

Аntenатальное применение глюкокортикоидов и программирование здоровья детей

А.В. Шайтарова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

Л.А. Суплотова, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotoval@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний, частота которого составляет от 1:9000 до 1:15000 живых новорожденных. С середины 1980-х годов во многих медицинских центрах мира применяется антенатальная терапия дексаметазоном с целью предотвращения вирилизации у XX-плодов с дефицитом 21-гидроксилазы. Лечение эффективно снижает вирилизацию, но его потенциальные долгосрочные побочные эффекты в значительной степени неизвестны. **Цель.** Оценить долгосрочные эффекты антенатальной терапии дексаметазоном на физическое и интеллектуальное развитие детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное лонгитудинальное исследование особенностей физического, нервно-психического и интеллектуального развития детей (n = 288) от матерей с адреновой гиперандрогенией, которые принимали дексаметазон во время беременности с целью профилактики репродуктивных потерь, и детей (n = 107) от матерей с высокими биохимическими маркерами адреновой гиперандрогении, которые дексаметазон не принимали.

Результаты. По достижении школьного возраста у детей основной и контрольной групп выявлены значимые различия в частоте избытка массы тела и ожирения (p = 0,04) и показателей интеллекта (p = 0,0004). У школьников, матери которых принимали дексаметазон в I и II триместрах беременности, показатель IQ был значительно ниже, чем у детей контрольной группы (p = 0,004; p = 0,0005 соответственно). Установлена тенденция к взаимосвязи между показателями IQ детей в школьном возрасте и сроком начала терапии дексаметазоном у матери (r = 0,27; p = 0,004).

Выводы. Применение дексаметазона у беременных женщин в ранние сроки гестации оказывает отсроченные негативные эффекты на физическое и интеллектуальное развитие детей.

Ключевые слова: пренатальная терапия, дексаметазон, познавательные способности, дети, исходы

Для цитирования: Шайтарова АВ, Суплотова ЛА. Антенатальное применение глюкокортикоидов и программирование здоровья детей. *Медицинский совет.* 2024;18(6):132–139. <https://doi.org/10.21518/ms2024-035>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Antenatal dexamethasone treatment and long-term programming

Anna V. Shaitarova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotoval@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21OHD) is one of the most common autosomal recessive disorders, affecting 1:9000-1:15000 live births. During the last twenty years in most countries prenatal DEX-treatment has been used to prevent genital virilisation and androgen excess outcome on sex brain differentiation of XX-foetus with 21-hydroxylase deficiency. Fetal DEX-treatment for the prevention of prenatal virilization of genitalia in girls affected by classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) has been used in many medical centers worldwide since the mid-1980s. The treatment is effective in reducing virilization, but the potential long-term outcome has only been investigated in a minority of treated cases.

Aim. To study possible long-term effects of prenatal glucocorticoid treatment on children cognition and physical development.

Materials and methods. The prospective research of intellectual development patterns of 288 children from mothers prenatally treated with dexamethasone, and of 107 children (the observational group) from mothers, not treated with dexamethasone, with high biochemical markers of adrenal hyperandrogenism.

Results. Significant differences of frequency of overweight and obesity (p = 0.04); of intellectual quotients (p = 0.0004) in school-aged children have been revealed in the treatment group vs observational group. The level of general intelligence of school-aged children whose mothers have been treated with dexamethasone in I and II trimesters of pregnancy is considerably lower than that of children from the observational group (p = 0.004; p = 0.0005, respectively). The tendency of correlation between IQ quotients of school-aged children and the initiation date of prenatal dexamethasone treatment has been established (r = 0.27; p = 0.004).

Conclusion. Prenatal DEX-treatment at an early gestation can result in significant adverse effects on intellectual abilities and physical development of children furtheron.

Keywords: prenatal treatment, dexamethasone, cognition, children, outcomes

For citation: Shaitarova AV, Suplotova LA. Antenatal dexamethasone treatment and long-term programming. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(6):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-035>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Значимым научным открытием конца XX в. стала концепция «метаболического программирования», в основе которой лежит представление о том, что сформировавшийся внутриутробно характер метаболизма в дальнейшем способен влиять на риск развития хронических неинфекционных заболеваний, продолжительность жизни, когнитивные функции ребенка и состояние здоровья взрослого человека. В 1992 г. D. Barker и J. Hales впервые представили мировому научному сообществу концепцию метаболического программирования. Основываясь на результатах эпидемиологических исследований, авторы высказали гипотезу «бережливого фенотипа», согласно которой неблагоприятные события на ранних этапах развития эмбриона и плода, включая неполноценное питание беременной женщины, являются факторами риска развития ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Многочисленные исследования, проведенные за последние десятилетия, подтвердили данную теорию, продемонстрировали связь между характером питания в первые 1 000 дней жизни и развитием у взрослых ожирения [1, 2], сахарного диабета 2-го типа [3], артериальной гипертензии [4] и общих маркеров метаболического синдрома [5, 6]. Дальнейшее исследование гипотезы бережливого фенотипа позволило изучить влияние других стрессовых состояний антенатального периода (гипоксия, болезнь матери, введение экзогенных глюкокортикоидов) на развитие плода и риск заболеваний в последующем. По результатам проспективного исследования, проведенного в Дании в когорте детей, матери которых принимали глюкокортикостероиды во время беременности, была установлена связь между антенатальным курсом глюкокортикостероидов и повышенным риском развития депрессии и повышенной тревожности у детей [7]. Исследование, проведенное в Швеции, продемонстрировало связь между пренатальным лечением дексаметазоном в первом триместре беременности при риске классической врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) и изменением структур головного мозга, контролирующих когнитивные функции, в т. ч. вербальную рабочую память [8]. Исследование влияния пренатального лечения дексаметазоном женщин с ВДКН на ранних сроках гестации на метилирование всего генома у детей, получавших дексаметазон антенатально, но не пораженных данным заболеванием, по сравнению со здоровыми детьми из общей популяции Швеции, показало связь между метилированием ДНК и антенатальным курсом дексаметазона в I триместре. Определено влияние антенатального дексаметазона на метилирование ДНК Т-клеток, определяющих функционирование иммунной системы и воспаление [9]. Недавнее исследование,

