

ность, требовательность, умение сплотить коллектив и найти выход из самых сложных рабочих и жизненных ситуаций. Он прекрасный врач, предельно внимательный к больным детям и их родителям. Его отличают мудрость, доброжелательность, неизменная корректность и такт в общении с людьми.

С.Ю.Каганов — ветеран Великой Отечественной войны, имеет боевые и трудовые государственные

награды, многочисленные поощрения и благодарности Министерства здравоохранения, дирекции института.

Свой юбилей Самуил Юрьевич встречает полным энергией и творческих замыслов. Многочисленные ученики сердечно поздравляют юбиляра.

*Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ,
Редакция журнала "Пульмонология"*

Обзор

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-053.2-085.357.45.032.23

В.И.Петров, И.В.Смоленов, Н.А.Смирнов

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Волгоградская медицинская академия

Эозинофильное воспаление дыхательных путей, развивающееся при бронхиальной астме любой степени тяжести, требует эффективной терапии на самых ранних стадиях своего развития. В последние годы ингаляционные кортикостероиды рассматриваются в качестве "золотого стандарта" в лечении указанного состояния [13,43].

Учитывая универсальность механизмов действия ингаляционных кортикостероидов (ИКС), высокую клиническую эффективность препаратов, появились рекомендации по их более раннему применению при легкой и среднетяжелой астме у детей [3,13,39]. По мнению ряда авторов, назначение ИКС должно обсуждаться при наличии у ребенка персистирующих симптомов чаще 2—3 раз в неделю или при неэффективности 4—6-недельного курса ингибиторов дегрануляции тучных клеток [27]. Ингаляционные кортикостероиды используются в лечении бронхиальной астмы у детей уже более 20 лет, и все это время продолжается дискуссия о безопасности данных препаратов в педиатрической практике [14,17,45,51,54].

Целью данной работы является анализ литературных данных, посвященных изучению безопасности применения ИКС при бронхиальной астме у детей.

Как известно, назначение ингаляционных кортикостероидов может приводить к появлению топических и системных побочных эффектов. Большинство авторов, занимающихся оценкой безопасности ингаляционных кортикостероидов у детей, обычно акцентируют внимание на потенциальных системных эффектах препаратов — влиянии на функциональное состояние над-

почечников, метаболизм костной ткани, замедление роста, частоту образования катаракты, иммунологические показатели [1,34,38,43].

Влияние на функциональное состояние надпочечников

Уровень кортизола в плазме поддерживается секретией надпочечников и регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), вырабатываемым в гипофизе. В течение дня уровень кортизола колеблется в диапазоне 100—300 нмоль/л. Ночью происходит выброс АКТГ, приводящий к утреннему возрастанию концентрации кортизола в плазме до 1000 нмоль/л. Существуют индивидуальные различия во времени, когда отмечается максимальная активность надпочечников, но обычно пик концентрации кортизола приходится между 6 и 10 часами утра.

Для оценки функции надпочечников используются различные методы.

Однократное определение уровня сывороточного кортизола в утренние часы традиционно используется в качестве скрининга для выявления угнетения гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы. Однако существует вероятность, что утренний подъем концентрации кортизола может быть пропущен, особенно если он возникает после 8 часов утра. Измерение уровня кортизола в сыворотке в ночное время позволяет оценить базальную секрецию надпочечников, однако физиологическое значение этого показателя не вполне ясно [28].

Определение свободного кортизола в суточной моче более информативно при определении гиперфункции надпочечников, чем в ситуациях, когда продукция или секреция кортизола подавлена [42].

Содержание метаболитов кортизола в моче является более точным индикатором угнетения надпочечника, чем определение свободного кортизола [25], поскольку считается, что сумма метаболитов кортизола, выводящихся с мочой в единицу времени, тесно связана со скоростью продукции кортизола.

Наиболее удобным и информативным тестом, применяемым для определения функции надпочечников, считается введение фармакологических доз АКТГ [16]; при этом результат теста считается нормальным, если отмечается возрастание уровня кортизола в плазме на 220 нмоль/л или регистрируется пик кортизола > 550 нмоль/л.

Назначение ингаляционных кортикостероидов в низких и средних дозах не оказывает влияния на уровень кортизола в утренние часы [21, 23, 40, 47]. При использовании высоких доз ИКС показано умеренное снижение кортизола [32], которое менее выражено при применении флутиказона, чем беклометазона (табл. 1).

В ряде исследований показано статистически достоверное снижение ночного уровня кортизола в моче или крови при назначении 400 мкг/сут беклометазона [36, 45], однако клиническое значение этих находок неясно.

Назначение флутиказона в дозе 400—1250 мкг/сут не изменяло уровень кортизола в плазме в утренние часы, но снижало выделение кортизола с мочой в ночное время [15].

Снижение суточного или ночного высвобождения глюкокортикоидов становится клинически значимым, если надпочечники теряют свою способность отвечать на стимуляцию. Bisgaard [11] показал дозозависимое снижение уровня свободного кортизола в моче у детей, получавших 200—800 мкг/сут беклометазона дипропионата или будесонида, при этом у больных сохранялся нормальный ответ на введение АКТГ.

