани и нижележащих отделах дыхательной трубки этим больным с целью профилактики грубого рубцеобразования назначались местные эндоларингальные инъекции суспензии триамцинолона-ацетата по ранее разработанным в нашей клинике методикам. Вместе с тем у лиц со сниженной активностью коры надпочечников имелась склонность к поздним обострениям хронических воспалительных процессов и медленной рубцовой трансформации воспалительных очагов, нередко с образованием келоидоподобных рубцов и истинных келоидов. Это, по-видимому, объясня-

лось извращенной реакцией тканей гортани на травму и воспаление, а также нарушением всех видов гуморальных и клеточных компонентов иммунитета (Edwards, Burnham, 2001; Shibata et al., 2003; Lundberg et al., 2004). Указанные обстоятельства подтверждались наблюдениями за 7 детьми с нарушенной функцией коры надпочечников. Так, у 4 из них в анамнезе были факты успешной деканюляции с повторной трахеотомией через 25-40 дней, 3 перенесли от 2 до 4 обострений бронхопневмонии. Все эти больные ранее получали по 2-3 курса антибактериальной и противовоспалительной терапии с временным улучшением. Общая длительность полученного ими лечения до поступления в нашу клинику составляла от 3 до 6 мес. Все это свидетельствовало о серьезных нарушениях тонких механизмов функционирования факторов защиты у детей-трахеоканюляров с тимико-лимфатическим состоянием.

В связи с такими выводами данному контингенту пациентов мы назначали общую гормональную терапию с противовоспалительной целью и для профилактики позднего рубцового стенозирования гортани и трахеи, а также повторных обострений хондроперихондрита и бронхолегочного процесса. Использовался метилпреднизолон в таблетках из расчета 0,2-0,4 мг на 1 кг массы тела ребенка в сутки. В детской практике мы для удобства применяли фармакологическую форму метилпреднизолона в виде депо-препарата под названием «Урбазон ретард-мите» утром однократно всю суточную дозу. «Урбазон ретард-мите» назначался детям-трахеоканюлярам с тимико-лимфатическим состоянием пролонгированным курсом при ежедневном приеме в период подготовки к деканюляции и в ближайшие дни после неё (10-14 дней). При этом с целью коррекции иммунных нарушений, электролитного баланса и расстройства углеводно-жирового обмена, вызываемых побочным действием гормона, одновременно с урбазоном мы использовали Т-активин (или тималин и иммуномодулин) – по 0,3-0,4 мл внутримышечно 2 раза в неделю, оротат калия – по 0,1 г 3 раза в сутки внутрь и липоевую кислоту – по 0,005-0,01 г в 3 приема внутрь.

После успешной деканюляции больной для продолжения длительного лечения урбазоном и предотвращения при этом атрофии коры надпочечников переводился на интермиттирующую схему терапии: препарат давался в суточной дозе 2 дня подряд с последующим перерывом в течение 2 дней (так называемая схема 2+2). В дни «отдыха» восстанавливалась адренокортикотропная функция гипофиза и функционировали надпочечники пациента, восстанавливался водно-электролитный баланс. Длительность интермиттирующего курса лечения после деканюляции определялась лечащим врачом совместно с эндокринологом, причем 3 детей с выраженным гипокортицизмом продолжали поддерживающий прием кортизона. Обычно интермиттирующий курс терапии метилпреднизолоном у обследуемых с трахеальной канюлей и тимико-лимфатическим состоянием проводился в течение 4-5 мес с постепенным уменьшением дозы до полной отмены. При этом критериями прекращения гормонотерапии служила стойкая нормализация функции внешнего дыхания, ликвидация эндобронхита, отсутствие рецидивов бронхопневмонии, уменьшение тени вилочковой железы. Основным и наиболее веским критерием отмены гормонов являлось отсутствие инфильтративных процессов в гортани и трахее, а также склонность к рубцовому стенозированию дыхательных путей. Это определялось при контрольных эндоскопиях.