проведенное на модели животных, показало, что применение дексаметазона в ранние сроки гестации может привести к снижению пиковой костной массы и предрасположенности к остеопорозу у потомства [10]. В высоких концентрациях глюкокортикоиды (ГК) могут преодолевать ферментативный барьер плаценты, представленный, в частности, активной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (11 β -ГСД 2) и в последующем связываться с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) плода, которые экспрессируются в цитоплазме большинства клеток, особенно в различных областях головного мозга, связанных с реакцией на стресс и определяющих формирование когнитивных способностей, – область CA1 гиппокампа, зубчатая извилина, ядра миндалина, ядра гипоталамуса, медиальная префронтальная кора [11–13]. Эти области, важные для исполнительных функций, эмоциональной регуляции и памяти [14, 15], уязвимы к действию высоких доз глюкокортикоидов. Дексаметазон назначают беременным женщинам с риском рождения ребенка с классическим вариантом дефицита 21-гидроксилазы для предотвращения вирилизации плода женского пола с врожденной дисфункцией коры надпочечников антенатально. Отчеты исследований возможных отсроченных последствий антенатального применения дексаметазона показывают противоречивые результаты в отношении интеллектуального развития. В некоторых исследованиях дети и взрослые от матерей, принимавших дексаметазон, имеют более низкие показатели интеллектуального развития [16–22], в других исследованиях интеллектуальные способности, независимо от возраста, не страдают [23]. Сложность интерпретации результатов исследования долгосрочных эффектов антенатальной терапии дексаметазоном может быть обусловлена применением различных нейрофизиологических тестов для оценки интеллекта у детей в разных странах. В Российской Федерации до настоящего времени подобных исследований не проводилось. Принимая во внимание данные литературы, мы предположили, что антенатальное воздействие дексаметазона может влиять на физическое и интеллектуальное развитие детей после рождения. В частности, мы рассматривали гипотезы о взаимосвязи дозы, сроков и длительности курсов глюкокортикоидов и степени выраженности когнитивных расстройств в последующем.

Цель – оценить долгосрочные эффекты антенатальной терапии дексаметазоном на физическое и интеллектуальное развитие детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проводится с 2002 г. по настоящее время в условиях ГБУЗ ТО «ОКБ №1» и Университетской клиники ФГБОУ ВО «Тюменский

государственный медицинский университет» МЗ РФ. В исследование были включены 395 детей, в т. ч. 288 детей (основная группа) от матерей с адреналовой гиперандрогенией, которые принимали дексаметазон во время беременности с целью профилактики репродуктивных потерь в соответствии с приказом МЗСР РФ от 10.03.2003 г. №50 (признан утратившим силу 29.04.2013, приказ МЗСР РФ №268). В контрольную группу включены 107 детей от матерей с высокими биохимическими маркерами адреналовой гиперандрогении, которые дексаметазон не принимали. За период наблюдения дети из основной группы ($n = 288$) были обследованы в возрасте 1 года ($n = 144$), в возрасте 2 лет ($n = 58$), в возрасте 3 лет ($n = 26$) и в младшем школьном возрасте (в среднем 7, 8 лет, 7–9 лет) ($n = 90$). 57 детей раннего и 50 детей младшего школьного возраста были включены в контрольную группу. Группа контроля была подобрана методом паракопий по данным гинекологического, акушерского анамнеза матерей, особенностям течения беременностей. По сроку гестации при рождении, полу и возрасту детей на момент проведения исследования различий в основной и контрольной группах также не отмечалось ($p > 0,05$). Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что среднесуточная доза антенатального дексаметазона составляла $2,44 \pm 1,17$ мкг/кг массы тела, а продолжительность лечения глюкокортикоидами варьировала от 6 до 24 нед. ($22,8 \pm 1,6$ нед.). В зависимости от срока гестации, в котором была начата терапия дексаметазоном, дети основной группы были распределены следующим образом: 30 детей от матерей, принимавших дексаметазон с I триместра беременности (подгруппа 1), 30 детей – прием матерью дексаметазона во II триместре (подгруппа 2), 30 детей – прием матерью дексаметазона в III триместре беременности (подгруппа 3). В указанных подгруппах не установлено различий по возрасту детей ($p = 0,3$), дозе ($p = 0,5$) и длительности приема дексаметазона ($p = 0,8$) у матерей в анамнезе.