Нам не удалось обнаружить исследований, показавших снижение ответа надпочечников на введение АКТГ при назначении детям стандартных доз ингаляционных кортикостероидов.

Сравнение профилей безопасности различных ингаляционных кортикостероидов затруднено вследствие трудностей в интерпретации результатов из-за разной длительности лечения, различий в системах доставки, группах пациентов, методологии оценки функции надпочечников. Показано, что флутиказон и будесонид в меньшей степени, чем беклометазон влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [11, 32], что, вероятно, связано с меньшей системной биодоступностью этих препаратов.

Недавно установлено, что безопасность одного и того же препарата различается у больных с разной степенью тяжести астмы. Harris и Fuller [22] продемонстрировали более значительное падение уровня утреннего кортизола при назначении 2 мг/сут флутиказона у больных с легкой астмой по сравнению с пациентами, имеющими более тяжелое течение забо-

левания. Последнее может быть объяснено большим распределением в легких и абсорбцией флутиказона из-за более "открытых" дыхательных путей у больных с легкой степенью бронхиальной астмы. Этот факт требует более осторожного отношения к результатам исследований, полученным при назначении ИКС здоровым добровольцам или больным с очень редкими симптомами.

Таким образом, отсутствуют достаточные основания считать, что назначение ингаляционных кортикостероидов детям в суточной дозе до 400 мкг/сут по беклометазону (200 мкг/сут по флутиказону) оказывает подавляющее действие на функцию надпочечника. При использовании более высоких доз (400—800 мкг/сут по беклометазону), особенно у детей с нормальными показателями функции внешнего дыхания, может отмечаться некоторое снижение уровня кортизола в ночное время, что, вероятно, не имеет клинического значения. При назначении высоких доз ИКС (800—2000 мкг/сут) необходимо учитывать соотношение между пользой от применения и потенциальным риском [10]. Этим же больным необходимо рекомендовать мониторинг функционального состояния надпочечников.

На практике определение утреннего кортизола в крови является простейшим методом скрининга надпочечниковой недостаточности. Если есть основания подозревать угнетение надпочечников, целесообразно проведение фармакологической пробы с АКТГ [42].

Влияние на метаболизм костной ткани

Метаболизм костной ткани обычно определяется путем оценки маркеров образования и резорбции кости или прямым определением плотности костной ткани (*bone density*) [42, 44].

К наиболее широко используемым маркерам образования костной ткани относят костную фракцию щелочной фосфатазы (*bone-specific alkaline phosphatase*), остеокальцин (*osteocalcin*), проколлагеновые пептиды 1-го типа (*Type I procollagen peptide*).

Маркеры резорбции костной ткани, определяемые в сыворотке, включают С-терминальный пиридин, перекрестно связанный с телопептидом коллагена (*C-terminal pyridinium cross-link telopeptide domain of collagen*) и тартрат-резистентную кислую фосфатазу (*tartrate-resistant acid phosphatase*). Некоторые маркеры резорбции кости, такие как гидроксипролин (*hydroxyproline*), пиридинолин (*pyridinoline*), деоксипиридинолин (*deoxypyridinoline collagen cross-link proteins*), можно определять в моче.

Метаболизм костной ткани у детей протекает быстрее, чем у взрослых, содержание маркеров образования и резорбции костной ткани сильно варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня физической активности, характера диеты, степени выраженности и частоты симптомов астмы [27]. Нормативные значения маркеров образования и резорбции костной ткани у детей недостаточно изучены.

Доступно лишь небольшое число контролируемых работ, посвященных изменению костного метаболизма

Результаты 10 контролируемых исследований, проведенных в 1988—1996 годах, посвященных изучению влияния ингаляционных кортикостероидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей с бронхиальной астмой

