

А.В. Шайтарова<sup>1</sup>, Е.Б. Храмова<sup>2</sup>, Л.А. Суплотова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тюменская областная клиническая больница

<sup>2</sup> Тюменская государственная медицинская академия

## Дискуссионные вопросы влияния глюкокортикоидной терапии беременных на здоровье детей

### Контактная информация:

Шайтарова Анна Владимировна, врач-детский эндокринолог Тюменской областной клинической больницы

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55, тел.: (3452) 28-77-15, e-mail: annashaytarova@mail.ru

Статья поступила: 01.09.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Синтетические глюкокортикоиды применяются в терапии беременных женщин с угрозой преждевременных родов или высоким риском врожденной дисфункции коры надпочечников у плода. В настоящее время доказано снижение показателей смертности недоношенных детей под влиянием такой терапии, а также уменьшение вирилизации наружных гениталий и мозга у плодов женского пола с врожденной дисфункцией коры надпочечников. В последнее десятилетие безопасность применения синтетических глюкокортикоидов у беременных является предметом активных дискуссий ввиду возможных неблагоприятных последствий воздействия дексаметазона на плод и здоровье будущего ребенка. Результаты исследований на моделях животных демонстрируют, что применение синтетических глюкокортикоидов опосредованно через плаценту оказывает влияние на развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода. В результате подобного воздействия у потомства отмечена гиперактивность (гиперреактивность) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, артериальная гипертензия, склонность к развитию метаболического синдрома, изменение поведения и снижение познавательных способностей. Исследования отдаленных последствий глюкокортикоидной терапии беременных женщин у детей немногочисленны и противоречивы.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, беременность, отдаленные последствия, поведение, дети.

Более двух десятилетий синтетические глюкокортикоиды широко используются в мировой практике акушерства. С середины 1980-х годов применяется пренатальная терапия дексаметазоном XX-плодов с классическим вариантом дефицита 21-гидроксилазы с целью предотвращения вирилизации наружных гениталий и влияния избытка андрогенов на половую дифференцировку мозга. С 1996 г. в России внедрена практика применения глюкокортикоидов у женщин на 24–34-й неделях гестации при угрозе невынашивания

для улучшения созревания системы сурфактанта у плода и предупреждения развития синдрома дыхательных расстройств у новорожденных. С начала 90-х годов на отдельных территориях РФ синтетические глюкокортикоиды применяются у женщин с подозрением на неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы при угрозе невынашивания беременности и измененных показателях адреналовых андрогенов на ранних сроках гестации. В частности, на территории Тюменской области за период 2002–2004 гг. супрес-

A.V. Shaytarova<sup>1</sup>, Ye.B. Khranova<sup>2</sup>, L.A. Suplotova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup> Tyumen State Medical Academy

## Discussion questions of influence of corticosteroid treatment in pregnant women on children's health

Synthetic corticosteroids are used in treatment of pregnant women with threat of premature birth or high risk of inborn dysfunction of adrenal cortex (IDAC) in fetus. The treatment results in the decrease of mortality of premature children and lessening of virilization of external genitals and brain in female fetus with IDAC. The safety of synthetic corticosteroids is actively discussed during last decade because of possible unfavorable effects of dexamethasone on fetus status and health of future child. Results of studies with animal models show effect of synthetic corticosteroids influences hypothalamus-hypophysis-adrenal gland system of fetus mediately through placenta. As a result, hyperactivity of hypothalamus-hypophysis-adrenal gland system, arterial hypertension, tendency to metabolic syndrome, alteration of behavior and decrease of cognitive function in generation was shown. There are only few studies of long-term effects of treatment with corticosteroids in pregnant women, they are contradictory.

**Key words:** corticosteroids, pregnancy, long-term effects, behavior, children.

сивная глюкокортикоидная терапия при подозрении на неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы была проведена у 24,8% беременных [1].

Отношение мировой медицинской общественности к пренатальной терапии синтетическими глюкокортикоидами неоднозначно. Предметом активных дискуссий становятся возможные побочные эффекты воздействия дексаметазона на плод в различные периоды онтогенеза, повышающие в последующем риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, поведенческой адаптации в течение острого стресса [2, 3], изменения поведения и познавательных способностей [4–7].

