

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ  
РАЗВИТИЮ РФ

**Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е.**

***Глюкокортикоиды:  
от теории к практике***

Благовещенск - 2006

## **УДК**

Учебное пособие составлено зав. каф. фармакологии, Засл. деят. науки, профессором, д.м.н. Доровских В.А., зав. каф. общей химии, к.х.н. Баталовой Т.А., ассистентом каф. норм. физиологии, к.б.н. Сергиевичем А.А., ассистентом каф. госпитальной терапии, к.м.н. Уразовой Г.Е.

### **Рецензенты:**

Кропотов А.В. – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «ВГМУ Росздрава».

Добрых В.А. – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «ДВГМУ Росздрава».

Нарышкина С.В. – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «АГМА Росздрава».

Междисциплинарное пособие написано коллективом авторов, работающих в различных направлениях медикобиологических исследований, что позволяет комплексно рассмотреть основные вопросы, посвященные глюкокортикоидам. Пособие предназначено студентам 2-6 курсов АГМА и других высших медицинских учреждений.

## **Оглавление:**

<b>Введение</b>	<b>4</b>
<b>Глава I. Естественные глюкокортикоиды</b>	<b>5</b>
<b>Глава II. Стресс, воспаление, иммунитет</b>	<b>16</b>
<b>Глава III. Фармакология глюкокортикоидов</b>	<b>30</b>
<b>Глава IV. Глюкокортикоиды в клинической практике</b>	<b>42</b>
<b>Краткий терминологический словарь</b>	<b>62</b>
<b>Тестовые задания</b>	<b>67</b>
<b>Список используемой литературы</b>	<b>75</b>

## Введение

Приобретение прочных теоретических знаний – неотъемлемая составляющая в подготовке будущего врача. Однако не всегда есть возможность уделить достаточно внимания некоторым узким вопросам доклинических дисциплин, имеющих большое значение в дальнейшей практической деятельности. Одним из таких вопросов является гормональная регуляция функций организма и работа желез внутренней секреции. Сегодня врач практически любой специальности использует в своей работе препараты на основе гормонов глюкокортикоидов. Для грамотного и своевременного назначения таких препаратов необходимы знания о роли этих гормонов в организме, их влиянии на функции и обмен веществ, особенности синтетических гормонов и варианты их применения.

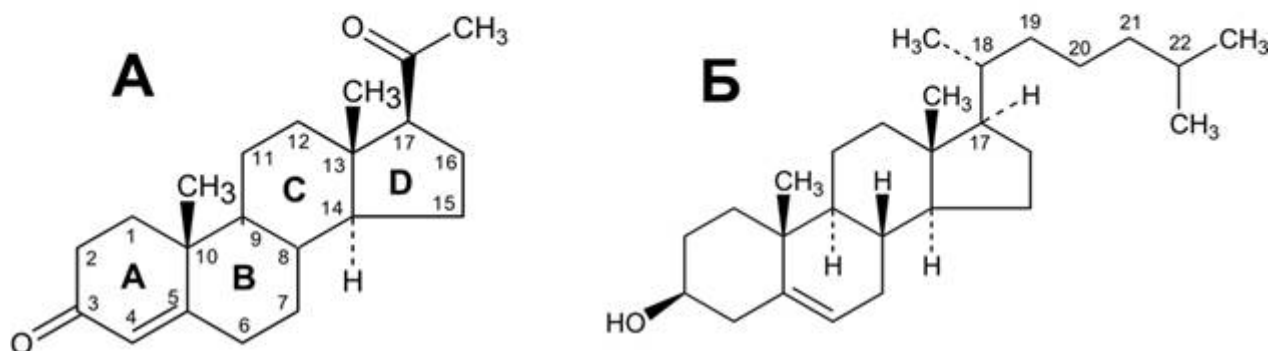
Данное пособие предназначается в первую очередь студентам младших курсов в помощь при изучении глюкокортикоидов на теоретических кафедрах и сдаче экзаменов. В первой главе дается описание естественных глюкокортикоидов, их роли в обмене веществ, естественной регуляции и секреции. Во второй главе рассказывается о свойствах глюкокортикоидов, благодаря которым они широко применяются в медицинской практике. Выделена роль этих гормонов в стрессовых состояниях, описаны механизмы противовоспалительного, иммунодепрессивного действия. Знание этих аспектов позволяет понять причины назначения глюкокортикоидных препаратов, предвидеть осложнения, выбрать схему назначения. Во второй главе также рассказывается история изучения и первого применения глюкокортикоидов в клинической практике. Третья глава посвящена фармакологическим аспектам применения глюкокортикоидов. В ней подчеркиваются отличия синтетических гормонов в сравнительном аспекте с природными глюкокортикоидами, рассматриваются варианты применения.