Источник	Препарат, доза	Длительность курса	Группа больных	Влияние на			
				утренний уровень кортизола в крови	ночной уровень кортизола в крови (моче)	суточную экскрецию кортизола с мочой	результаты пробы с АКТГ
<i>Gustafsson P. et al. [21]</i>	Флутиказон, 200 мкг/сут	6 нед.	398 детей 4—19 лет	Не влияет	—	—	—
	Беклометазон, 400 мкг/сут	6 нед.		Не влияет	—	—	—
<i>Piacentini G.L. et al. [40]</i>	Флунисолид, 1000 мкг/сут	2 мес.	20 детей	Не влияет	—	Не влияет	Не влияет
<i>Doull I.J.M. et al. [18]</i>	Беклометазон, 400 мкг/сут	7 мес.	94 ребенка 7—9 лет с легкой астмой	—	Не влияет	—	—
<i>Nicolaizik W.H. et al. [36]</i>	Беклометазон, будесонид, 400 мкг/сут	2 нед.	12 детей с тяжелой астмой	—	Снижает	Снижает	Не влияет
<i>Hoekstra M.O. et al. [23]</i>	Флутиказон, 200 мкг/сут	3 мес.	34 ребенка со среднетяжелой астмой	Не влияет	—	Не влияет	—
<i>Lorentzen K.A. et al. [32]</i>	Флукализон, 1000 мкг/сут	12 мес.	213 детей с тяжелой астмой	Не влияет	—	—	—
	Беклометазон, 2000 мкг/сут	12 мес.		Умеренно снижает	—	—	—
<i>Volovitz B. et al. [48]</i>	Будесонид, 200 мкг/сут	3—5 лет	11 детей 7—12 лет с тяжелой астмой	Не влияет	Не влияет	Не влияет	Не влияет
<i>Lipworth B.J. et al. [31]</i>	Будесонид, 200 мкг/сут	4 дня	8 детей с легкой и среднетяжелой астмой	—	—	Не влияет	—
	Элутиказон, 400 мкг/сут			—	—	Не влияет	—
<i>Tabachnik B. et al. [45]</i>	Беклометазон, 400 мкг/сут	—	дети с тяжелой астмой	—	Снижает	—	—
<i>Bisgaard H. et al. [11]</i>	Беклометазон, 200 мкг/сут	4 нед.	30 детей с легкой астмой	—	—	Не влияет	Не влияет
	400 мкг/сут			—	—	Не влияет	Не влияет
	800 мкг/сут			—	—	Снижает	Не влияет
	Будесонид, 200 мкг/сут	4 нед.	3 — детей с легкой астмой	—	—	Не влияет	Не влияет
	400 мкг/сут			—	—	Не влияет	Не влияет
	800 мкг/сут			—	—	Не влияет	Не влияет

у детей с астмой (табл.2). Данные, полученные при анализе влияния ИКС на маркеры образования и резорбции костной ткани, достаточно противоречивы.

Будесонид в дозе 400—800 мкг/сут в течение 6 месяцев приводил к снижению остеокальцина и карбокси-аминотерминальных пропептидов проколлагена типа 1 [44]. В работе *Wolthers* [53] также показано дозозависимое снижение уровня маркеров резорбции и образования костной ткани по мере возрастания дозы будесонида с 200 до 800 мкг/сут.

Konig [27] установил, что для детей с астмой характерен достоверно более низкий уровень остеокальцина в сыворотке, который снижается по мере уменьшения контроля над симптомами заболевания. В этой же работе показано, что длительное (в среднем — 25 мес.) назначение детям с астмой беклометазона

в дозе 300—800 мкг/сут приводило к снижению тартрат-резистентной кислой фосфатазы, что позволило сделать вывод об увеличении резорбции костной ткани. Другие маркеры, отражающие костный метаболизм, в процессе лечения не изменялись.

Le Bourgeois [29] отмечает некоторый рост остеокальцина у больных астмой дошкольного возраста на фоне шестимесячного курса лечения беклометазоном в дозе 500—860 мкг/сут.

Две недавно проведенные работы [4, 24], изучавшие влияние коротких (2—8 недель) курсов будесонида и флутиказона, не выявили влияния ИКС на маркеры образования или деградации коллагена.

Денситометрия костной ткани является более точным способом оценки выраженности костного метаболизма и выявления остеопороза. Измерения могут прово-

Результаты 9 контролируемых исследований, проведенных в 1993—1996 годах, посвященных изучению влияния ингаляционных кортикостероидов на метаболизм костной ткани у детей с бронхиальной астмой

Источник	Препарат, доза	Длительность курса	Влияние на		
			маркеры образования костной ткани	маркеры резорбции костной ткани	плотность костной ткани
Konig P. et al. [27]	Беклометазон, 300—800 мкг/сут	> 6 мес.	Не влияет	Уменьшает	Не влияет
Sorva R. et al. [44]	Будесонид, 400—800 мкг/сут	6 мес.	Уменьшает	Уменьшает	—
Wolthers O.D. et al. [53]	Будесонид, 200—800 мкг/сут	18 дней	Уменьшает	Уменьшает	—
Le Bourgeois M. et al. [29]	Беклометазон, 500—860 мкг/сут	6 мес.	Увеличивает	Не влияет	—
Agertoft L. et al. [4]	Флукаказон, 800 мкг/сут	2 нед.	Не влияет	Не влияет	—
	Будесонид, 800 мкг/сут	2 нед.	Не влияет	Не влияет	—
Hoekx J.C.M. et al. [24]	Будесонид, 400 мкг/сут	8 нед.	Не влияет	Не влияет	—
	Флутиказон, 400 мкг/сут	8 нед.	Не влияет	Не влияет	—
Martinati L.C. et al. [35]	Беклометазон, 300—500 мкг/сут	5—8 мес.	—	—	Не влияет
Baraldi E. et al. [9]	Беклометазон, 300—400 мкг/сут	6 мес.	—	—	Не влияет
Hoop R.J. et al. [26]	Различные препараты	7—16 мес.	—	—	Не влияет

диться с использованием количественной компьютерной томографии или прямолинейного сканирования. У детей наиболее часто используется двойная (*dual-energy*) рентгеновская абсорбциометрия проксимальной трети луча или люмбальных (L2-L4) позвонков. Эта процедура дает меньшую лучевую нагрузку, чем обычная рентгенография. Привлекательным представляется применение технологии ультразвукового исследования пяточной кости [42], однако данная методика у детей с астмой пока не применялась.

