

СУЧАСНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Лікар завжди мусить передбачувати результати дії ліків...

Це передбачення стосується не тільки позитивного ефекту, але навіть негативного, як кажуть, «побічної дії»

В.Х. Василенко, терапевт, академік АМН СРСР

Ще у 1929 році Хенч звернув увагу на те, що в одного хворого на ревматоїдний артрит (РА) настало різке поліпшення в період захворювання на жовтяницю, в іншому випадку спостережене поліпшення перебігу хвороби під час вагітності, що було пояснено викидом «антивітамінної субстанції Х». В результаті її пошуків Хенч і Кендал дійшли висновку про можливу протизапальну роль похідних кортистерону.

21 вересня 1948 року хворому на РА з лікувальною метою вперше було здійснено ін'єкцію великої дози кортизону, що розпочало сучасну еру глюкокортикостероїдної (ГКС) терапії.

Рецептори до ГКС наявні практично на всіх клітинах людського організму, що пояснює як плейотропність фармакологічної дії цих препаратів, так і неминучість розвитку їхніх небажаних ефектів у разі тривалого системного застосування. Звідси і перебільшена обережність окремих клініцистів до призначення цих препаратів, і «гормонофобія» батьків маленьких пацієнтів.

Проте протягом майже 70 років від першого введення ГКС залишаються найпотужнішими з протизапальних засобів.

Основним представником ГКС в організмі людини є кортизол. Продукт його метаболізму (кортизон) був першим штучним синтезованим ГКС, що став початковою базою для синтезу багатьох похідних, лише незначна частка з яких знайшла застосування в рутинній педіатричній практиці (рис. 1).

На сьогодні існує численна кількість синтезованих молекул ГКС. Незважаючи на спільність основних фармакологічних ефектів, їхня дія дещо відмінна у різних препаратах ГКС (табл. 1).

Механізм дії ГКС багатогранний. Їхній протизапальний ефект пов'язаний зі стабілізацією біологічних мембран. Стабілізація лізосомальних мембран у разі застосування ГКС відбувається шляхом гальмування перекисного окислення ліпідів і веде до обмеження викиду різних протеолітичних ензимів за межі лізосом, що запобігає деструктивним процесам у тканинах і зменшує запальні реакції (рис. 2).

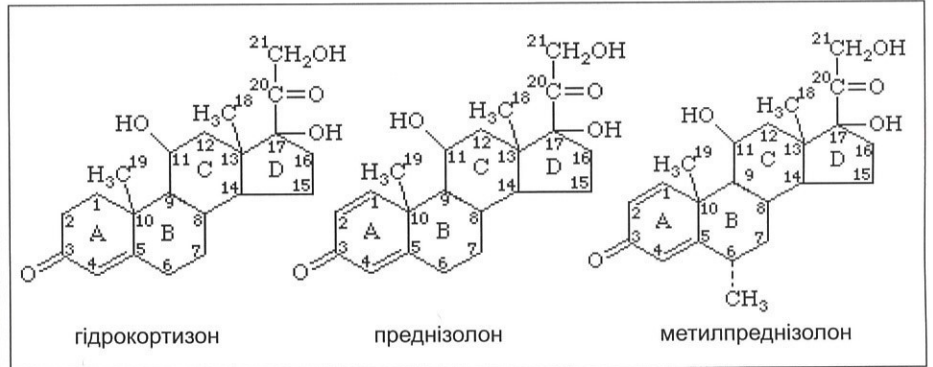


Рис. 1. Хімічні формули провідних глюкокортикостероїдів, які використовують у дитячій ревматології (<http://meduniver.com/Medical/Physiology/77.html>)

Табл. 1. Характеристика пероральних глюкокортикостероїдів (за Дядик А.І. та співавт., 2009)

Препарат глюкокортикостероїдів	Протизапальний ефект	Еквівалентна доза	Мінералокортикоїдний ефект	Плазмове напіввиведення
Кортизон	0,8	25	2+	30
Гідрокортизон	1	20	2+	90
Преднізон	3,5	5	1+	60
Преднізолон	4	5	1+	200
Метилпреднізолон	5	4	0	180
Тріамцинолон	5	4	0	300
Дексаметазон	30	0,75	0	100-300

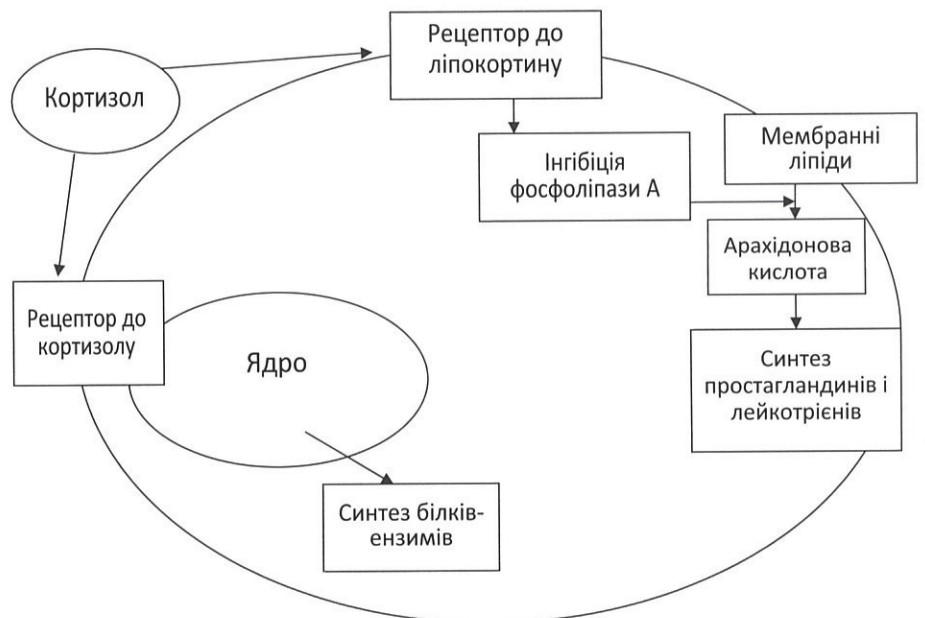


Рис. 2. Основні механізми дії глюкокортикостероїдів

На відміну від інших протизапальних засобів, у ГКС виражена й антипроліферативна дія. ГКС пригнічують проліферацію фібробластів і синтез колагену, а отже, і склеротичні процеси в цілому. Імуносупресивний ефект ГКС залежить від вибіркового гальмування функції і розвитку імунокомпетентних лімфоїдних клітин. Під впливом ГКС у тимусі відбувається руйнування утворених середніх і малих лімфоцитів, пригнічення подальшого утворення антитіл і ЦІК.