В четвертой главе рассказывается об использовании глюкокортикоидов в различных сферах медицинской практики. Теоретические сведения из предыдущих трех глав переходят теперь на новый уровень, где теория и практика проверяют и дополняют друг друга. Данная глава содержит практические рекомендации по использованию в работе глюкокортикоидных препаратов.

## I. Естественные глюкокортикоиды

В коре надпочечников синтезируются около 59 различных гормонов, называемых кортикостероидами, или кортикоидами. Кортикостероиды включают две большие группы гормонов — глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Глюкокортикоиды секретируются в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечника и вовлечены в регуляцию широкого спектра функций поддержания гомеостаза, включая регуляцию энергетического обеспечения и модуляцию иммунного ответа. Основным глюкокортикоидом является кортизол (объём секреции — от 15 до 20 мг/сут, концентрация кортизола в крови около 12 мкг/100 мл), другие глюкокортикоиды: кортизон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон, в меньших количествах секретируется также кортикостерон (кортизола примерно в 10 раз больше, чем кортикостерона).

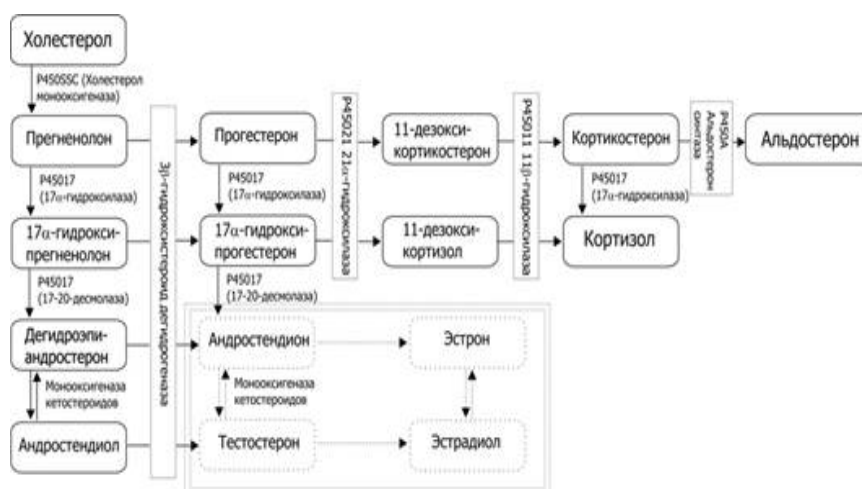
Все стероидные гормоны построены на основе 17-углеродной структуры циклопентанпергидрофенантрена, включающей три кольца. Дополнительные атомы углерода могут присоединяться по положениям 10 и 13 или в виде боковой цепи – по С-17 (Рис. 1.). Стероидные гормоны надпочечников образуются из холестерина, который главным образом поступает из крови в эндокринные клетки путём опосредованного рецепторами эндоцитоза из циркулирующих в крови липопротеинов низкой плотности. Незначительное количество холестерина синтезируется в самих эндокринных клетках в небольшом количестве *in situ* из ацетил-КоА через промежуточное образование мевалоната и сквалена.