Физические методы измерения плотности костной ткани не выявили негативных эффектов при назначении ИКС [9,26,27,35], даже при большой длительности лечения.

Вероятно, ИКС не оказывают значительного влияния на метаболизм костной ткани у детей. Для интерпретации результатов, касающихся изменения содержания остеокальцина и тартратрезистентной кислой фосфатазы при лечении ИКС, необходимы дополнительные данные, полученные у здоровых детей различных возрастных групп.

Целесообразным представляется изучение влияния частоты и тяжести симптомов астмы на образование и резорбцию костной ткани, а также проведение долгосрочных исследований, касающихся особенностей метаболизма костной ткани у детей, длительно получавших ингаляционные кортикостероиды и альтернативные лекарственные средства.

Влияние на рост ребенка

Скорость роста ребенка различается в разные периоды жизни. В течение первых 2 лет после рождения ребенка отмечается быстрый линейный рост, зависящий главным образом от характера питания. Затем скорость роста несколько замедляется и регулируется в основном гормоном роста. В период полового созревания

возникает ростовой скачок, скорость роста при этом определяется уровнем гормона роста и половых гормонов [42].

Линейный рост у здоровых детей и больных хроническими заболеваниями происходит непродолжительными ростовыми скачками, чередующимися с длительными периодами медленного или незначительного роста. Примерно у половины здоровых детей предпубертатного периода отмечаются сезонные вариации скорости роста. Эти особенности роста приводят к тому, что обычно отмечается лишь незначительная корреляция между краткосрочным (текущим) и длительным ростом [42].

Для оценки влияния ИКС на рост больных применялись различные подходы, которые можно разделить на две группы: влияние на краткосрочный рост (от 2 недель — до нескольких месяцев) и длительный рост ребенка (более 1 года).

Краткосрочный рост

Около 15 лет назад в клинической практике начал использоваться кнемометр (*knemometer*) — прибор, предназначенный для точного определения длины голени. Электронное измеряющее устройство прибора способно определять расстояние между верхней поверхностью колена и подошвенной поверхностью ступни с точностью до 0,2 мм. Достоверность повышается при проведении измерений в одно и то же время суток и при сохранении одинакового уровня физической активности [33]. Кнемометрия используется для краткосрочной (от 2—3 дней) оценки скорости роста у детей с хроническими заболеваниями. Обычно измерения проводятся 2 раза в неделю, рост голени выражается в мм/нед.

При использовании кнемометрии у больных с астмой показано отсутствие системной активности при назна-

чении флутиказона и будесонида в дозах менее 400 мкг/сут (табл.3). При назначении более высоких доз препаратов некоторыми исследователями [18,50,51, 52] отмечалось снижение краткосрочной скорости роста голени.

Клиническое значение кратковременного замедления роста голени ребенка до настоящего времени не ясно. Доказано, что кратковременное исследование скорости роста голени ребенка не может использоваться для оценки дальнейшей скорости роста и прогнозирования конечного роста ребенка [54].

Аппаратура для кнемометрии дорогостоящая, получение воспроизводимых данных зависит от навыков персонала и большого числа различных факторов (табл.4). Определение кратковременного роста голени, вероятно, не играет роли в повседневном мониторинге безопасности ИКС, но может с успехом применяться для сравнения безопасности различных ингаляционных кортикостероидов и способов их доставки.

Долговременный рост

Для определения долговременного роста требуется качественный ростомер, который регулярно калибруется, и специально подготовленный антропометрист, работа которого периодически контролируется [42]. Для исключения ошибки рекомендуется проводить измерения роста не реже 1 раза в 3 месяца. Существует много факторов, которые нужно учитывать при непосредственном измерении роста и интерпретации полученных результатов (см.табл.4).

Наиболее полное исследование влияния ингаляционных кортикостероидов на линейный рост детей проведено *Allen et al.* [6]. Авторы выполнили мета-анализ 95 работ, посвященных данной проблеме, которые включали 810 пациентов. При сравнении достигнутого и ожидаемого роста детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные кортикостероиды, нарушения роста выявлены не были.

Однако в некоторых работах были получены отличающиеся данные. Так, *Growley* [17] в 12-месячном исследовании, включавшем детей 4—11 лет, показал некоторое замедление скорости роста у 50% детей, получавших беклометазон и у 21% детей, получавших будесонид. Однако 74% мальчиков и 62% девочек еще до включения в работу имели снижение роста, что ставит вопрос о связи выявленного замедления

роста и применения ИКС. В этой же работе показано, что замедление роста не было обусловлено снижением секреции гормона роста и инсулинподобного фактора роста.

В работе *Thomas* [46], выполненной на 6 детях со среднетяжелой астмой (средний возраст 2,8 года), получавших беклометазон в дозе 300—800 мкг/сут показано замедление темпов роста при небольшой длительности лечения. При уменьшении дозы или отмене препарата скорость роста значительно возросла. Возможно, замедление роста было связано с тяжестью заболевания, а ускорение — с достижением контроля над астмой.