ГКС індукують утворення ліпокортинів, які мають протинабрякову активність, у відносно великих дозах вони гальмують розвиток лімфоїдної і сполучної тканин, пригнічують активність гіалуронідази та сприяють зменшенню проникності капілярів. Під впливом ГКС затримується синтез і прискорюється розпад білків.

Зазначені ефекти досягаються завдяки як геномній, так і негеномній дії ГКС.

Негеномні ефекти ГКС розвиваються протягом секунд і хвилин, до них належать:

1. Посилення синтезу протизапальних білків (ліпокортини-1 пригнічують активність фосфоліпази А-2), інгібіція секреторної лейкоцитарної протеази (SLPI), триптази; синтез ІЛ-10, антагоніста рецептора до ІЛ-1 (ІЛ-1 Ra); нейтральних ендопептидаз - ферментів, що беруть участь у руйнуванні брадикініну і тахікінінів).

II. Посилення експресії β 2-адренорецепторів.

Геномні ефекти ГКС відбуваються повільніше - протягом годин. Серед них найбільш важливі такі:

I. Пригнічення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1; ФНП- α ; гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактору; ІЛ-2; ІЛ-3; ІЛ-4; ІЛ-5; ІЛ-6; ІЛ-11; ІЛ-8) та інших месенджерів запалення - RANTES; MCP-1; MCP-3; еотаксину.

II. Інгібіція запальних ферментів (НО-синтетази, індукцибельної циклоксигенази-2 тощо).

III. Вплив на клітинні рецептори (наприклад, зменшення продукції та експресії ІЛ-1rlII).

IV. Пригнічення продукції ІЛ-5 та колонієстимулювальних факторів сприяє зменшенню тривалості життя імунокомпетентних клітин.

V. Зменшення експресії молекул адгезії (ICAM-1, E-селектину тощо).

Залежно від тривалості пригнічення синтезу адренокортикотропного гормону (АКТГ), яке викликане стандартною дозою (еквівалентною 50 мг преднізону), всі ГКС умовно можуть бути розподілені на три групи:

- ГКС *короткої дії* (гідрокортизон, кортизон, дефлазакорт), які пригнічують дію АКТГ менше, ніж на 36 годин;

- ГКС *проміжної дії* (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон), які пригнічують АКТГ протягом приблизно 48 годин;

- ГКС *тривалої дії* (дексаметазон, бетаметазон), які пригнічують АКТГ більше, ніж на 48 годин.

З огляду на геномний механізм дії ГКС зрозуміло, що тривалість їх ефекту безпосередньо не корелює з часом напіввиведення гормону з плазми. Наприклад, у кортизолу і дексаметазону (з плазмовим напіввиведенням 90 і 100 хвилин відповідно) є зовсім інший біологічний термін життя в тканинах, що становить 8-12 годин для кортизолу і 36-54 годин для дексаметазону.

Використання ГКС у лікуванні ревматичних захворювань (РЗ) базується на їх виразній протизапальній та імуносупресивній дії.

Головними показаннями до призначення ГКС у разі РЗ у дітей є:

- висока клініко-лабораторна активність захворювання;

- специфічне аутоімунне ураження окремих органів і систем (очей, нирок, серця, ендокринних залоз, нервової системи);

- гострі імунні кризи.

Існують особливості показань до призначення ГКС при різних нозологічних одиницях.

Окрім того, ГКС обов'язково призначаються дітям з РЗ і вторинною наднирковою недостатністю як замісна терапія, у разі алергічних ускладнень у процесі лікування, за розвитку небажаних ефектів базової хворобо-модифікуючої терапії (БХМТ) (цитопенія, гепатит, тощо), коли зберігається активність хвороби та неможливо продовжити БХМТ.

Правильним методом призначень ГКС у ревматологічній практиці вважається застосування на початку курсу лікування більш великих доз гормонів (адекватно щодо активності конкретної хвороби) з їх подальшим поступовим зниженням і відміною за можливості. Дози і темпи їх зниження у разі різних РЗ значно різняться; неоднакові також реакції організму на припинення ГКС-терапії. ГКС можна призначати в комбінації з іншими антиревматичними препаратами, а за необхідності - з будь-якими іншими лікарськими засобами.

Глюкокортикоїдна терапія РЗ може бути:

- локальною (внутрішньосуглобове застосування);

- місцевою (зовнішньою - у вигляді мазей, аплікацій, введення шляхом фоно- та електрофорезу);

- системною (пероральна і парентеральна).

Локальна та місцева ГКС-терапія використовується переважно у дітей з ураженнями суглобів.

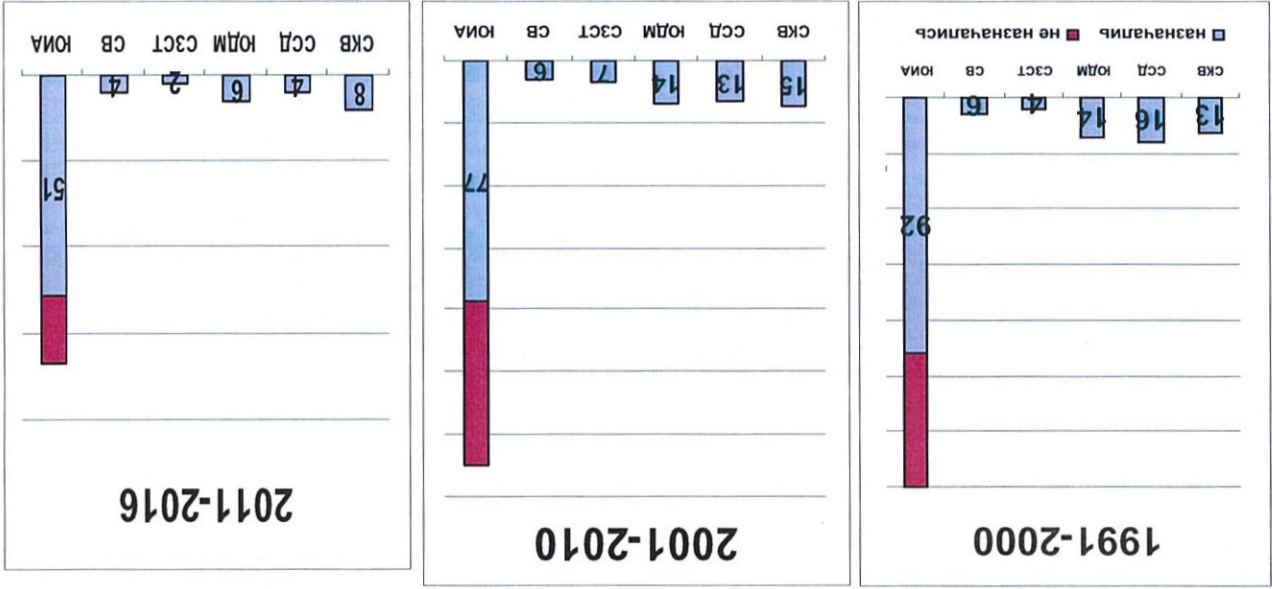
У великі суглоби (колінний, плечовий, гомілковий) може бути введено 1 мл (40 мг) метилпреднізолону або 1 мл (7 мг) бетаметазону, у середні (ліктьові, променево-зап'ясні) - максимально 0,5-0,7 мл, у дрібні - 0,1-0,2 мл. Введення ГКС у кульшові суглоби НЕ рекомендується, оскільки може розвинутися аваскулярний некроз голівок стегнових кісток. За потреби одночасного введення ГКС у кілька суглобів вважається доцільним вводити не більше 1 мл цього препарату загалом.