**Рис. 1. Циклопентанпергидрофенантрен (слева) и холестерол (справа). Слева указана нумерация колец и углеродных атомов в составе колец, справа — нумерация атомов углерода в составе боковой цепи.**

Значительная часть холестерола подвергается в надпочечниках этерификации и накапливается в цитоплазме в липидных пузырьках в виде его эфиров. При стимуляции надпочечников посредством АКГТ (или цАМФ) происходит активация эстеразы и образующийся свободный холестерол транспортируется в митохондрии, где превращается в прегненолон. У млекопитающих и человека все стероидные гормоны синтезируются из холестерола через промежуточное образование прегненолона в ходе последовательных реакций, которые протекают в митохондриях либо эндоплазматическом ретикулуме клеток надпочечников.

Синтез глюкокортикоидов. Стероидогенез (Рис.2) обеспечивает множество ферментов, расположенных в митохондриях, цитозоле и гладкой эндоплазматической сети. Подавляющее большинство превращений в коре надпочечников, осуществляют ферменты, относящиеся к группе цитохромов P450.



**Рис. 2. Пути синтеза стероидных гормонов надпочечника. Выделенные двойным контуром превращения в норме происходят вне надпочечника.**

Для синтеза кортизола необходимы три фермента гидроксилазы, воздействующие последовательно на положения С-17, С-21 и С-11. Во время стероидогенеза в клетках клубочковой и пучковой зон происходит челночное движение субстратов: их вход в митохондрии и выход из них, так как некоторые ферменты митохондриальные, а другие — ферменты гладкого эндоплазматического ретикулума.

Регуляция синтеза и секреции. Глюкокортикоиды — производные холестерина — относятся к неполярным, поэтому они свободно проникают через биологические мембраны. По этой причине секреция этих гормонов происходит без участия секреторных пузырьков. Секреция кортизола зависит от АКТГ, выделение которого в свою очередь регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ, кортиколиберин). Эти гормоны связаны между собой классической петлей отрицательной обратной связи (Рис.3). Кортиколиберин поступает в кровь гипоталамо-гипофизарной воротной системы из гипоталамуса. Повышение уровня свободного кортизола тормозит секрецию КРГ. Падение уровня свободного кортизола ниже нормы активирует систему, стимулируя высвобождение КРГ гипоталамусом. Этот пептид, состоящий из 41 аминокислотного остатка, усиливает синтез и высвобождение АКТГ (из молекулы предшественника проопиомеланокортина). В коре надпочечников АКТГ связывается со специфическим рецепторами на клеточной поверхности, которые через гуаниннуклеотидсвязывающий белок стимулируют аденилатциклазу. Это приводит к повышению уровня цАМФ, который стимулирует протеинкиназу А. Протеинкиназа А способствует переносу холестерина из цитозоля в митохондрии, где расположен первый фермент расщепления боковых цепей. Также АКТГ повышает скорость отщепления боковой цепи от холестерина – реакции, лимитирующей скорость стероидогенеза в целом. Указанные процессы составляют одну из сторон петли отрицательной обратной связи. По мере нормализации уровня свободного кортизола в крови происходит снижение секреции КРГ гипоталамусом, что ведет к снижению выработки АКТГ гипофизом, а соответственно и кортизола - надпочечниками; таким образом, выполняется вторая половина петли обратной связи. Этот сложный механизм обеспечивает быструю регуляцию уровня кортизола в крови. Высокие дозы глюкокортикоидов оказывают угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по принципу обратной связи). Это проявляется в уменьшении продукции АКТГ. Развивающаяся при этом недостаточность коры надпочечников особенно ярко проявляется при резкой отмене приема глюкокортикоидных препаратов.

Высвобождение АКТГ (и секреция кортизола) регулируется нервными импульсами, поступающими из различных отделов нервной системы. Существует эндогенный ритм, определяющий секрецию КРГ, а, следовательно, и АКТГ. Этот циркадный ритм в крови настроен так, чтобы обеспечивать увеличение кортизола в крови вскоре после засыпания. Во время сна уровень кортизола продолжает возрастать, достигая пика вскоре после засыпания, затем постепенно падает до минимальных величин к концу дня и в ранние вечерние часы.