Особые методические трудности возникают при изучении влияния ИКС на рост ребенка при тяжелом течении астмы. Большинству этих больных периодически требуются назначения коротких, или не очень коротких, курсов системных кортикостероидов для купирования симптомов обострения. Системные кортикостероиды, как известно, способны значительно угнетать рост ребенка [49].

В работе *Ninan* [37] показано, что плохо контролируемая астма сама по себе негативно влияет на рост ребенка, причем независимо от того, получают дети ингаляционные кортикостероиды или нет. В этой же работе установлена прямая корреляционная зависимость между эффективностью контроля над заболеванием и скоростью роста подростков.

Назначение таким больным ИКС приводит к исчезновению или уменьшению потребности в системных кортикостероидах и, как правило, к наступлению контроля над астмой. *Konig* [28] считает, что потенциальное негативное влияние высоких доз ИКС на рост ребенка с тяжелой астмой полностью компенсируется положительным терапевтическим эффектом этих препаратов.

Достаточно противоречивые данные получены при оценке влияния ИКС на рост детей с легкой астмой. В работе *Doull* [18] отмечалось замедление роста у детей при назначении беклометазона в дозе 400 мкг/сут в течение 7 месяцев. Однако большинству больных, включенных в данное исследование, вообще не требовалось регулярной противовоспалительной терапии. В то же время, *J.Price* [41] показал, что назначение флутиказона в дозе 100 мкг/сут детям с легкой астмой обеспечивало оптимальный контроль над симптомами заболевания и не приводило к задержке

Таблица 3

Результаты 6 контролируемых исследований, проведенных в 1991—1995 годах, посвященных изучению влияния ингаляционных кортикостероидов на краткосрочный рост детей с бронхиальной астмой методом кнемометрии

Доза (мкг/сут)	Беклометазон дипропионат	Будесонид	Флутиказон пропионат
200	?	Не влияет [5,12,50,51]	Не влияет [5,52]
400	Снижает [18,52]	Не влияет [51] Снижает [5]	Не влияет [5]
800	Снижает [52]	Снижает [12,50,51]	?

Факторы, которые необходимо принимать во внимание при оценке влияния ингаляционных кортикостероидов на рост ребенка

Методы определения роста

Факторы, которые необходимо учитывать при анализе роста ребенка

как определяется рост (какова погрешность при данном способе измерения)

калибровка устройства

воспроизводимость получаемых результатов

длительность исследования

характер исследования (кратковременное или длительное)

нелинейность роста у детей

зависимость от возраста

высокая вариабельность роста в пубертатный период

влияние самого заболевания

конечный рост родителей

задержка роста не означает его остановку

роста. Попытки назначения данной группе больных высоких и сверхвысоких доз флутиказона, в 5—10 раз превышающих рекомендованные (2000 мкг/сут), приводило к замедлению роста детей [47]. Однако трудно представить клиническую ситуацию, в которой назначение подобных доз флутиказона при легкой астме было бы оправдано.

Необходимо отметить, что для детей с астмой вообще характерен более медленный темп роста, часто связанный с задержкой пубертата, который не зависит от тяжести заболевания и проводимого лечения [8]. Несмотря на замедление роста, большинство детей с астмой, за исключением больных с очень тяжелым течением заболевания, достигают нормального конечного роста [42]. Частота симптомов и степень контроля над симптомами астмы также оказывают влияние на рост больного [37].

Влияние на частоту образования катаракты и иммунологические показатели

В рамках перекрестного исследования, включавшего 95 пациентов в возрасте от 5 до 24 лет, длительно (от 1 до 15 лет) получавших средние и высокие дозы ИКС, не было выявлено случаев развития задней субкапсулярной катаракты [20]. Аналогичные результаты получены и в работе *Abuekteish* [2], посвященной влиянию различных доз ингаляционных кортикостероидов на частоту развития катаракты у детей.

В исследовании *Levy* [30] показано, что назначение ингаляционных кортикостероидов (беклометазона в дозе 600 мкг/сут в течение 6 месяцев) не оказывает влияния на число лейкоцитов и основные иммунологические показатели — содержание Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, секрецию IL-1, IL-2.

Топические побочные эффекты ИКС

Топические побочные эффекты, такие как ротоглоточный кандидоз, дисфония, являются достаточно редкими при назначении ИКС (менее 1%), а у детей, к счастью, встречаются еще реже [28].

Augusti и *Clara* [7] описали результаты видеоларингостробоскопии 5 больных бронхиальной астмой, у которых на фоне терапии ИКС развились явления дисфонии. У всех пациентов было обнаружено лишь

большое количество слизи на голосовых связках, что позволило авторам сделать вывод о транзитном характере дисфонии и целесообразности продолжения терапии ИКС.

В исследовании *Esevery* [19] описаны 3 случая развития ротоглоточного кандидоза, возникшего на фоне длительного (18—24 месяца) применения будесонида, которые не потребовали отмены ИКС и исчезли без специфического лечения.