Особливості призначення ГКС в терапії ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Показання до призначення локальної терапії глюкокортикостероїдами у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Показання до призначення	Різновид препарату глюкокортикостероїдів		
	Метилпреднізолон	Бетаметазон	Триамцинолон
Синовіт з переважанням ексудативних процесів	Дрібні, середні, великі суглоби	Дрібні, середні, великі суглоби	Великі суглоби, тендовагініти, бурсити
Больовий синдром у суглобах з переважанням проліферації	Показаний	Показаний	Не показаний (може викликати атрофію м'яких тканин)
Синовіт окремих суглобів за наявності системних проявів хвороби	Може бути використаний за наявності лише одного симптому, що супроводжує активний синовіт, - лімфопроліферативного синдрому, субфебрильної лихоманки або висипу.	Може бути використаний у разі фебрильної лихоманки, кардиту, полісерозиті, проте перевага надається корекції системної дози або призначенню генно-інженерної біологічної терапії (ГІБТ)	
Синовіт у хворого синдромом екзогенного гіперкортицизму	Показаний	Не показаний (посилує прояви синдрому Кушинга)	Не показаний (посилує прояви синдрому Кушинга)

Рис. 3. Використання глюкокортикоїдної терапії у хворих на ревматичні захворювання за даними клінічного реєстру «Відлітлення хвороб сполучної тканини у дітей» (ІПАТ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ) у різні роки



За недостатнього або короткочасного ефекту внутрішньосуглобового введення ГКС, ми маємо позитивний досвід застосування їхньої комбінації з інтраартикулярними ін'єкціями цитостатичних препаратів (нікитинофосфамід).

Поріба в частому (частіше 1 раз на місяць) інтраартикулярному введенні ГКС, згідно наших спостережень, відображає неадекватність системної противревматичної терапії і вимагає її корекції.

Локальне застосування ГКС проти показане у разі:

- підзори на інфекційний (септичний процес) у первинних випадках або ускладнень лікування ЮІА;
- наявності геморагічного синдрому; неексудативного характеру артриду;
- виразній деформації суглобу (порушуються анатомічні співвідношення між суглобовими поверхнями (конгруентність суглобів) та підвищується ризик розвитку ускладнень);
- підзори або попереднього асептичного некротозу суглобовірного кісткового в'язкого субстанції або маловираженого ефекту від 2-ох попередніх уведень;
- великої кількості «активних» синовиальних в'язких в'язких.

Слід пам'ятати, що часте, повторне інтраартикулярне введення ГКС призводить до збільшення періартикулярного остеопорозу, відсутності десмуртизмів зміни у хрящі, підвищує ризик розриву інфекційних ускладнень і гіпотрофічної атрофії м'язів.

Нова редакція Національного протоколу передбачає можливість призначати ГКС внутрішньосуглобово у разі встановленні діагнозу ЮІА усім хворим. У пацієнтів з ураженням > 5 суглобів рекомендується

Використання внутрішньосуглобових ін'єкцій ГКС для лікування активного артриту рекомендується незалежно від застосування БХМТ або генно-інженерних біологічних препаратів (ІБІТ). Внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС, які приваду до клінічного поліпшення артриду, можна повторювати за необхідності прийимніми 4 місяці. Скорочення тривалості клінічної відповіді може означати необхідність ескаляції системної терапії.

Досі залишаються дискусійними такі питання:

1. Чи проводити інтраартикулярні ін'єкції ГКС за великої кількості «активних» синовиальних, яка частота введення є оптимальною?
2. Чи з'являються внутрішньосуглобові введення ГКС викликані системну дію?
3. Скільки попередніх таких уведень вважають критерієм недостатності подальшої терапії з використанням виключно інтраартикулярних уведень ГКС?
4. Чи доцільно вводити інтраартикулярно пропонувані препарати ГКС?
5. Чи доцільно використовувати так звану «хімічну синоектомію»?

У разі внутрішньосуглобової довіреного введення середньотерапевтичних доз ГКС їх дія може бути більшою короткочасною і в більшості випадків недостатньою для проведення тривалого лікування. Оновлення рекомендації ЕULAR з ведення хворих, які отримують ГКС проведеного бараторазово (2007-2010-1013 рр.). Проте рандомізовані клінічні дослідження (РКД), метою яких була оцінка ефективності, проведені лише у дорослих пацієнтів із системним червоним вовняком (СЧВ), поліміалгіями, раннім

РА, АНІА-асоційованими васкулітами, а у разі системної склеродермії (ССД) вивчалася лише пульс-терапія ГКС. Незважаючи на відсутність педіатричних досліджень у цьому напрямі, ГКС-терапія входить у всі відомі рекомендації, оцінка її ефективності базується на проспективних клінічних дослідженнях. ГКС залишаються препаратами вибору при всіх системних захворюваннях ревматичної тканини. У ДУ «ІПАТ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ» частота їх використання залишається значною (рис. 3).

Аналіз даних клінічного реєстру засвідчив, що за тривалого застосування ГКС перевага віддавалася призначенню метилпреднізолону (87% випадків), у решті хворих використовувалася преднізолон. Системні ГКС призначалися як прерапат першого ряду з метою мінімізації активності хвороби до досягнення ефекту БХМТ, а також при розвитку побічних ефектів БХМТ і за недостатньої ефективності та високого ризику розвитку небажаних подій терапії НІІТІ у разі ЮІА (ЮІА) та ювенільного спонділоартриту (ЮІА) (табл. 3).