Эта общая динамика возникает в результате последовательных эпизодов импульсного выброса кортизола, которым предшествует импульсная секреция АКТГ. Все вместе эти события составляют сложный цикл, зависящий от светового периода и циклов питания-голодания и сна-бодрствования.

**Таблица 1**

**СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ**

Показатель Время суток	Значения в традиционных Единицах		Значения в системе СИ	
	Гидрокортизон (в плазме)	Кортизол (в плазме)	Гидрокортизон (в плазме)	Кортизол (в плазме)
В 8 ч	50-230 мкг/л	5–23 мкг %	0,14-0,64 мкмоль/л	138–635 нмоль/л
В 16 ч	30-150 мкг/л	3–16 мкг %	0,084-0,42 мкмоль/л	82–441 нмоль/л
В 20 ч	<50% от уровня в 8 ч	-	-	-
Содержание кортикостерона				3,8–66,5 нмоль/л

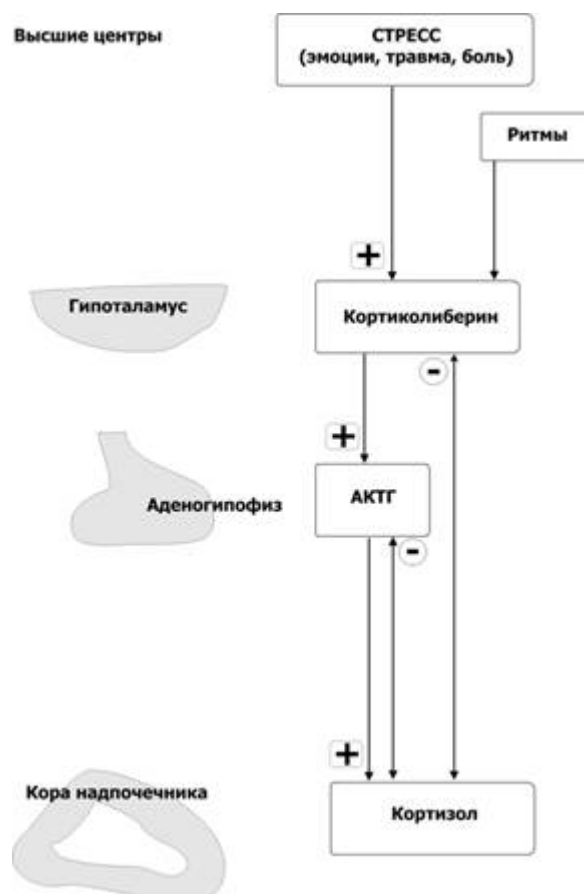
Увеличение концентрации кортизола рано утром частично может быть обусловлено отсутствием приемов пищи в течение ночи. У людей, постоянно ведущих ночной образ жизни (например, рабочие третьей смены), характер выделения кортизола может быть изменен. Исчезновение суточной периодичности секреции стероидов обычно связано с патологией гипоталамо-гипофизарной системы, некоторыми видами депрессивных состояний, а также с дальними перелетами через несколько часовых поясов.

На секрецию кортизола влияют также физический и эмоциональный стрессы, состояние тревоги, страха, волнения и боль. Эти реакции могут нивелировать воздействия системы отрицательной обратной связи и суточного ритма. Стрессовые стимулы активируют всю нисходящую систему влияний, вызывая быстрое выделение кортизола (более подробно описано в главе II).

При беременности плацента вырабатывает ряд гормонов, в том числе и участвующие в регуляции уровня глюкокортикоидов в крови: хориальный АКТГ, плацентарный кортиколиберин. Причем в к родам концентрация плацентарного кортиколиберина в крови возрастает.