Заключение

Некоторая системная абсорбция может отмечаться при использовании всех доступных ИКС, преимущественно в высоких дозах. Однако частота системных побочных эффектов при применении ингаляционных кортикостероидов чрезвычайно мала, особенно при использовании флутиказона и будесонида и назначении препаратов в низких и среднетерапевтических дозах.

Астма у большинства детей может контролироваться дозами ИКС <400 мкг/сут, которые являются доказано безопасными. В связи с этим раннее назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов у детей может являться более предпочтительным, чем отсроченное (позднее) назначение этих препаратов в среднетерапевтических и высоких дозах.

Определение роста должно быть частью плана динамического наблюдения за детьми, получающими дозы ИКС более 400 мкг/сут, однако результаты измерений необходимо оценивать за период не менее 1 года, чтобы избежать ошибок и неправильной интерпретации полученных данных.

Дети с тяжелой астмой, которые длительно получают ИКС в дозе более 800 мкг/сут, требуют периодического мониторинга функции надпочечников и роста. Замедление роста у этих больных чаще связано с недостаточной эффективностью лечения, нежели с чрезмерной дозой ИКС. Мониторинг функции надпочечников может включать утреннее определение уровня кортизола в сыворотке или экскрецию кортизола с суточной (ночной) мочой. При наличии данных об угнетении надпочечников показано проведение теста со стимуляцией АКТГ для определения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Данные о безопасности ИКС, полученные у здоровых субъектов или детей, которые в обычной клинической практике не требуют регулярного назначения противовоспалительных средств, должны интерпретироваться с осторожностью.