Известно, что центральная нервная система (ЦНС) высокочувствительна к влиянию различных тератогенных агентов в течение эмбрионального периода. Характер поражения ЦНС обусловлен периодом эмбрионального развития, в котором имело место неблагоприятное воздействие. Явная нейротоксичность может быть ассоциирована с глубокими нарушениями структуры и функции ЦНС. Субклиническая нейротоксичность выражается умеренной задержкой развития и снижением таких показателей, как вербальная рабочая память, когнитивные способности, визуальное и пространственное восприятие и мышление, концентрация внимания и «отвлекаемость», способность к подавлению импульсов, конструктивность мышления [8, 9]. Опасность субклинических расстройств функции ЦНС заключается в неблагоприятном влиянии на повседневную жизнь ребенка и неэффективности рутинных нейрофизиологических исследований в выявлении этих расстройств [10].

Глюкокортикоиды влияют на нормальное развитие мозга плода, воздействуя на процессы пролиферации клеток, роста и дифференцировки нейронов [11, 12]. Их влияние реализуется посредством двух типов глюкокортикоидных рецепторов: минералокортикоидных (М-Рц) и глюкокортикоидных (ГК-Рц), которые локализованы в областях мозга, связанных со стрессорной реакцией и играющих важную роль в формировании эмоций и когнитивных способностей — область CA1 гиппокампа, зубчатая извилина, ядра миндалины, медиальная префронтальная кора. Воздействие избытка глюкокортикоидов на плод обусловлено несколькими причинами: стресс у матери или лечение ее синтетическими глюкокортикоидами [13]. Пренатальное увеличение уровня стрессовых гормонов матери и/или плода ведет к необратимым неблагоприятным последствиям в последующей жизни новорожденного [14–17]. Гормональный сигнал глюкокортикоидов, оказывая влияние на развитие ЦНС плода [12], может потенцировать программирование функций мозга на длительный период времени и даже на всю последующую жизнь [2], что позволяет говорить об импринтинге. Повышение концентрации кортизола в период созревания гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы плода в последние недели беременности вызывает гиперреактивность этой системы опосредованно через перманентную десенситилизацию глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и последующее ослабление системы обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Гиперреактивность этой системы по отношению к стрессорным факторам в последующей жизни ассоциировано с расстройством активности нейротрансмиттерных систем (таких, как допаминергическая, серотонинергическая, GABA-эргическая) и предрасполагает к возникновению некоторых когнитивных нарушений, расстройствам целенаправленного поведения, депрессий и тревожных состояний [2].

Немногочисленные исследования последствий экзогенного воздействия синтетических глюкокортикоидов у детей обусловлены в большей мере этическими причинами. Цель проведенных исследований — изучение влияния синтетических глюкокортикоидов на фетальное программирование и риск развития метаболического синдрома у детей, матери которых получали синтетические глюкокортикоиды в период гестации при повышенном риске преждевременных родов или наличии врожденной дисфункции коры надпочечников у плодов женского пола. Несомненно, последствия применения синтетических глюкокортикоидов в значительной степени определяются видом препарата, дозой и длительностью курса, а также сроком гестации, в который начата терапия [11, 12, 18–21].

Данные, полученные в исследованиях, весьма противоречивы. Так, длительное исследование отдаленных последствий короткого курса лечения бетаметазоном 30-летних мужчин и женщин демонстрирует отсутствие влияния на неврологические, кардиоваскулярные, психические или когнитивные функции [18, 19]. Однако недавно опубликованные сведения свидетельствуют о случаях развития инсулинорезистентности (чаще у женщин) через 30 лет после антенатального воздействия бетаметазоном [18]. При изучении поведения и познавательных способностей у дошкольников, подвергшихся длительному антенатальному курсу лечения бетаметазоном (в сравнении с детьми, получившими бетаметазон однократно), зарегистрированы признаки гиперактивности, расстройства внимания и экстернальные проблемы. Нарушения основных интеллектуальных способностей у детей в том и другом случае не выявлено [20, 21]. У детей школьного возраста, получивших дексаметазон постнатально (в течение недели) по поводу респираторного дистресс-синдрома, выявлено скудное моторное развитие и низкие показатели IQ в сравнении с контрольной группой (плацебо) [22]. При исследовании отдаленных последствий применения дексаметазона в период внутриутробного развития у детей с повышенным риском врожденной дисфункции коры надпочечников проводили оценку показателей поведения и темперамента [23], долгосрочной памяти, познавательной деятельности и моторного развития; изменения показателей в сравнении с контрольной группой не зарегистрированы [24, 25]. Однако отмечены негативные эффекты антенатального воздействия дексаметазона на вербальную рабочую память и осознание своих схоластических способностей, а также повышенная социальная тревожность [25].