Оценка физического развития детей проводилась с использованием перцентильных номограмм ВОЗ, 2007. Оценка нервно-психического развития детей в раннем возрасте проводилась по методике И.А. Скворцова, Н.А. Ермоленко. Исследование интеллектуального развития детей после достижения младшего школьного возраста было проведено с использованием детской формы теста Векслера (WISCIII). Проведен анализ уровня вербально-логического мышления, запаса сведений и знаний, долговременной памяти (субтесты «Осведомленность», «Понятливость», «Сходство»); объема кратковременной и оперативной памяти (субтест «Арифметика»); уровня речевого развития, состояние активного и пассивного словаря (субтест «Словарный»); объема кратковременной слуховой и зрительно-речевой памяти (субтест «Повторение цифр»); уровня сформированности произвольного внимания, функции произвольной регуляции и организации собственной деятельности, регулирующей функции внутренней речи (субтесты «Недостающие детали», «Последовательные картинки»).

Настоящее клиническое исследование было одобрено комитетом по этике и проведено в соответствии

с Хельсинкской декларацией. Все родители/опекуны пациентов, включенных в исследование, подписали информированное согласие пациента.

Обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Statistica 7 с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, минимума и максимума, t-критерия Стьюдента и теста χ^2 . Анализ корреляций между переменными проводили по методу Спирмена (r). Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимым результатом теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования мы сравнили демографические характеристики диад «мать – ребенок» между основной и контрольной группами. Всего в исследовании приняли участие 395 пар «мать – ребенок», включая 288 (72,7%) матерей, принимавших дексаметазон во время беременности. Между группами не было отмечено различий в показателях возраста, значениях индекса массы тела (ИМТ) до наступления беременности, частоты избытка массы тела и ожирения во время гестации у матерей, пола и результатов 1- и 5-минутных оценок по шкале APGAR у новорожденных (табл. 1).

Также мы не выявили различий в показателях общего развития новорожденных (рис. 1, 2). В основной группе новорожденных малый вес к сроку гестации был отмечен у 13,3% доношенных детей и у 35,7% недоношенных, что не имело статистически значимых различий с его частотой в группе контроля ($\chi^2 = 0,003$ при $p = 0,95$).

По результатам оценки физического развития детей в периоде раннего детства нами не было установлено значимых различий показателей массы тела (табл. 2) и роста (табл. 3) в основной и контрольной группах.

Однако при анализе антропометрических показателей детей после достижения школьного возраста мы выявили значимые различия. Так, в основной группе детей было установлено статистически значимое преобладание школьников (20%) с избытком массы тела и ожирением (SDS ИМТ $> 1,0$ SD) (рис. 3).

По результатам исследования нервно-психического развития детей мы не наблюдали значимых различий между основной и контрольной группами в любом из тестов, оценивающих нервно-психическое развитие детей в раннем возрасте ($p > 0,5$) [24]. Однако по достижении школьного возраста у детей основной и контрольной групп были выявлены значительные различия в значении средних показателей общего интеллекта ($p = 0,0004$). Сравнительный анализ, проведенный с учетом сроков старта антенатальной глюкокортикоидной терапии, показал, что средний показатель уровня общего интеллекта у детей, матери которых принимали дексаметазон в I (подгруппа 1) и II (подгруппа 2) триместрах беременности, значительно ниже, чем у детей контрольной группы ($p = 0,004$; $p = 0,0005$) (рис. 4).

В целом по общему показателю интеллекта у 63,2% детей контрольной группы отмечен «весьма высокий уровень

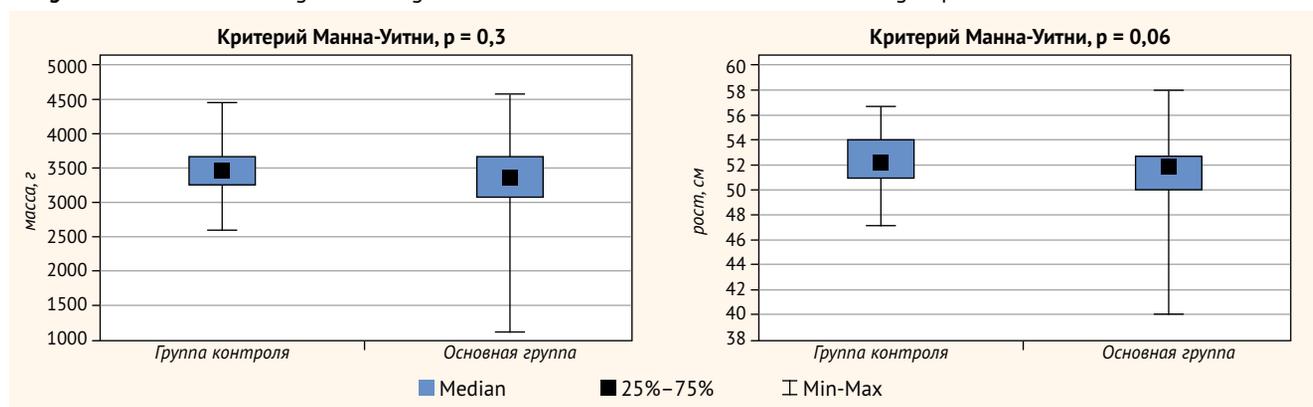
● **Таблица 1.** Характеристики диад «мать – ребенок» в основной группе и подгруппах, стратифицированных в зависимости от срока гестации, в котором была начата терапия дексаметазоном, ($M \pm \sigma$)