Подобная осторожность необходима также для оценки влияния ИКС на биохимические и физические маркеры костного метаболизма у детей, так как данная оценка должна проводиться только относительно возрастных и половых нормативных значений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Genne H.A., Карпушина А.В., Большакова Т.Д., Бутанян А.Ф.* Эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.— 1997.— № 4.— С.39—43.
2. *Abuekteish F., Kirkpatrick J.N., Russell G.* Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy // *Thorax*.— 1995.— Vol.50, № 6.— P.674—676.
3. *Agertoft L., Pedersen S.* Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children // *Respir. Med.*— 1994.— Vol.88, № 5.— P.373—381.
4. *Agertoft L., Pedersen S.* Bone growth and collagen markers in children treated with fluticasone propionate and budesonide (abstract) // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.295S.
5. *Agertoft L., Pedersen S.* Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: A dose response study // *Ibid.*—1997.— Vol.10, № 7.— P.1507—1512.
6. *Allen D.B., Mullen M.L., Mullen B.* A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.93, № 6.— P.967—976.
7. *Augusti M.B., Clara P.C.* Dysphonia induced by corticoid inhalation. Truth or myth? // *Arch. Bronconeumol.*— 1995.— Vol.31, № 8.— P.415—417.
8. *Balfour-Lynn L.* Growth and childhood asthma // *Arch. Dis. Child.*— 1998.— Vol.61.— P.1049—1055.
9. *Baraldi E., Bollini M.C., De Marchi A. et al.* Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: A longitudinal evaluation // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 4.— P.710—714.
10. *Barnes N.C.* Safety of high-dose inhaled corticosteroids // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87, Suppl.A.— P.27—31.
11. *Bisgaard H., Nielsen M.D., Andersen B. et al.* Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.81.— P.1088—1095.
12. *Bisgaard H.* Systemic activity of inhaled topical steroid in toddlers studied by knemometry // *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*— 1993.— Vol.82, № 2.— P.1066—1071.
13. *Bisgaard H.* Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma // *Pediatr. Pulmonol.*— 1997.— Suppl.15.— P.27—33.
14. *Boner A.L., Piacentini G.L.* Inhaled corticosteroids in children: Is there a 'safe' dosage? // *Drug Saf.*— 1993.— Vol.9, № 1.— P.9—20.
15. *Clark D.J., Clark R.A., Lipworth B.J.* Adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate given by large volume spacer to asthmatic children // *Thorax*.— 1996.— Vol.51.— P.941—943.
16. *Crowley S., Hindmarsh P.C., Holownia P. et al.* The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man // *J. Endocrinol.*— 1991.— Vol.130.— P.425—429.
17. *Crowley S., Hindmarsh P.C., Matthews D.R., Brook C.G.* Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma // *J. Pediatr.*— 1995.— Vol.126, № 2.— P.297—303.
18. *Doull I.J.M., Freezer N.J., Holgate S.T.* Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 6.— P.1715—1719.
19. *Eseverry J.L., Botey J., Marin A.M.* Budesonide: Treatment of bronchial asthma during childhood // *Allerg. Immunol.*— 1995.— Vol.27, № 4.— P.129—135.
20. *Estelle F., Simons R., Persaud M.P. et al.* Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids // *Lancet*.— 1993.— Vol.342, № 8874.— P.776—778.
21. *Gustafsson P., Tsanakis J., Gold M. et al.* Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 µg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 µg/day in mild and moderate asthma // *Arch. Dis. Child.*— 1993.— Vol.69, № 2.— P.206—211.
22. *Harris T.A.J., Fuller R.W.* High dose fluticasone propionate (FP) and its effect on serum cortisol (sCORT) in patients with asthma // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.163S—164S.
23. *Hoekstra M.O., Grol M.H., Bouman K. et al.* Fluticasone propionate in children with moderate asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.154, № 4.— Pt 1.— P.1039—1044.
24. *Hoekx J.C., Hedlin G., Pedersen W. et al.* Fluticasone propionate compared with budesonide: A double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 µg/day (-1) // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, № 11.— P.2263—2272.
25. *Honour J.W., Kelnar C.J.H., Brook C.G.D.* Urine steroid excretion rates in childhood reflect growth and activity of adrenal cortex // *Acta Endocrinol.*— 1990.— Vol.14.— P.219—224.
26. *Hopp R.J., Degan J.A., Biven R.E. et al.* Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1995.— Vol.75.— P.143—148.
27. *Konig P., Hillman L., Cercantes C. et al.* Bone metabolism in children with asthma treated inhaled beclomethasone // *J. Pediatr.*— 1993.— Vol.122.— P.219—236.
28. *Konig P.* Evidence for benefits of early intervention with non-steroidal drugs in asthma // *Pediatr. Pulmonol.*— 1997.— Suppl.15.— P.34—39.
29. *Le Bourgeois M., Cormier C., Kindermans C. et al.* Inhaled beclomethasone and bone metabolism in young asthmatic children: a six month study // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1995.— Vol.96.— P.565—567.
30. *Levy J., Zalkinder I., Kuperman O. et al.* Effect of prolonged use of inhaled steroid on the cellular immunity of children with asthma // *Ibid.*—Vol.95, № 4.— P.806—812.
31. *Lipworth B.J., Clark D.J., McFarlane L.C.* Adrenocortical activity with repeated daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children // *Thorax*.— 1997.— Vol.52, № 8.— P.686—689.
32. *Lorentzen K.A., Van Helmond J.L., Bauer K. et al.* Fluticasone propionate 1 mg daily and beclomethasone dipropionate 2 mg daily: a comparison over 1 yr // *Respir. Med.*— 1996.— Vol.90, № 10.— P.609—617.
33. *Mackenzie C.A., Wales J.K.H.* Knemometry and its practical application // *Eur. Respir. Rev.*— 1993.— Vol.3, № 13.— P.321—325.
34. *Martinati L.C., Boner A.L.* Inhaled corticosteroids in childhood: Risk and benefit // *Riv. Ital. Pediatr.*— 1995.— Vol.21, № 1.— P.16—29.
35. *Martinati L.C., Bertoldo F., Gasperi E. et al.* Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 1.— P.232—236.
36. *Nicolaizik W.H., Marchant J.L., Preece M.A.* Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids // *Ibid.*— 1994.— Vol.150, № 3.— P.624—628.
37. *Ninan T.K., Russell G.* Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth // *Arch. Dis. Child.*— 1992.— Vol.67, № 6.— P.703—705.
38. *Pedersen S.* Safety aspects of corticosteroid in children // *Eur. Respir. Rev.*— 1994.— Vol.4, № 17.— P.33—43.
39. *Pedersen S.* Important issues in childhood asthma // *Ibid.*— 1996.— Vol.6, № 37.— P.192—198.
40. *Piacentini G.L., Sette L., Peroni D.G. et al.* Double-blind evaluation of effectiveness and safety of flunisolide aerosol for treatment of bronchial asthma in children // *Allergy*.— 1990.— Vol.45, № 8.— P.612—616.

41. Price J.F., Russell G., Hindmarsh P. et al. Growth velocity in asthmatic children receiving fluticasone propionate 50 mcg bd or sodium cromoglycate 20 mg qds (abstract) // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.294S.
42. Price J.F. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures // Pediatr. Pulmonol.— 1997.— Suppl.15.— P.40—45.
43. Schoni M.Y. Security and side effects of steroid inhalation therapy in children with bronchial asthma // Schweiz. Rundsch. Med. Prax.— 1995.— Bd 84, № 40.— S.1108—1113.
44. Sorva R., Tahtela R., Turpeinen M. et al. Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments // Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.— 1996.— Vol.85, № 10.— P.1176—1180.
45. Tabachnik E., Zadik Z. Diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclomethasone dipropionate in children with asthma // J. Pediatr.— 1991.— Vol.118.— P.294—297.
46. Thomas B.C., Stanhope R., Grant D.B. Impairment growth in children with asthma during treatment with conventional doses on inhaled corticosteroids // Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.— 1994.— Vol.83, № 2.— P.196—199.
47. Todd G., Dunlop K., McNaboe J. et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate // Lancet.— 1996.— Vol.348.— P.27—29.
48. Volovitz b., Kauschansky A., Nussinovitch M. et al. Normal diurnal variation in serum cortisol concentration in asthmatic children treated with inhaled budesonide // J. Allergy Clin. Immunol.— 1995.— Vol.96, № 6.— Pt II.— P.874—878.
49. Wolthers O.D., Pedersen S. Short term linear growth in asthmatic children during treatment with prednisolone // Br. Med. J.— 1990.— Vol.301, № 6744.— P.145—148.
50. Wolthers O.D., Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: A double blind trial // Ibid.— 1991.— Vol.303, № 6795.— P.163—165.
51. Wolthers O.D., Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids // Pediatrics.— 1992.— Vol.89, № 5.— P.839—842.
52. Wolthers O.D., Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate // Arch. Dis. Child.— 1993.— Vol.68, № 5.— P.673—676.
53. Wolthers O.D., Juul A., Hansen M. et al. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide // Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.— 1995.— Vol.84.— P.393—397.
54. Wolthers O.D. Long-, intermediate- and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9, № 4.— P.821—827.