Следует заметить, что во многих исследованиях возникли определенные проблемы в проведении нейрофизиологических тестов, связанные с чувствительностью различных оценочных методов. Большинство опросников предназначено для обнаружения грубых нарушений высшей нервной деятельности и непригодно для субклинических, слабо выраженных расстройств, которые, тем не менее, влияют на развитие ребенка [13]. Кроме того, в разных возрастных группах используются различные оценочные тесты, что вызывает определенные трудности при их сравнении.

В последнее время повышенный интерес вызывают механизмы, через которые реализуются отсроченные последствия влияния глюкокортикоидов на плод. Недавние исследования у приматов и грызунов демонстрируют программирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы плода под влиянием глюкокортикоидов опосредованно через модуляцию глюкокортикоидных и мине-

ралокортикоидных рецепторов [26]. Комплексы глюкокортикоидов с димерами М-Рц и ГК-Рц «узнают» одни и те же гормон-чувствительные элементы в регуляторных областях компетентных генов, поэтому общая направленность действия низких и высоких концентраций глюкокортикоидов, реализуемых, соответственно, через М-Рц и ГК-Рц в качестве транскрипционных факторов, является сходной. Однако мономерный ГК-Рц в отличие от М-Рц действует еще и в качестве транспрессора. Данная функция реализуется за счет взаимодействия ГК-Рц с другими транскрипционными факторами, такими как активирующий протеин 1 (AP-1) и цитоплазматический фактор транскрипции (NF-κB), без связывания ГК-Рц с ДНК. Преобладание транспрессорной функции ГК-Рц над его действием в качестве транскрипционного фактора служит, вероятно, одной из причин развития болезней адаптации [4]. Кроме того, механизм онтогенетического программирования, очевидно, имеет адаптивную эволюционно-генетическую основу и способен обеспечить передачу эффекта неблагоприятного воздействия, перенесенного предками в ряду поколений [27–29].

В большинстве экспериментов на животных лечение синтетическими глюкокортикоидами обуславливало созревание системы сурфактанта легких у недоношенных новорожденных. Описаны последствия применения сверхвысоких доз глюкокортикоидов у беременных мышей, среди которых встречались кортикостероид-резистентные виды, однако не известны случаи использования подобных доз у людей. У грызунов, подверженных воздействию высоких доз кортикостероидов в антенатальном периоде, отмечалась низкая масса тела при рождении и артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперактивность гипоталамо-гипофизарной-адреналовой оси [30], нарушение способности приобретения навыков и расстройства памяти [31]. При изучении механизмов, опосредующих эффекты пренатального влияния синтетических глюкокортикоидов, у животных выявлены изменения в развитии переднего мозга, норадренергических и холинергических нейротрансмиттеров [32], изменение размеров и организации допаминергической системы среднего мозга с феминизацией и демаскулинизацией третичной цитоархитектоники у самцов [33]. Выявлено также истощение познавательной деятельности и заторможенность у некоторых

видов грызунов, подвергшихся пренатальной терапии дексаметазоном в течение всего срока гестации, включая последние ее недели [12].