● **Table 1.** Characteristics of “mother – infant” dyads in the treatment group and subgroups stratified by date of initiation of prenatal dexamethasone treatment, ($M \pm \sigma$)

Переменные	Основная группа (n = 288)	Группа контроля (n = 107)	Подгруппы школьников из основной группы			p основная/ контроль
			1 (n = 30)	2 (n = 30)	3 (n = 30)	
Материнские характеристики						
Возраст, г.	26,1 ± 4,14	25,44 ± 4,44	26,25 ± 2,99	26,38 ± 4,29	25,57 ± 4,15	0,6
Пренатальный ИМТ, кг/м ²	24,47 ± 5,34	24,28 ± 4,42	24,93 ± 3,77	23,51 ± 4,57	26,07 ± 6,54	0,86
Избыток массы тела во время гестации, (%)	22,6	25,0	16,7	8,1	19,0	0,84
Ожирение во время гестации, (%)	14,5	6,3	8,0	13,5	9,5	0,67
Неонатальные характеристики						
Гестационный возраст при рождении, нед.	38,92 ± 1,74	39,35 ± 0,81	38,83 ± 1,6	38,97 ± 2,13	39,35 ± 0,81	0,38
Пол, (%)						0,68
• Мужской	54,7	60	66,7	54,1	52,4	
• Женский	45,3	40	33,3	45,9	47,8	
Оценка по шкале APGAR						0,73
• 1 мин, (%)						
• 8	39,7	52,6	50	43,8	30	
• 9	1,7	0	0	0	0	
Оценка по шкале APGAR						0,95
• 5 мин, (%)						
• 8	58,6	57,9	16,7	65,6	60	
• 9	19,0	21,1	33,3	15,6	20	
Малый вес к сроку гестации, (%)	9,4	0	0	8,1	14,3	0,16
Недоношенность, (%)	9,4	0	16,7	5,4	0	0,32

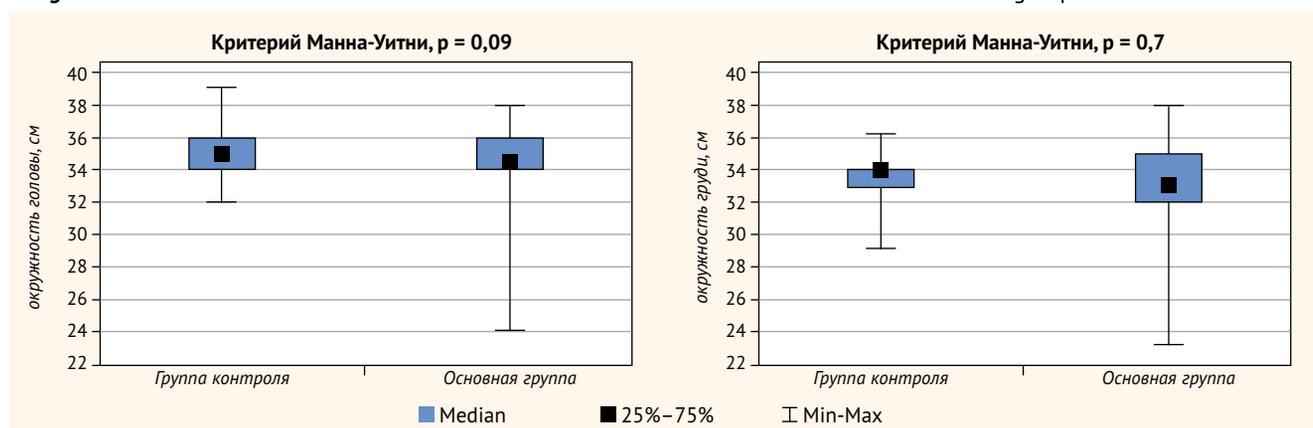
● **Рисунок 1.** Показатели массы тела и роста при рождении у детей основной и контрольной групп

● **Figure 1.** Indicators of weight and height in newborn of treatment and observational groups



● **Рисунок 2.** Показатели окружности головы и грудной клетки у детей основной и контрольной групп

● **Figure 2.** Indicators of head and chest circumference in newborn of treatment and observational groups



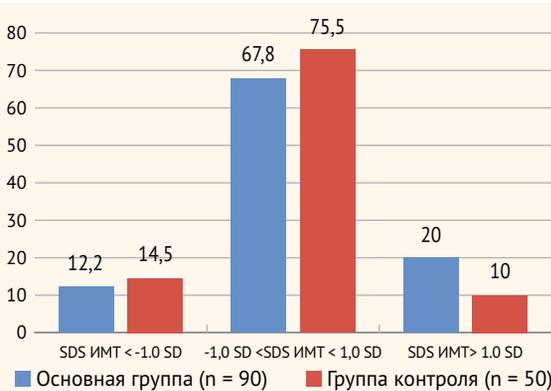
● **Таблица 2.** Масса тела детей в раннем возрасте, кг ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 2.** Weight in early childhood, ($M \pm \sigma$)