В останні десятиліття у ревматологічній практиці набула поширення пульс-терапія надвисокими дозами ГКС, для чого зазвичай застосовують метилпреднізолон (частіше солю-медіон), який уводять 3 днів поспіль.

Найчастіше в дитячій ревматології застосовуються такі схеми пульс-терапії ГКС:

- масична пульс-терапія ГКС - 15-20 мг/кг метилпреднізолону (до 1000 мг/м²), що розчиняється в 100-200 мл фізіологічного розчину або 5% розчину глюкози за 30-60 хвилин протягом 3 днів.

Таблиця 4. Частота використання системної глюкокортикостероїдної терапії дітей з ревматичними хворобами (за даними клінічного реєстру хворих відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ІПАГ НАМНУ»)

Діагноз	Загальна кількість хворих	Частота використання ГКС, абс. числа (%)
Системний червоний вовчак	50	50 (100)
Ювенільний ідіопатичний артрит	324	178 (54,93)
Ювенільний дерматоміозит	83	73 (90,36)
Системна склеродермія	47	5 (10,63)
Геморагічний васкуліт	35	17 (48,57)
Інші васкуліти	9	9 (100)
Системні захворювання сполучної тканини	73	48 (65,78)
Гостра ревматична лихоманка	15	11 (73,33)
Всього	647	393 (60,74)

Існують певні особливості призначення системних пероральних ГКС при різних РЗ у дітей.

У разі **ЮІА використовуються нижчі дози ГКС**, які завжди призначаються на тлі БХМТ.

Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (2012), значне місце відведене більш ранньому використанню засобів біологічної терапії і суттєво обмежені показання для перорального призначення ГКС.

Дітям з низькою активністю системного ЮІА (активна лихоманка при оцінці лікарем і пацієнтом < 7) за відсутності факторів несприятливого прогнозу (6 місяців активної лихоманки, системних проявів або маркерів лабораторної активності) протягом 2 тижнів рекомендований прийом НПЗП, і лише при збереженні активності – призначення ГКС. У разі високого ступеня активності навіть за відсутності факторів несприятливого прогнозу хворим на системний ЮІА відразу призначаються ГКС.

Хворим на системний ЮІА у разі високого ступеня активності за наявності факторів несприятливого прогнозу відразу повинен бути призначений тоцілізумаб (за необхідності – доповнити цитостатичною або НПЗП-терапією). На жаль, виконання останньої рекомендації зовсім неможливе в умовах існуючої системи фінансування медичної галузі.

Нова редакція (2016) Клінічних настанов з лікування ЮІА підкреслює, що системні ГКС призначаються як швидкодіючий засіб хворим з високою активністю ЮІА, з органічними проявами хвороби (увеїт, перикардит тощо), пацієнтам з поліартикулярним РФ⁺-ЮІА. Доза ГКС у разі тривалого використанні не повинна перевищувати 0,2 мг/кг маси тіла за преднізолоном.

Між іншим, сьогодні в світі дитячої ревматології відбувається певний ренесанс використання низьких доз ГКС на початку лікування ЮІА. Оновлені рекомендації АCR (American College of Rheumatology, 2011) інформують про те, що якщо дітей з локалізованою формою хвороби можна лікувати тільки одними внутрішньосуглобовими ін'єкціями ГКС, то діти з активни-

ми системними проявами, загальною лікарською оцінкою 5 балів або вище або з кількістю суглобів з активним запаленням щонайменше 4-х, повинні лікуватися ГКС та/або анакінрою. Терапія тільки ГКС не повинна перевищувати 2 тижні, а за збереження симптоматики відразу призначається генно-інженерна біологічна терапія (ГІБТ).

Діти із синдромом гіперактивації макрофагів (СAM) можуть отримувати системні ГКС, анакінру й інгібітори кальциневрину.

Принципи раціональної пероральної глюкокортикоїдної терапії ЮІА

- початок лікування – за суворими показаннями (наявність системних проявів хвороби, високої активності з недостатнім ефектом НПЗП, зазначені вісцеральні ураження, небажані ефекти БХМТ);

- початкова доза ГКС обирається за стандартизованими показниками активності;

- за потенційною можливістю тривалого застосування ГКС перевага має надаватися використанню метилпреднізолону, зважаючи на менш виразні його побічні ефекти;

- добова доза ГКС розподіляється індивідуально з урахуванням фізіологічних циркадних ритмів і піків клінічних проявів системної запальної відповіді у конкретного хворого;

- під час вибору препарату ГКС, режиму його прийому та визначенні необхідного обсягу супутньої терапії враховують наявність коморбідної патології: хронічних інфекцій, у тому числі тубінфікування, порушення толерантності до вуглеводів, гастроєзофагеальної патології, артеріальної гіпертензії, порушень психічної діяльності тощо;

- під час переходу на підтримувальні дози ГКС можливе використання альтернативної схеми терапії за умови її ефективності;

- бажано використання курсів з мінімальною тривалістю.

Існують певні особливості призначення ГКС і пацієнтам з іншими РЗ.

Хворим на **гостру ревматичну лихоманку** призначаються середні або високі дози ГКС, проте курс триває здебільшого 3-6 місяців.

Хворим на **системну склеродермію** ГКС призначаються у низьких і середніх дозах у разі розвитку міозитів, порушення ковтання, гострому ураженні легень, нирок і швидкого прогресування хвороби.

У дітей із **системними васкулітами** ГКС призначаються завжди, причому в гострій стадії процесу перевага надається використанню вищих доз (від 2 мг/кг/добу). Винятком є геморагічний васкуліт, при якому пероральні ГКС призначаються лише за наявності гломерулонефриту з нефротичним синдромом або абдомінального кризу.

Системна глюкокортикостероїдна терапія СЧВ. ГКС є препаратами вибору у разі СЧВ, які призначаються у 100 % випадків. За власними даними протягом 5 років вдалося повністю відмінити ГКС лише 2 пацієнтам із СЧВ. Стартова доза зазвичай становить 1-2,5 мг/кг на добу за преднізолоном. Тривалість призначення стартової дози у хворих на СЧВ становить 1-3 місяці (до повного клінічного ефекту). Хворі вимагають повільнішого зниження дози препарату порівняно з пацієнтами з ЮІА або гострою ревматичною лихоманкою, проте частіше можливий перехід на інтермітуючу схему.