При изучении последствий применения высоких доз дексаметазона (120–200 мкг/кг) с середины гестации до родов у африканских вельветовых обезьян было выявлено чрезмерное повышение реакции кортизола на стресс у 12-месячного потомства (препубертатный возраст у животных). Уже к 8 мес жизни у животных развивалась артериальная гипертензия, изменялась толерантность к глюкозе и отмечалась гиперинсулинемия. Наблюдавшееся уменьшение массы В клеток у животных в возрасте 1 года могло быть причиной диабета у взрослых особей. Как и у людей, пренатальное использование дексаметазона у обезьян не оказывало эффекта на массу тела при рождении, но сочеталось с уменьшением длины бедренной кости, демонстрирующее замедление процессов эмбрионального роста. Доказано, что применение дексаметазона в дозе 50 мкг/кг не имеет каких-либо значимых последствий [26]. При изучении отсроченных эффектов небольших доз дексаметазона (20 мкг/кг), назначенных овцам на ранних сроках гестации, также не выявлено каких-либо неблагоприятных последствий (в т.ч. изменения артериального давления) у 2-летнего потомства [34].

Таким образом, большинство исследований на моделях животных показало, что применение синтетических глюкокортикоидов в период гестации приводит к необратимым нейроэндокринным последствиям у потомства, характеризующимся эффектами запечатления (импринтинг), программирования поведения и определенных психологических функций на длительный период времени и даже на всю последующую жизнь [2]. В то же время известно, что не только этапы эмбриогенеза [12], но и локализация глюкокортикоидных рецепторов в нейронах мозга человека и животных имеют различия [35, 36]. Поэтому экстраполирование полученных на модели животных результатов возможно с серьезной поправкой. Учитывая высокую частоту применения синтетических глюкокортикоидов в период гестации у женщин с риском преждевременных родов, значительный научно-практический интерес представляет изучение отдаленных последствий подобного воздействия на развитие детей в различные периоды онтогенеза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Храмова Е. Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Тюмень, 2007. — С. 39.
2. Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E., Chrousos G. P. Pediatric stress: hormonal mediators and human development // *Horm. Res.* — 2003; 59 (4): 161–179.
3. Lupien S. J., Wilkinson C. W., Briere S. et al. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations // *Psychoneuroendocrinology.* — 2002; 27 (3): 401–416.
4. Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S. G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids // *Brain. Res. Rev.* — 2008; 57: 586–595.
5. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring // *Prog. Neurobiol.* — 2001; 65 (5): 427–451.
6. Huizink A. C., Mulder E. J., Buitelaar J. K. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? // *Psychol. Bull.* — 2004; 130 (1): 115–142.
7. Rice F., Jones I., Thapar A. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review // *Acta. Psychiatr. Scand.* — 2007; 115 (3): 171–183.
8. Dietrich K. N. Environmental neurotoxicants and psychological development. In: *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory and Practice.* Yeates K. O., Ris M. D., Taylor H. G., Ed. — New York: The Guilford Press: 2000. — P. 206–234.
9. Belanoff J. K., Gross K., Yager A., Schatzberg A. F. Corticosteroids and cognition // *J. Psychiatr. Res.* — 2001; 35 (3): 127–145.
10. Dennis M. Childhood medical disorders and cognitive impairment: biological risk, time, development, and reserve. In: *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory, and Practice.* Yeates K. O., Ris M. D., Taylor H. G., Ed. — New York: The Guilford Press: 2000. — P. 206–234.
11. Matthews S. G. Antenatal glucocorticoids and the developing brain mechanisms of action // *Semin. Neonatol.* — 2001; 6 (4): 309–317.
12. McEwen B., Chao H., Spencer R. et al. Corticosteroid receptors in brain: relationship of receptors to effects in stress and aging // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1987; 512: 394–401.
13. Lajic S., Wedell A., Bui T. H. et al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998; 83 (11): 3872–3880.
14. Seckl J. R., Meaney M. J. Glucocorticoid programming // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2004; 1032: 63–84.