Транспорт в крови. Кортизол в плазме крови находится в связанной с белками и свободной формах. Основной связывающий белок плазмы – это  $\alpha$ -глобулин, называемый транскортином (кортикостероид-связывающий белок). Транскортин вырабатывается в печени, и синтез этого белка стимулируется эстрогенами. При содержании кортизола в



*Рис. 3. Регуляторные контуры в системе «Кортиколиберин–АКТГ–кортизол». Символами «+» и «-» обозначены стимулирующие и тормозящие влияния.*

плазме крови в пределах нормы большая часть гормона связана с транскортином и значительно меньшее количество – с альбумином. При содержании кортизола в плазме крови в пределах нормы большая часть гормона связана с транскортином и значительно меньшее количество – с альбумином. Степень прочности связывания определяет биологический период полужизни различных глюкокортикоидов. Так, кортизол прочно связывается с транскортином и его период полужизни составляет 1,5-2 часа, тогда как кортикостерон, связывающийся слабее, имеет  $t_{1/2}$  менее 1 ч. Несвязанный (свободный) кортизол составляет около 8% общего количества этого гормона в плазме крови и

представляет собой биологически активную фракцию. Время циркуляции определяется прочностью связывания с транскортином.

Метаболизм и экскреция. Кортизол и продукты его метаболизма составляют около 80% 17-гидрокортикоидов плазмы крови; остальные 20% приходятся на кортизон и 11-дзоксиортизол. Около половины всего количества кортизола (а также кортизона и 11-дзоксиортизола) присутствует в крови в виде восстановленных дигидро- и тетрагидропроизводных. Значительные количества этих соединений подвергаются модификации, образуя конъюгатные связи с глюкуроидом и в меньшей степени с сульфатом. Благодаря этой модификации, которая протекает в печени, липофильные молекулы стероида становятся водорастворимыми и способными экскретироваться. Около 70% конъюгированных стероидов экскретируется с мочой (ортизол, свободный – 55-248 нмоль/сут), 20% - с калом, остальное выделяется через кожу.

Механизм действия. Глюкокортикоиды липофильны. Свободные гормоны легко диффундируют сквозь плазматическую мембрану любой клетки. Но только в клетках-мишенях они находят свой специфический рецептор, имеющий высокую степень сродства к гормону. Рецептор глюкокортикоидов — ядерный фактор транскрипции — полипептид с  $M_r$  94 кД, обнаружен практически во всех ядерных клетках. В цитоплазме клетки - мишени рецептор находится в комплексе с молекулярными шаперонами (например, с белком теплового шока hsp90). При связывании кортизола с рецептором молекула шаперона отсоединяется, а комплекс «ортизол–рецептор» перемещается в ядро клетки-мишени. Гормон - рецепторный комплекс связывается со специфической областью ДНК и активирует специфические гены. В результате избирательного действия на транскрипцию генов и синтез соответствующих мРНК происходит изменение содержания определенных белков, что сказывается на активности тех или иных процессов метаболизма. Регуляция скорости транскрипции – это, по-видимому, важнейший элемент механизма действия глюкокортикоидных гормонов, но он не является единственным. Удалось выявить, что эти гормоны регулируют также процессинг и транспорт ядерных транскриптов, скорость распада специфических мРНК, посттрансляционный процессинг некоторых белков.

**Воздействие на обмен веществ и функции организма.** Утрата кортикоидной функции надпочечников ведет (в отсутствие заместительной терапии) к летальному исходу. Критически важными в этом состоянии являются, очевидно, глюкокортикоиды. Избыточное либо недостаточное содержание в крови глюкокортикоидов (независимо от причин сдвига) вызывает ряд серьезных осложнений, непосредственно обусловленных воздействием этих гормонов на обмен веществ.

Глюконеогенез. Само название «глюкокортикоиды» связано со способностью гормонов этой группы стимулировать образование глюкозы. Стимуляция обеспечивается координированным гормональным воздействием на разные ткани и разные метаболические последовательности и включает как катаболические, так и анаболические эффекты.