Глюкокортикостероїдна терапія ЮДМ

Як і у разі СЧВ, ГКС є засобами вибору у хворих на ЮДМ: при встановленні діагнозу вони призначаються усім хворим. Протягом 5 років пероральні ГКС вдається відмінити лише у 9 % пацієнтів з ЮДМ. Стартова доза при ЮДМ дорівнює середньо терапевтичному рівню – 1-2 мг/кг на добу за преднізолоном, причому перевага також надається метилпреднізолону, його неефективність відзначено лише у 6 % випадків. Особливістю ГКС-терапії у разі ЮДМ є триваліше призначення стартової дози – до стійкого ефекту, який досягається впродовж 1-4 і більше місяців. Зниження дози ГКС повинно бути дуже повільним (не більше 1/4 дози протягом 1 місяця).

Через короткий проміжок часу від початку широкого застосування ГКС стало очевидним, що у разі тривалого системного використання середніх і високих доз цих препаратів неминуче розвиваються тяжкі токсичні реакції, які можуть повністю нівелювати позитивний ефект лікування.

Узагальнені небажані явища тривалої системної ГКС-терапії

- **Низькорослість.** Для профілактики розвитку даного стану рекомендується призначати ГКС дітям віком до 5 років і дітям препубертатного віку за чіткими показаннями. Призначення ГКС може призвести до повної зупинки росту й обмеження пубертатного ростового «стрибка». Діти із системним ЮІА (в меншому ступені з поліартикулярним ЮІА) мають більшу схильність до розвитку низькорослості та диспропорційного фізичного розвитку.

- **Відставання у статевому розвитку.** Рекомендуються регулярні консультації відповідних спеціалістів.

вираженості процедури доцільна консультація дерматолога.

• Розвиток гоморозв'язаних симптомів: безперервні рецидиви захворювання під час лікування підтримувальними дозами ГКС.

• Розвиток гормонозалежності: за- гострення хвороби на тлі зниження дози або скасування ГКС.

• Синдром відміни.

У спостережених нами хворих також відзначені певні небажані ефекти ГКС (табл. 6).

Важко сказати, що надлишок ГКС під- силює попередні порушення діяльнос- ті ЦНС, проте патологіологічний меха- нізм цих проявів дотепер повністю не з'ясований. Виникнення змін психіки у хворих на СЧВ потребувало проведення диференціальної діагностики з ін- фіним воячковим цереброваскулярним, випішальне значення при цьому мало зникнення симптоматики під час швидко- го зниження дози ГКС до підтримувальної: Ми спостерігали також розвиток по- ліурії, полііпсії і ніктурії за відсутності глюкозурії після проведення курсу пильс- терапії ГКС у 2-ох хворих на СЧВ та од- ного пацієнта з геморагічним васкулітом. Підвищення діурезу до 3-5 л на добу може бути зумовлене антагоністичною дією ГКС щодо ефектів антидіуретичного гормону на ниркові каналиці, що викликає посилення інактивації антидіуретичного гормону і збільшення фільтрації.

У зв'язку з вираженою імуносупре- сивною дією ГКС-терапія може усклад- нюватися тяжким першім бактеріаль- ним, вірусним, грибовим і паразитарним інфекцій, до яких особливо схильні хворі з імунodefіцітними станами. На жаль, у таких ситуаціях навіть застосування до- веньного імунотропного, антибактеріаль- них і противірусних препаратів не завжди профілактують розвиток фатального кінця. У нашій практиці відзначається випадок летального реузультату внаслідок тяжкого перерізу вітряної віспи у хворого з вузли- ковим поліартерітом, яка отримувала се- редню лікувальну дозу ГКС. У літературі є повідомлення про успішне використання профілактичного методу у дітей, які три- валий час отримують ГКС-терапію, семи- денного курсу антибіотиків у віковому дозу- ванні, починаючи з 7-9-го дня від контакту з хворим на вітряну віспу.

Ще одним серйозним ускладненням тривалої ГКС-терапії є розвиток компре- сійних переломів хребта. ГКС, як відо- мо, не тільки безпосередньо знижують білково-синтетичну функцію остеобла- стів, а й пригнічують перетворення преос- теобластів в остеобласти, блокують фізі- ологічну дію вітаміну D в організмі на рівні клітинних рецепторів унаслідок подібнос- ті біохімічної будови. Реузультати наших досліджень показали, що при викорис- танні як лікувальних, так і підтримуваль- них доз ГКС у всіх хворих спостерігалось проносостаз і D-вітамінної забезпеченості організму, найбільш виражені у разі ЮА,

«Горб», атрофія м'язів рук і ніг.

• Випадкові почеси у верхніх евіділах травного каналу у дітей спостерігаються зрідка. Перед призначенням ГКС доціль- ним є попереднє ендоскопічне обстежен- ня хворого, а потім у процесі лікування ГКС – реузультативний клінічний огляд, вияв- лення типових скарг, за їх наявності – ре- комендовано проводити ендоскопічний контроль травного каналу. Пильом ГКС не проводяться вивчення метеоанам- лактичною метою при обтяженому анам- незу можливо призначати обволікальні засоби, антациди, інгібітори протонної помпи.

• Стероїдна міопатія у випадках ви- разного підтвердження міопатичного синдрому. Можуть призначатися трофічні засоби. Профілактики не потребує.

• Задньоканальна катаракта потре- бує реузультативного огляду окуліста.

• Шкірні зміни (імпетрихоз, пішіна ін- фекція шкіри, стрії, травматизація шкіри, глибокі рубці, потршення залозення рани, сте- роїдні вири на обличчі та тулубі) – у разі

• Алергічна гіпертензія (ізолява- не підвищення систолічного артеріаль- ного тиску (АТ) або підвищення систоліч- ного і діастолічного АТ). Доцільне моніто- рування АТ вже з початку призначення тривалої курсу високих доз ГКС. У разі гіпертензії та ураження нирок антигіпер- тензивні препарати можуть призначатися профілактично.

• Стероїдний остеопороз розви- вається у всіх хворих. Наврядка втрача- ють масу на тлі лікування ГКС від- бівається протягом перших 6-12 місяців терапії. Найвищий ступінь остеопорозу спостерігається у вигляді зникнення вазості тіл хребців і компресійних перело- мів, а також симптомів стискання корцівів спинного мозку і вираженого болювого синдрому у хребті, п'ятах, кульшових су- глобах. Доцільно є реузультативна (1 раз на рік) денситометрія.