Возраст, годы	Группа	Девочки			Мальчики		
		М	Б	р	М	Б	р
1	Осн.	9,99	1,28	1,0	10,61	1,31	0,3
	Контр.	10,2	1,4		10,66	1,58	
2	Осн.	11,65	1,39	0,33	11,52	0,72	1,0
	Контр.	12,45	2,84		13,11	2,33	
3	Осн.	14,33	0,24	0,13	13,85	0,16	0,08
	Контр.	13,95	1,58		15,8	4,29	

● **Таблица 3.** Рост детей в раннем возрасте, см ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 3.** Height in early childhood, ($M \pm \sigma$)

Возраст, годы	Группа	Девочки			Мальчики		
		М	Б	р	М	Б	р
1	Осн.	75,09	3,28	0,9	76,9	2,21	0,2
	Контр.	74,2	2,36		75,9	2,68	
2	Осн.	85,5	3,1	0,1	84,8	3,59	1,0
	Контр.	85,5	2,23		88,7	5,27	
3	Осн.	95,16	0,89	0,3	95,3	1,43	0,3
	Контр.	95,75	2,33		98,1	5,19	

● **Рисунок 3.** Показатели SDS ИМТ у детей основной и контрольной групп в школьном возрасте
 ● **Figure 3.** Indicators of SDS BMI in school age children of treatment and observational groups



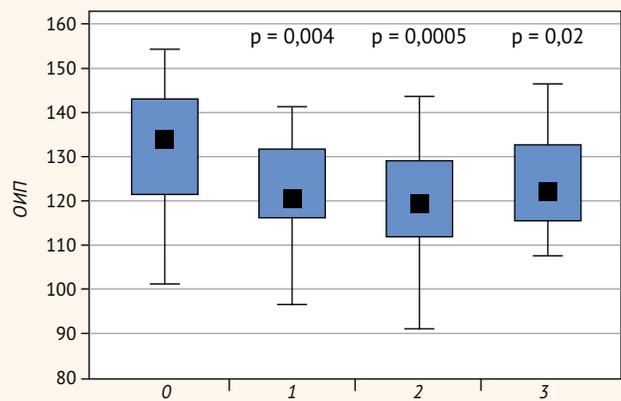
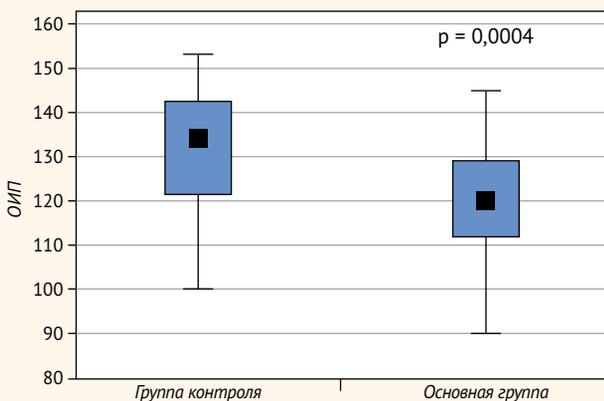
интеллекта» (показатель IQ 130 и выше), тогда как в основной группе данный показатель определен лишь у 22,2% детей ($\chi^2 = 10,3$; $p = 0,001$). «Высокий интеллект» (показатель IQ 120–129) в контрольной группе демонстрировали 15,0% детей, в основной – 28,9% ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$). Уровень «хорошая норма» (показатель IQ 110–119) был отмечен нами у 5,3% детей в контрольной группе и у 31,1% детей в основной группе ($\chi^2 = 8,04$; $p = 0,005$). «Средний уровень интеллекта» (показатель IQ 90–110) – у 16,5% детей контрольной группы и у 16,7% детей основной группы

($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,93$). У 1,1% детей основной группы уровень интеллекта соответствовал показателю «сниженная норма» (показатель IQ 80–89) (рис. 5).

Общий интеллектуальный показатель является индикатором интеллекта. Вербальный интегральный показатель (ВИП) отражает подструктуру общего интеллекта, функционирование которой осуществляется в вербально-логической форме с преимущественной опорой на знания. Невербальный интегральный показатель (НИП), характеризует подструктуру общего интеллекта, деятельность которой связана не столько со знаниями, сколько со сформировавшимися на их основе умениями индивида и особенностями его психофизических, сенсомоторных и перцептивных характеристик. Последующий анализ показал, что дети, матери которых принимали дексаметазон в I и II триместрах беременности, демонстрируют значительно более низкие суммарные шкальные оценки общего интеллектуального показателя (ОИП), вербального интегрального показателя (ВИП) и невербального интегрального показателя (НИП) интеллекта (табл. 4).