Поступила 25.05.98.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ 226-ГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г.МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 4 НОЯБРЯ 1997 г.

Председатель — акад. Перельман М.И., референт — проф. Королева Н.С.

Демонстрации:

1. Гудовский Л. М., Миланов Н. О., Паршин В. Д., Трофимов Е. И., Русаков М. А., Иванов А. Н. (НЦХ РАМН). Больные после устранения обширных дефектов шейного отдела трахеи с помощью микрохирургической техники.

Одной из причин образования обширных дефектов трахеи является трахеоларингопластика по поводу рубцовых стенозов с формированием просвета воздухоносных путей на Т-образной силиконовой трубке.

В настоящее время для этой цели используют различные местные и дистантные кожные лоскуты на ножке. Для создания жесткости лоскута с целью предотвращения пролабирования вновь созданной стенки трахеи в ее просвет в момент вдоха используют имплантацию различных тканей и материалов. Однако многоэтапные сложные хирургические манипуляции не всегда приводят к успеху, что заставляет искать принципиально новые пути решения данной проблемы. На наш взгляд, одним из ее решений может быть использование свободных реvascularизированных сложных микрохирургических аутоотрансплантатов, включающих в свой состав мягкие ткани и фрагмент кости.

1. Больная Г., 20 лет. Страдает бронхиальной астмой инфекционно-аллергической формы тяжелого течения с 1,5-летнего возраста. В 1993 г. во время очередного астматического статуса пациентке была наложена трахеостома, через которую проводилась длительная ИВЛ. В дальнейшем сформировался рубцовый стеноз шейного отдела трахеи и атрезия подскладочного пространства гортани, по поводу чего больная поступила в Научный центр хирургии.

В 1993—1996 гг., больной была произведена поэтапная трахеоларингопластика с формированием просвета воздухоносных путей на Т-образной силиконовой трубке. В результате операции и последующего лечения стеноз был ликвидирован, но сформировался обширный (8,0 × 3,0 см) дефект передней и боковых стенок трахеи и гортани. 18.09.96. выполнено пластическое устранение дефекта

трахеи и гортани реvascularизированным кожнокостным лучевым лоскутом.

Операцию выполняли двумя бригадами хирургов. Первоначально обработали края трахеоларингостомы и после формирования ложа для будущего аутоотрансплантата в просвет трахеи ввели силиконовый стент, который по своей длине превышал размер дефекта. Одновременно бригадой микрохирургов был взят кожно-костный лучевой лоскут с лучевой артерией и комитантными венами. Затем лоскут по периметру фиксировали к краям дефекта таким образом, что его кожная часть была ориентирована в просвет воздухоносных путей. Из отдельного разреза выделили лицевую артерию и вену. Сосудистую ножку аутоотрансплантата провели в подкожном туннеле. Сосудистые анастомозы по типу "конец в конец" были наложены нитью 8/0 при увеличении операционного микроскопа до ×12 крат. Рану над трансплантатом закрыли собственными тканями. Ближайший послеоперационный период протекал гладко, затруднения дыхания не отмечено. Через 6 месяцев стент из трахеи был удален. Через год после устранения дефекта — клинически и эндоскопически признаков рестенозирования нет.

2. Пациентка П., 17 лет. В октябре 1996 г. по поводу постинтубационного рубцового стеноза трахеи больной была произведена трахеопластика с введением Т-образной трубки. В результате лечения рубцовый стеноз удалось ликвидировать, однако образовался дефект передней стенки трахеи размером 4 × 1,5 см. 2 октября 1997 г. произведено устранение дефекта по описанной выше методике. Послеоперационный период протекал гладко. Раны зажили первичным натяжением. Стент из трахеи был удален через 2 недели. Дыхание оставалось свободным. На 25-е сутки при переразгибании шейного отдела трахеи произошло частичное расхождение правой половины окружности шва анастомоза, что потребовало эндоскопического резектопротезирования зоны бывшего дефекта трахеи. В настоящее время дыхание удовлетворительное.

Целью сообщения является демонстрация возможности метода микрохирургической аутоотрансплантации реvascularизированных комплексов тканей в решении такой сложной проблемы, как закрытие обширных дефектов трахеи и гортани.