• Ожиріння, яке має характерні риси: місьцеподібне лице, відкладення жиру на шії, грудях, животі, стероїдний

Небажана дія		Термін розвитку	Частота, %
Дуже часті			
збільшення маси тіла та перерозподіл підшкірного жиру	2-4 тижні	100	
остеопенічний синдром	3-4 тижні	100	
трофічні ураження шкіри	4-5 тижнів	66,25	
гірутизм	3-4 тижні	46,82	
Часті			
інфекційні ускладнення (підермія, кандидози шкіри та слизових тощо)	2-4 тижні	29	
артеріальна гіпертензія	3-4 тижні	24,93	
затримка росту та/чи статевого розвитку	більше 1-2 міс.	22,64	
міопатія	більше 1 міс.	20,61	
Рідкі			
порушення толерантності до вуглеводів	3-4 тижні	3,81	
ульцерація слизових оболонок травного каналу	2-3 тижні	7,13	
стероїдний психоз	1-2 тижні	0,76	
компресійні переломи хребта та великих трубчастих кісток	більше 3-4 міс.	0,76	
асептичний некроз голівки стегнової кістки	кілька років	1,01	
поліурія	2-3 тижні	0,76	

Таблиця 6. Частота і термін розвитку клінічних проявів небажаних ефектів глюкокортикоствероїдів у дітей з ревматичним хворобам (дані ВЗСТ ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ»)

Клінічні субтипи	Клінічні особливості	Тип антипід- що виявляються ГКС-терапії	Ефективність
Антисинтезний синдром	Гострий ПМ/ДМ, феномен Рейно, рука «механіка»	Антигіта до аміноа- цилсинтез і ПНК	Помірна з частими часом загостреннями під час зниження дози
Анти-SRP- синдром	Гострий тяжкий міозит, точок ситгально розізнавання	Антигіта до час- розізнавання	Низька
Анти-Мі-синдром	Класичний ДМ	Антигіта до ядрово- білкового комплексу (кД)	Висока
Перехресні синдроми	Поліморфні клінічні прояви змішані захворювання сполучної тканини	Антигіта до РНП	Висока чи помірна

Таблиця 5. Ефективність запальних міопатій (за Є. Л. Насоновим, 1995)

високої частоти процедури доцільна консультація дерматолога.

що пов'язано з односпрямованим негативним впливом на процеси остеогенезу цитокинового дисбалансу, що властиве цій хворобі. У більшості випадків остеопенічний синдром тривалий час перебігає безсимптомно, больовий синдром має незапальний характер і посилюється у разі тривалого статичного навантаження. Проте у 3 хворих із системним ЮІА, 4 пацієнтів з ЮДМ і 2-х дітей з недиференційова-

ним системним захворюванням сполучної тканини (СЗСТ) під час використання пульс-терапії або високих початкових лікувальних доз ГКС відбулися компресійні переломи хребців.

Ще одним небезпечним, але, на щастя, рідкісним ускладненням є розвиток асептичного некрозу голівок трубчастих кісток, який ми спостерігали у 2-х хворих на ЮІА, які тривалий час отримували

преднізолон. Виникнення під час лікування ГКС артралгій, особливо в плечовому, кульшовому і колінному суглобах, повинно насторожувати лікаря щодо розвитку цього ускладнення.

Запобігти розвитку ускладнень від системного застосування ГКС дозволяє проведення адекватного клініко-лабораторного моніторингу зі своєчасною корекцією терапії.

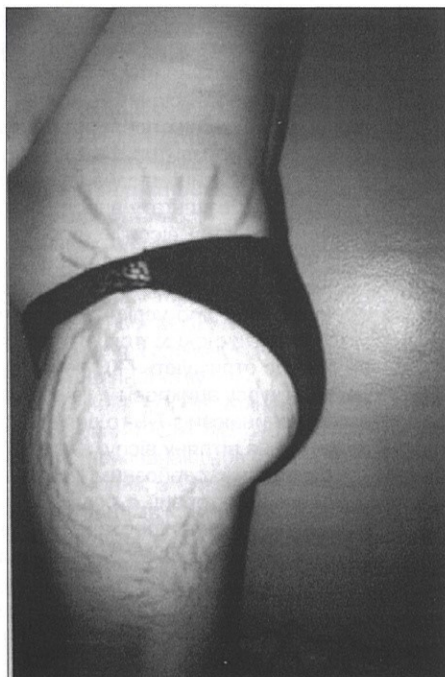
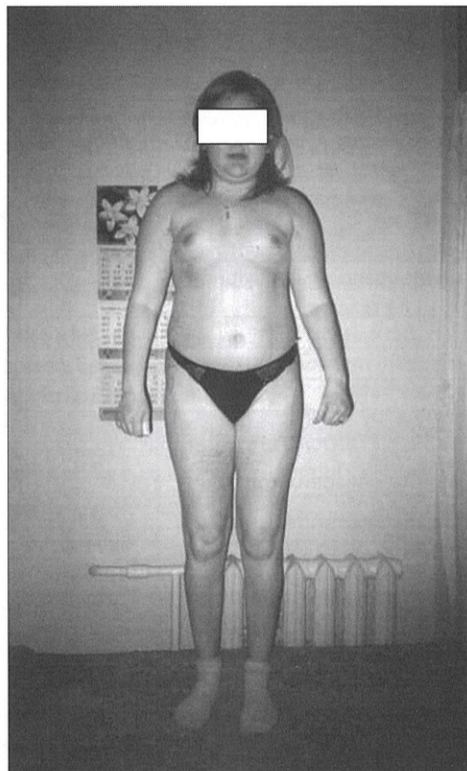


Рис. 3. Прояви синдрому екзогенного гіперкортицизму: типове місяцеподібне лице, перерозподіл жирової тканини, гірсутизм, стрії (спостереження проф. Ошлянської О. А.)