Глюкокортикоиды способствуют повышению выработки глюкозы в печени посредством 1) увеличения скорости глюконеогенеза; 2) стимуляции высвобождения аминокислот – субстратов глюконеогенеза – из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) через активацию катаболических процессов; 3) «пермиссивного действия», позволяющего другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальной интенсивностью. Таким образом, глюкокортикоиды необходимы для проявления максимального эффекта других гормонов. Кроме того, глюкокортикоиды тормозят потребление и использование глюкозы во внепеченочных тканях, происходит уменьшение потребления глюкозы внутренними органами (кроме головного мозга). В итоге результат их действия состоит в повышении уровня глюкозы в плазме. У здоровых животных это влияние уравнивается инсулином. Сбалансированность этих двух воздействий обеспечивает нормальный уровень глюкозы в крови; если же имеет место инсулиновая недостаточность, то введение глюкокортикоидов вызывает гипергликемию; в противоположном случае – при недостаточности глюкокортикоидов – снижается выработка глюкозы, уменьшаются запасы гликогена и резко возрастает чувствительность к инсулину. Чувствительность тканей к инсулину глюкокортикоиды снижают, а контринсулярные метаболические эффекты могут вести к развитию стероидного сахарного диабета.

Глюкокортикоидные гормоны усиливают глюконеогенез путем повышения количества и активности ряда ключевых ферментов в печени. Подробно изучена индукция отдельных ферментов, которые катализируют скорость-лимитирующие этапы деградации аминокислот. Было показано, как глюкокортикоиды регулируют транскрипцию генов. Ферментом, лимитирующим скорость глюконеогенеза, является фосфоенолпируват-карбоксикиназа (ФЕПКК). Синтез этого фермента усиливается глюкозоном и в меньшей степени глюкокортикоидами. Сочетание этих гормонов дает аддитивный эффект. Инсулин тормозит синтез ФЕПКК, оказывая более сильное действие, чем оба индуктора вместе взятые. Все эти эффекты проявляются на уровне транскрипции генов. Подавление внепеченочного синтеза белков и стимуляция печеночного синтеза ферментов отражает действие глюкокортикоидов на обмен нуклеиновых кислот. Гормоны подавляют синтез

нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) во всем организме, кроме печени, где усиливается РНК.

Синтез гликогена. Глюкокортикоиды увеличивают запасы гликогена в печени как голодных, так и сытых животных (на этой основе был разработан метод определения эффективности глюкокортикоидных гормонов). Это осуществляется посредством превращения неактивной формы гликогенсинтазы в активную, вероятно, путем активации фосфатазы, которая способствует этому превращению.

Липидный обмен. Избыточные количества глюкокортикоидов стимулируют липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез – в других (лицо и туловище). Сами гормоны стимулируют катаболизм триглицеридов и подавляют синтез жира из углеводов. Однако из-за гипергликемии и повышения секреции инсулина синтез жира повышается, и уменьшение жировой ткани конечностей нередко сочетается с увеличением отложения жира на брюшной стенке, шее, лице («луноподобное лицо») и между лопатками («бизонов горб»).

У людей, получающих глюкокортикоиды, возрастает уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Частично это можно объяснить прямой стимуляцией липолиза, поскольку в опытах на изолированных гепатоцитах эти гормоны действительно способствуют высвобождению свободных жирных кислот. Кроме того, глюкокортикоиды снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью и тем самым уменьшают образование глицерола; поскольку глицерол необходим для этерификации жирных кислот, снижение его содержания приводит к их высвобождению в плазму. В итоге повышение концентрации свободных жирных кислот и сопряженное с этим усиление их превращения в кетоны способствуют развитию кетоза, особенно при инсулиновой недостаточности.

Функции сердечно-сосудистой системы. Глюкокортикоиды необходимы для поддержания нормального кровяного давления и минутного объема сердца. При этом они, видимо, не оказывают прямого физиологического действия, но требуются для проявления максимального эффекта катехоламинов (хороший пример «пермиссивного действия» глюкокортикоидов в отношении других гормонов). Глюкокортикоиды повышают чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам, усиливают прессорные эффекты ангиотензина II, уменьшают проницаемость капилляров, поэтому на фоне глюкокортикоидов повышается спазм сосудов, особенно мелкого калибра, и возрастает артериальное давление. Это свойство лежит в основе таких явлений, как язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение микроциркуляции в сосудах миокарда и как

следствие – развитие аритмий, нарушение физиологического состояния кожных покровов – экземы, псориаз. В больших дозах глюкокортикоиды увеличивают сердечный выброс.