Профилактический курс лечения метилпреднизолоном после деканюляции мы назначили и 8 детям с нормальной функцией надпочечников. Необходимость такой терапии мы видели в риске развития у некоторых из них поздних рубцовых стенозов гортани и трахеи. Вероятность позднего стенозирования гортани или трахеи после деканюляции резко возрастала в тех случаях, когда при относительно небольшом сроке канюленосения (25-40 дней) регистрировалась завершающая склеротическая стадия хондроперихондрита гортани. Грубая рубцовая деформация дыхательной трубки предполагалась также при распространенных гнойных процессах, поражающих несколько отделов гортани и трахеи, особенно если имелось нагноение параларингеальной

или перитрахеальной клетчатки. В ряде наблюдений об индивидуальной склонности к рубцеванию мы судили по выраженным стягивающим или келоидным рубцам на коже шеи ребенка вблизи от отверстия трахеостомы.

Во всех этих ситуациях у 8 детей с неизменным функционированием коры надпочечников мы назначали метилпреднизолон после успешной деканюляции по интермиттирующей схеме («2+2» или «3+2») сроком на 1,5-2 мес с постепенной его отменой. Как и в предыдущих случаях, больным давался «Урбазон ретард-мите» в таблетках однократно, утром из расчета 0,3-0,5 мг на 1 кг массы тела ребенка. В обязательном порядке проводилась профилактика побочного действия гормона путем применения Т-активина, оротата калия и липоевой кислоты.

Постепенная отмена гормонов у таких пациентов проводилась в амбулаторных условиях под наблюдением педиатра-эндокринолога. А дети с нарушенной функцией коры надпочечников, которые были ранее успешно деканюлированы, как правило, повторно госпитализировались в педиатрическое отделение для отмены гормонов в стационарных условиях.

Небольшая группа обследуемых с выраженным гипокортицизмом (3 ребенка), которые принимали с заместительной целью кортизон, после постепенной отмены метилпреднизолон в дальнейшем получали

длительное лечение в эндокринологическом отделении. У 2 детей через 2 года после деканюляции удалось добиться компенсации функции коры надпочечников и ликвидации гормонозависимости. У 1 больного констатировано последствие массивного некроза коры надпочечников в результате перенесенной тяжелой формы менингококковой инфекции и аспирационно-обтурационной асфиксии, поэтому в дальнейшем было предложено имплантировать ему под кожу кристаллы депо-препаратов кортизона и кортизола сверхдлительного действия.

Итак, общая системная терапия глюкокортикоидными гормонами с использованием различных схем применена нами у 25 детей-трахеоканюляров. Осложнения гормональной терапии отмечены лишь в 1 случае, который заключался в появлении симптомов передозировки кортикостероидов. Таких побочных действий, как электролитные и водные нарушения, отеки, остеопороз, «стероидные» язвы желудка или клинически выраженная депрессия иммунитета, мы не зарегистрировали.

Таким образом, резюмируя наши наблюдения по применению глюкокортикоидов у детей-трахеоканюляров, следует отметить, что данные препараты расширяют наши возможности по эффективному лечению больных с хондроперихондритом гортани и предотвращают поздние рубцовые деформации, а также стенозы гортани и трахеи после успешной деканюляции.

1. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. – М., 2002.
2. Ширяева Л. И., Поздняков А. М. Глюкокортикоидная терапия у детей-подростков / Метод. рекомендации. – Воронеж, 2003. – 7 с.
3. Ardisson P., Rota E., Durelli L. et al. Effects of high doses of corticosteroids on bone metabolism // J. Endocrinol. Invest. – 2002. – 25(2):129-33.
4. Edwards H.E., Burnham W.M. The impact of corticosteroids on the developing animal // *Pediatr. Res.* – 2001. – 50(4):433-40 (ISSN: 0031-3998).
5. Lundberg I.E., Grundtman C., Larsson E., Klarenskog L. Corticosteroids from an idea to clinical use // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2004. – 18(1):7-19.
6. Pelaia G., Vatrella A., Cuda G. et al. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases // *Life Sci.* – 2003. – 72(14): 1549-61.
7. Shibata H., Kurihara I., Kobayashi S. et al. Regulation of differential COUP-TF-coregulator interactions in adrenal cortical steroidogenesis // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – 85 (2-5): 449-56.

Поступила в редакцию 08.09.06.

© У.С. Хасанов, Ш.А. Закирова, Н.Н. Абдуллаева, Н.Ш. Наджимутдинова, 2006