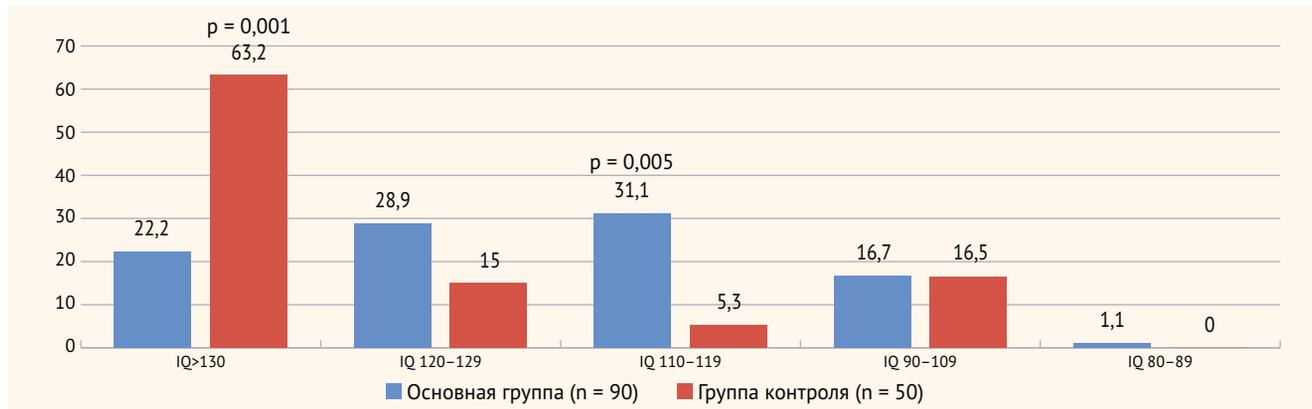
При изучении взаимосвязей между показателями интеллектуального развития детей и сроком инициации антенатальной терапии дексаметазоном мы выявили умеренную корреляцию между показателем уровня невербального интеллекта (НИП) и сроком начала терапии дексаметазоном ($r = 0,27$; $p = 0,004$); между ОИП и началом терапии дексаметазоном у матери ($r = 0,23$; $p = 0,05$);

● **Рисунок 4.** Показатели индекса IQ у школьников основной и контрольной групп
 ● **Figure 4.** School age children's IQ quotient of treatment and observational groups



0 – группа контроля, подгруппа 1 – прием дексаметазона в I триместре гестации, подгруппа 2 – во II триместре, подгруппа 3 – прием дексаметазона в III триместре.

- **Рисунок 5.** Характеристики уровня интеллектуального развития школьников основной и контрольной групп
- **Figure 5.** Characteristics of intellectual development levels in school age children of treatment and observational groups



- **Таблица 4.** Интегральные показатели интеллекта детей, матери которых принимали дексаметазон во время беременности
- **Table 4.** Integral indicators of general intelligence of DEX-treated children

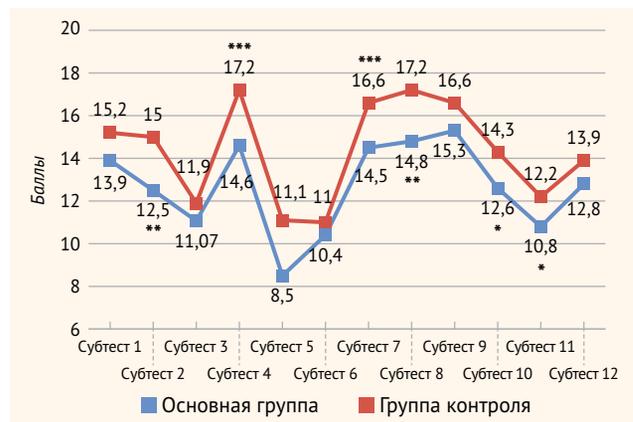
Показатели	Группа контроля (n = 50) M ± σ	Подгруппы основной группы			Границы нормативных значений
		1 (n = 30) M ± σ	2 (n = 30) M ± σ	3 (n = 30) M ± σ	
ВИП	127,13 ± 1,5	112,5 ± 2,87'	109,5 ± 2,72''	115,46 ± 2,63	70,3-136,7
НИП	139,20 ± 1,9	121,75 ± 3,11''	124,53 ± 2,33'	130,38 ± 3,61#	80,9-119,3
ОИП	136,26 ± 1,7	118,54 ± 2,9'	118,23 ± 2,7'	124,53 ± 3,23	84,0-121,6

Примечание: #p < 0,05 – при сравнении групп 1–3; *p < 0,01 – при сравнении с группой контроля; **p < 0,001 – при сравнении с группой контроля.

ВИП и началом глюкокортикоидной терапии у матери ($r = 0,19$; $p = 0,05$). Анализ интеллектуального развития школьников по результатам вербальных субтестов (1–6) выявил более низкие оценки по субтестам, оценивающим уровень логического и абстрактного мышления, способность к анализу ситуации ($p = 0,02$ и $p = 0,003$ в подгруппах 1 и 2 при сравнении с группой контроля); уровень вербально-логического мышления ($p = 0,003$, $p = 0,0006$ в подгруппах 1 и 2 при сравнении с группой контроля). При анализе структуры невербальной части интеллекта основные различия между группами были выявлены при оценке уровня перцептивных способностей детей. Уровень сформированности произвольного внимания (устойчивость, распределение, концентрация), функции произвольной регуляции и организации собственной деятельности, пространственного восприятия и зрительно-пространственной деятельности, регулирующей функции внутренней речи, значительно ниже у детей основной группы (субтест 7 «Недостающие детали», $p = 0,003$; субтест 8 «Последовательные картинки», $p = 0,009$) (рис. 6).