Діти 16 та 15 років



Дівчина 15 років, зріст 104 см

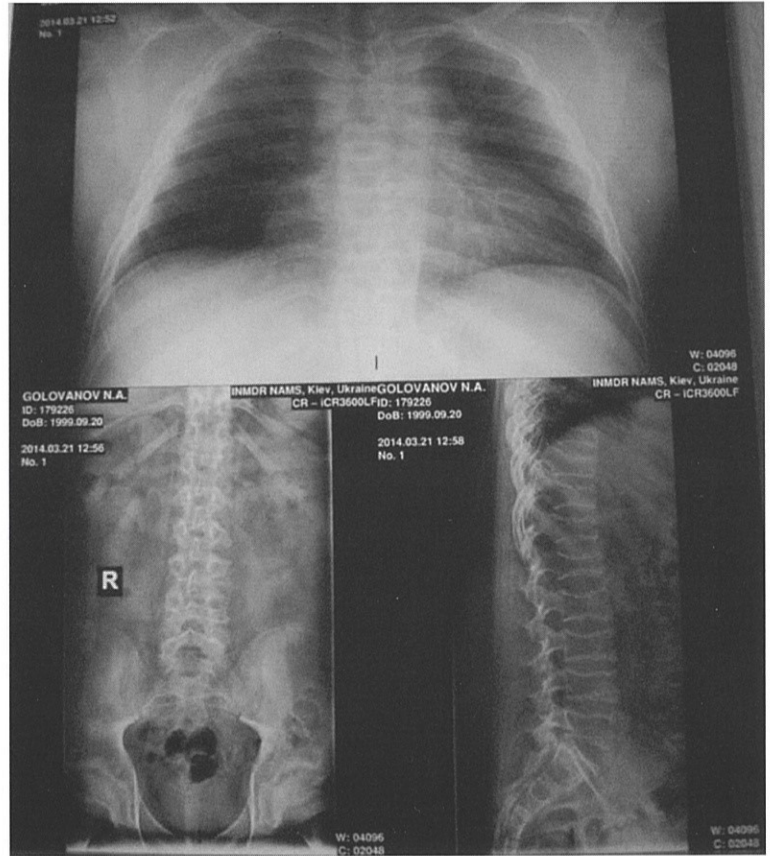
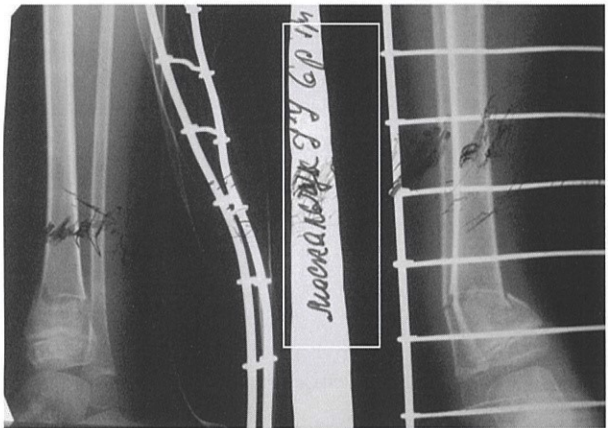
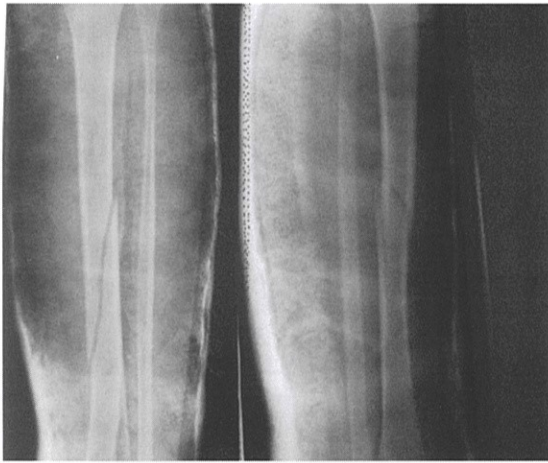


Дитина 11 років

Рис. 4. Затримка фізичного розвитку та виражена стероїдна міопатія внаслідок застосування глюкокортикостероїдів (спостереження проф. Ошлянської О. А.)



Рис. 5. Тяжкі трофічні ураження шкіри в термінальній стадії у дитини з ювенільним ідіопатичним артритом (спостереження к.м.н. Полук Т. А.)



В

Рис. 6. Переломи довгих трубчастих кісток (А) та компресійні переломи тіл хребців (В) на тлі остеопорозу за тривалого прийому глюкокортикостероїдів у хворих на ревматичні захворювання (спостереження проф. Ошлянської О. А.).

Таблиця 7. Порівняльна оцінка активності та небажаних ефектів глюкокортикостероїдів (за Дядик А.І. та співавт., 2009)

Ефект	Гідрокортизон	Преднізолон	Метилпреднізолон	Триамцинолон	Дексаметазон	Бетаметазон
Протизапальна активність	1	4	5	5	25	25
Еквівалентна доза	20	5	4	4	0,75	0,6
Пригнічення гіпофіза	3,4	4	5	5	40-50	40-50
Затримка натрію	1	0,8	0,2	0,2	0	0
Втрата калію	++	++	++	+	+++	+
Артеріальна гіпертензія	++	+	+	++	+++	++
Діабетогенний ефект	++	++++	+	++	+++	+++
Стимуляція апетиту	++	+	+	-	++++	
Надмірна маса тіла		++	+	0	+++	+++
Вплив на слизові оболонки		++	+	+	++++	++
Вплив на психіку	+	+++	+	+++	+++	++
Кушингоїд		+++	+	+++	++++	+++
М'язова атрофія		-	0	++++	+	
Остеопороз	++	+++	++	+++	+++	+++

Вираженість небажаних ефектів у разі застосування різних ГКС може відрізнитися (табл.7).

Отже, найкращими серед синтетичних ГКС за стійкістю і виразністю лікувального ефекту і сприйманням є преднізолон і метилпреднізолон. Перевагою триамцинолону (полькортолону), на перший погляд, є менша затримка в організмі пацієнта натрію і води, тому він іноді викликає навіть схуднення хворих, але поряд з цим і слабкість, м'язову атрофію, частіше спостерігаються гастродуоденальні ерозії та виразки і вазомоторний синдром з відчуттям припливу крові до голови. Тому для тривалого застосування в педіатричній практиці цей препарат непридатний. Дексаметазон (дексазон) може призводити до значної затримки рідини в організмі з розвитком недостатності кровообігу. Кортизон у даний час практично не застосовується у зв'язку з меншою ефективністю і гіршим сприйманням.

Переваги метилпреднізолону: менша кількість побічних ефектів за збереження протизапального ефекту. Особливі переваги має препарат метилпреднізолону «Медрол»: наявність різних форм випуску препарату, єдиний препарат, який застосовується для пульс-терапії у дітей в Україні, наявність різних дозувань у таблетованих препаратах, що підвищує комплаєнсність пацієнтів.

їх призначення подарувало життя багатьом людям, які хворіють на тяжкі аутоімунні захворювання. Відкриття надзвичайно високої їх ефективності при РА в світі час стало проливом в лікуванні цієї хвороби і послужило підставою для призначення в 1950 році Нобелівської премії з медицини американським вченим Хенчу, Кендалу і Рейхстену.