15. Barker D.J. In utero programming of chronic disease // Clin. Sci. (Lond). — 1998; 95 (2): 115–128.
16. Barker D.J. Intrauterine programming of adult disease // Mol. Med. Today. — 1995; 1 (9): 418–423.
17. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // Int. J. Epidemiol. — 2002; 31 (6): 1235–1239.
18. Dalziel S.R., Walker N.K., Parag V. et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial // Lancet. — 2005; 365 (9474): 1856–1862.
19. Dalziel S.R., Lim V.K., Lambert A. et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial // BMJ. — 2005; 331 (7518): 665.
20. French N.P., Hagan R., Evans S.F. et al. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004; 190 (3): 588–595.
21. Wapner R.J., Sorokin Y., Mele L. et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids // N. Engl. J. Med. — 2007; 357 (12): 1190–1198.
22. Yeh T.F., Lin Y.J., Lin H.C. et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity // N. Engl. J. Med. — 2004; 350 (13): 1304–1313.
23. Trautman P.D., Meyer-Bahlburg H.F., Postelnek J., New M.I. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study // Psychoneuroendocrinology. — 1995; 20 (4): 439–449.
24. Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Baker S.W. et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004; 89 (2): 610–614.
25. Hirvikoski T., Nordenstrom A., Lindholm T. et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007; 92 (2): 542–548.
26. De Vries A., Holmes M.C., Heijnis A. et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function // J. Clin. Invest. — 2007; 117 (4): 1058–1067.
27. Дыгало Н.Н. Психонейроэндокринные свойства взрослого организма предопределяются особенностями экспрессии генов в раннем онтогенезе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2007; 93 (11): 1229–1235.
28. Drake A.J., Walker B.R. The intergenerational effects of fetal programming: nongenomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk // J. Endocrinol. — 2004; 180 (1): 1–16.
29. Drake A.J., Walker B.R., Seckl J.R. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2005; 288 (1): 34–38.
30. Seckl J.R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming // Eur. J. Endocrinol. — 2004; 151 (3): 49–62.
31. Emgard M., Paradisi M., Pironi S. et al. Prenatal glucocorticoid exposure affects learning and vulnerability of cholinergic neurons // Neurobiol. Aging. — 2007; 28 (1): 112–121.
32. Kreider M.L., Aldridge J.E., Cousins M.M. et al. Disruption of rat forebrain development by glucocorticoids: critical perinatal periods for effects on neural cell acquisition and on cell signaling cascades 41 mediating noradrenergic and cholinergic neurotransmitter / neurotrophic responses // Neuropsychopharmacology. — 2005; 30 (10): 1841–1855.
33. Slotkin T.A., Kreider M.L., Tate C.A., Seidler F.J. Critical prenatal and postnatal periods for persistent effects of dexamethasone on serotonergic and dopaminergic systems // Neuropsychopharmacology. — 2006; 31 (5): 904–911.
34. Dodic M., Tersteeg M., Jefferies A. et al. Prolonged low-dose dexamethasone treatment, in early gestation, does not alter blood pressure or renal function in adult sheep // J. Endocrinol. — 2003; 179 (2): 275–280.
35. Patel P.D., Lopez J.F., Lyons D.M. et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain // J. Psychiatr. Res. — 2000; 34 (6): 383–392.
36. Sanchez M.M., Young L.J., Plotsky P.M., Insel T.R. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation // J. Neurosci. — 2000; 20 (12): 4657–4668.



**Рекомендуется  
приучать ребенка  
к горшку в возрасте  
около 18 месяцев**

## Признаки готовности:

- ребенок остается сухим больше 2 часов подряд в дневное время;
- акты дефекации становятся регулярными и предсказуемыми;
- ребенок умеет ходить и в состоянии самостоятельно садиться на горшок;
- ребенок знает и понимает, для чего предназначен горшок и/или унитаза;
- у ребенка имеется фразовая речь (не менее чем из двух слов);
- ребенок начинает демонстрировать свою независимость при помощи слова «нет»;
- ребенок понимает и готов следовать инструкциям родителей;
- жестами или словами ребенок в состоянии сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта;
- ребенок умеет самостоятельно снимать трусы, подгузник, колготки при попытке воспользоваться горшком;
- ребенок демонстрирует нежелание ходить в запачканном подгузнике;
- ребенок проявляет интерес к подражанию действиям других членов семьи в туалете.

**Рекомендуется  
начинать приучение  
ребенка к горшку  
в возрасте около  
18 месяцев**

[www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)