В исследовании мы выявили значительно более низкие средние значения интегрального невербального показателя интеллекта у детей, матери которых получали дексаметазон в I и II триместрах беременности ($p = 0,009$; $p = 0,002$). Различий средних значений невербального интегрального показателя в контрольной группе и группе детей, матери которых получали дексаметазон в III триместре, не отмечено ($p = 0,1$). Мы не выявили зависимости между показателями интеллекта и дозой дексаметазона у матерей в период гестации. Однако по результатам исследования была отмечена тенденция к более низким

- **Рисунок 6.** Значения показателей интеллекта по вербальным и невербальным субтестам у детей, матери которых принимали дексаметазон во время беременности
- **Figure 6.** Verbal and Non-Verbal subtest scores of DEX-treated children



*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,005$.

показателям интеллекта у детей при более раннем начале терапии дексаметазоном у матери ($r = 0,27$; $p = 0,004$).

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что антенатальное применение дексаметазона может оказывать отсроченные неблагоприятные эффекты на физическое и интеллектуальное развитие в последующем. Мы не выявили статистически значимой связи между дозой дексаметазона в период беременности у матери и изменением показателей интеллекта у детей в последующем. Однако мы определили прямую связь между сроком начала антенатальной терапии дексаметазоном и степенью снижения интеллектуальных показателей у детей в последующем.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день лишь несколько исследований изучали долгосрочные последствия антенатального применения глюкокортикоидов для интеллектуального развития детей. Более того, эти исследования сообщают о противоречивых эффектах и не позволяют сделать однозначные выводы о возможных негативных исследованиях, связанных с лечением [17]. В некоторых исследованиях дети от матерей с ВДКН, получавшие дексаметазон антенатально, в школьном возрасте имели более низкие показатели IQ по результатам теста Векслера, чем дети из группы контроля [22], в других исследованиях на аналогичных группах исследования общий показатель интеллекта, независимо от возраста, не страдал, однако отмечалась низкая производительность в тестах исполнительных функций, таких как вербальная, зрительно-пространственная рабочая память, которые определяют в последующем успешность в обучении [25]. Сложность интерпретации результатов исследований отсроченных эффектов антенатальных глюкокортикоидов обусловлена тем, что большинство исследователей не разделяют обследуемых детей от матерей, получавших дексаметазон, на имеющих подтвержденный диагноз «ВДКН» и не пораженных данным заболеванием, что затрудняет понимание дополнительного или модулирующего воздействия заболевания на результаты оценки показателей интеллекта. У пациентов с ВДКН выявлено нарушение вербальной рабочей памяти, что, в свою очередь, предопределяло более низкую производительность при выполнении пространственных и арифметических задач [26]. Результаты, полученные нами, согласуются с предыдущими исследованиями, демонстрирующими негативные эффекты пренатального лечения дексаметазоном, проводимого в первом триместре беременности у женщин с ВДКН, на показатели интеллекта их здоровых дочерей (без ВДКН). При сравнении показателей теста Векслера девочек, получавших дексаметазон (DEX-девочки) антенатально, со сверстницами, его не получавшими и не входившими в группу риска по ВДКН, DEX-девочки показали худшие результаты по нескольким субтестам. Они набрали меньше баллов по показателям как вербального, так и невербального интеллекта, наблюдалось негативное влияние на скорость

невербальной обработки информации и на зрительно-пространственную рабочую память [21]. Результаты данного исследования также соответствуют результатам, полученным А. Maryniak et al. у девочек без ВДКН, рожденных от матерей с подтвержденным заболеванием и получавших дексаметазон в течение беременности. По результатам исследования значений субтестов, характеризующих вербальный и невербальный интеллект, и сравнения их с показателями девочек без ВДКН от матерей с заболеванием, не получавших дексаметазон во время беременности, у DEX-девочек были отмечены низкие значения субтестов, характеризующих пространственное восприятие и зрительно-пространственную деятельность, регулирующую функцию внутренней речи [27]. Таким образом, приведенные результаты исследований показывают, что применение дексаметазона в раннем неонатальном периоде может негативно сказываться на здоровье детей в последующем и его нельзя считать безопасным для использования в профилактике вирилизации плода у беременных женщин с ВДКН.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования демонстрируют, что применение дексаметазона у беременных имеет отсроченные негативные последствия на физическое и когнитивное развитие детей в последующем. Применение дексаметазона в ранние сроки беременности повышает частоту развития избытка массы тела и ожирения у детей в школьном возрасте ($p = 0,04$). Антенатальная терапия дексаметазоном, назначенная в ранние сроки гестации, приводит к значимым отсроченным негативным эффектам на интеллектуальные способности у детей в младшем школьном возрасте: снижению уровня речевого развития ($p = 0,005$), вербально-логического мышления ($p = 0,0003$), сформированности произвольного внимания ($p = 0,01$) и способности организации, регуляции деятельности ($p = 0,01$). Степень снижения интеллектуальных показателей у детей зависит от сроков начала антенатальной терапии дексаметазоном ($r = 0,27$; $p = 0,004$).