Проте, незважаючи на багаторічний досвід застосування ГКС-терапії при РЗ у дітей, вибір препарату й індивідуальності для кожного хворого схеми лікування представляє певні труднощі. Тому остаточно рішення про її доцільність і режим проведення, особливо, у вигляді пульс-терапії, з метою отримати максимальний терапевтичний ефект і запобігти розвитку ускладнень, має прийматися фахівцями клінік ревматологічного профілю, що мають відповідну кваліфікацію, що ґрунтується на достатньому клінічному досвіді у застосуванні засобів цієї групи.

Враді необхідно виключити використання в педіатричній практиці при відсутності показань (з жарознижувальною метою), конкретизувати показання для дитячої пульс-терапії і доцільність проведення профілактики небажаних подій у Національних протоколах лікування РЗ, запровадження карт отримання ГКС.

Моніторинг у хворих, які отримують ГКС-терапію, повинен включати:

- контроль маси тіла, корекцію дієти;
- контроль АТ;
- контроль рівня глюкози в крові;
- контроль електролітного складу плазми, корекція за необхідністю;
- контроль функціонального стану травного каналу, профілактика і лікування уражень;
- контроль проявів та профілактика остеопору;
- профілактика інфекційних ускладнень.

Раціоналізація системної глюкокортикоїдної терапії РЗ у дітей передбачає:

- початок дози повинна залежати від активності хвороби;
- раціональний та індивідуалізований розподіл добової дози;
- ширше використання альтернативних схем;
- урахування наявності коморбідної патології та імунного статусу (гастропротекція, лікування остеопору тощо);
- мінімальна ефективна доза і мінімальна можливість тривалість курсу.

Незважаючи на відсутність доказової бази ефективності ГКС у разі РЗ згідно сучасних вимог, їхня безумовна клінічна ефективність підтверджена півстоліттям успішного використання.

У ДУ «ІПАГ» ім. акад. О.М. Лук'янові НАМНУ» проведене дослідження щодо визначення частоти та особливостей уражень травного каналу у дітей, які отримували ГКС-терапію з приводу РЗ. За даними Л. І. Омеляченко Л. І. та І. В. Дудки (2009), серед 206 проаналізованих випадків використання ГКС у хворих на РЗ, з яких 54 - отримували ще НПЗП, а 187 - БХМТ, в 11,16% дітей була наявна попередня шлунково-кишкова патологія. Упродовж проведення курсу ГКС нові скарги з боку травного каналу з'явилися у 26,7% дітей. При проведенні фіброгастродуоденоскопії у 82,4% виявлено ознаки проявів катаральної гастропатії, лише у 2,9% випадків відзначено ерозивне ураження слизових оболонок шлунка, у 3,8% - поширене ураження, причому всі діти з ерозивним і поширеним ураженням отримували водочас ГКС+НПЗП+БХМТ.

Помилки застосування ГКС:

- використання пульс-терапії без обґрунтованих показань (у разі ЮІА - 36,3%);
- невмотивоване продовження тривалості курсів (1,4%);
- швидке зникнення дози або спроба відміни (3,9% - призначення в досконалих дозах протягом 2-4 місяців; підтримувальна доза менше 6 місяців; не враховувалася вихідна добова доза під час вибору схеми зникнення);
- використання монотерапії (5,9%);
- підвищення дози без сподоби корекції режиму прийому (1,2%);
- неадекватний моніторинг (14,17%);

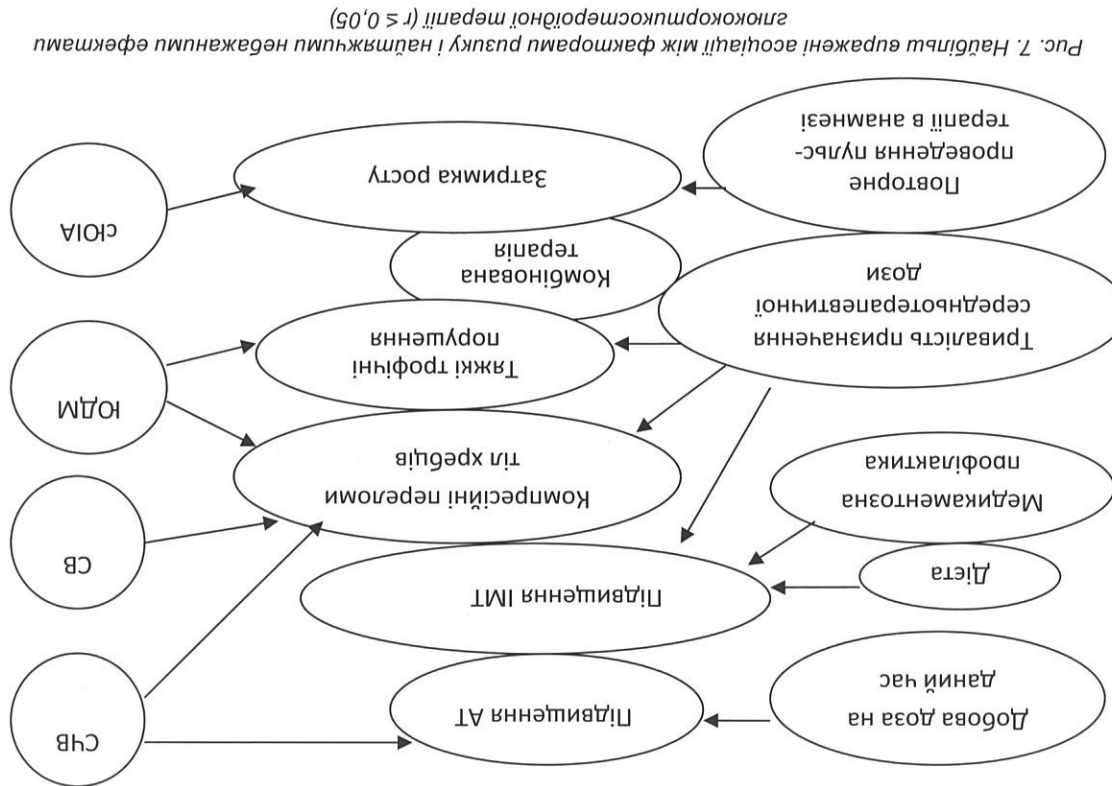


Рис. 7. Найбільш виражені асоціації між факторами ризику і негативними небажаними ефектами глюкокортикоїдної терапії ($r \leq 0,05$)