Поступила / Received 25.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024



Список литературы / References

- Koletzko B. 1.4.2 Early Nutrition Impact on Long-Term Health. *World Rev Nutr Diet.* 2022;124:87–93. <https://doi.org/10.1159/000517240>.
- Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, Diaz-Castro J. Impact of Early Nutrition, Physical Activity and Sleep on the Fetal Programming of Disease in the Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020;12(12):3900. <https://doi.org/10.3390/nu12123900>.
- Vaiserman A, Lushchak O. Prenatal Malnutrition-Induced Epigenetic Dysregulation as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Int J Genomics.* 2019;2019:3821409. <https://doi.org/10.1155/2019/3821409>.
- Nüsken E, Voggel J, Fink G, Dötsch J, Nüsken KD. Impact of early-life diet on long-term renal health. *Mol Cell Pediatr.* 2020;7(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40348-020-00109-1>.
- Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology.* 2018;113(4):395–399. <https://doi.org/10.1159/000487618>.
- Vickers MH. Early life nutrition and neuroendocrine programming. *Neuropharmacology.* 2022;205:108921. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108921>.
- Laugesen K, Sørensen HT, Jørgensen JOL, Petersen I. In utero exposure to glucocorticoids and risk of anxiety and depression in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;141:105766. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105766>.
- Van't Westeinde A, Karlsson L, Messina V, Wallenstein L, Brösamle M, Dal Maso G et al. An update on the long-term outcomes of prenatal dexamethasone treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Connect.* 2023;12(4):e220400. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0400>.
- Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. *J Endocr Soc.* 2018;3(1):250–263. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00377>.
- Jiang T, Xiao H, Li B, He H, Wang H, Chen L. LOX overexpression programming mediates the osteoclast mechanism of low peak bone mass in female offspring rats caused by pregnant dexamethasone exposure. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01115-2>.
- Colciago A, Casati L, Negri-Cesi P, Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;150:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.008>.

12. Busada JT, Cidowski JA. Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:147–170. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004>.
13. Hamed SA, Metwalley KA, Farghaly HS. Cognitive function in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1633–1640. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3226-7>.
14. Cruceanu C, Dony L, Krontira AC, Fischer DS, Roeh S, Di Giaimo R et al. Cell-Type-Specific Impact of Glucocorticoid Receptor Activation on the Developing Brain: A Cerebral Organoid Study. *Am J Psychiatry.* 2022;179(5):375–387. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010095>.
15. Opitz B. Memory Function and the Hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014;34:51–59. <https://doi.org/10.1159/000356422>.
16. Kraft KE, Verhage SE, den Heijer AE, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm-born children treated with low-dose dexamethasone in infancy. *Early Hum Dev.* 2019;129:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.12.016>.
17. Wallensteen L, Karlsson L, Messina V, Gezelius A, Sandberg MT, Nordenström A et al. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish children and adolescents at risk of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2018;98:219–224. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.11.004>.
18. Hitzert MM, Van Braeckel KNJA, de Bok M, Maathuis CGB, Roze E, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm-born children treated with high-dose dexamethasone. *Early Hum Dev.* 2014;90(5):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.013>.
19. Messina V, Karlsson L, Hirvikoski T, Nordenström A, Lajic S. Cognitive Function of Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia: Importance of Early Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e683–e691. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa016>.
20. Karlsson L, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: Long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;91:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.033>.
21. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3838–3846. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1543>.
22. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):469–483. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.01.005>.
23. Rääkkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA.* 2020;323(19):1924–1933. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3937>.
24. Шайтарова АВ, Суплотова ЛА, Храмова ЕБ. Особенности физического и нервно-психического развития детей, матери которых в период беременности принимали дексаметазон. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013;12(2):43–47. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.
25. Shaitarova AV, Suplotova LA, Khranova EB. Features of the physical and neuropsychiatric development of children whose mothers took dexamethasone during pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2013;12(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.
26. Collaer ML, Hindmarsh PC, Pasterski V, Fane BA, Hines M. Reduced short term memory in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and its relationship to spatial and quantitative performance. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;64:164–173. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.010>.
27. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia – influence of prenatally administered dexamethasone. *Child Neuropsychol.* 2014;20(1):60–70. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.745495>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Шайтарова, Л.А. Суплотова
 Концепция и дизайн исследования – А.В. Шайтарова, Л.А. Суплотова
 Написание текста – А.В. Шайтарова
 Сбор и обработка материала – А.В. Шайтарова
 Обзор литературы – А.В. Шайтарова
 Анализ материала – А.В. Шайтарова, Л.А. Суплотова
 Статистическая обработка – А.В. Шайтарова
 Редактирование – Л.А. Суплотова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna V. Shaitarova, Lyudmila A. Suplotova
 Study concept and design – Anna V. Shaitarova, Lyudmila A. Suplotova
 Text development – Anna V. Shaitarova
 Collection and processing of material – Anna V. Shaitarova
 Literature review – Anna V. Shaitarova
 Material analysis – Anna V. Shaitarova, Lyudmila A. Suplotova
 Statistical processing – Anna V. Shaitarova
 Editing – Lyudmila A. Suplotova
 Approval of the final version of the article – Lyudmila A. Suplotova

Информация об авторах:

Шайтарова Анна Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; annashaytarova@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotoval@mail.ru

Information about authors:

Anna V. Shaitarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; annashaytarova@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course at the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotoval@mail.ru