Водно-солевой обмен. У людей с недостаточностью глюкокортикоидов нарушается экскреция воды. Это может быть связано с изменением секреции АДГ. Действительно, было показано, что глюкокортикоиды тормозят секрецию АДГ; следовательно, в отсутствие глюкокортикоидов уровень АДГ может возрасти, что способствует задержке воды в организме. В низких концентрациях глюкокортикоиды вызывают повышение диуреза – за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации и, возможно, за счет угнетения выброса АДГ. Кроме того, при глюкокортикоидной недостаточности падает скорость клубочковой фильтрации, что может повлечь за собой снижение клиренса несвязанной воды.

Подобно минералокортикоидам, глюкокортикоидные гормоны увеличивают выработку ангиотензиногена, а соответственно – и ангиотензина II; в итоге они способствуют повышению кровяного давления, усиливают задержку натрия и вызывают выведение калия. Вместе с тем некоторые эффекты глюкокортикоидов на электролитный обмен обусловлены собственной минералокортикоидной активностью этих соединений. При высоких концентрациях глюкокортикоиды вызывают задержку натрия и воды (увеличивается их реабсорбция в почечных канальцах) и повышают выведение (секрецию) ионов калия. В связи с задержкой ионов натрия возрастает объем плазмы, гидрофильность тканей, повышается артериальное давление. Больше выводится ионов кальция (особенно при повышенном содержании его в организме). Глюкокортикоиды в кишечнике тормозят всасывание кальция, способствуют выходу последнего из костной ткани и выведению его с мочой.

Рост и развитие соединительной ткани, мышц и костей. Глюкокортикоиды в высоких концентрациях оказывают катаболический эффект. Они тормозят рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, гиалуроновой кислоты и фибронектина. Это ведет к ослаблению структурной основы кожи и соответственно к типичным для избыточности глюкокортикоидов в организме явлениям, а именно истончению кожи, ее быстрой повреждаемости, плохому заживлению ран, дряблости кожи, появлению морщин. Глюкокортикоиды подавляют фазу анагена цикла роста волоса, вызывая, таким образом, нарушение отрастания волос, ведущее к облысению. Гормоны снижают секреторную активность сальных желез, вызывают аномальное распределение кальция в коже (кальциноз кожи) и в других тканях.

Мышцы служат основным источником субстратов глюконеогенеза – аминокислот, а потому являются первичной мишенью действия глюкокортикоидов. Это действие

состоит в торможении синтеза белков, РНК и ДНК и стимуляции распада РНК и белков. При введении глюкокортикоидов даже при достаточном белковом питании возникает отрицательный азотистый баланс. Выражением этого является усиленное выведение с мочой азотистых продуктов обмена веществ. Повышается экскреция с мочой всех азотсодержащих фракций: аммиака, мочевины, мочевой кислоты, аминокислот. Тяжелая атрофия и мышечная слабость характерны для больных, длительное время подвергавшихся воздействию избытка глюкокортикоидов.

В костной ткани глюкокортикоиды тормозят деление клеток и их функцию (отложение коллагена), способствуют выведению кальция из организма, а также усиливают действие паратиреоидного гормона. Они тормозят рост, развитие и регенерацию костей. Конечный результат действия этих гормонов – уменьшение массы костей (остеопороз). У детей нарушается формирование тканей, рост. Известно также, что кортизол подавляет выделение соматотропного гормона (гормона роста).

Роль глюкокортикоидов в «стрессовых реакциях». Глюкокортикоиды во многих случаях необходимы в реакции типа «борьба или бегство» для проявления максимальной активности отдельных компонентов реакции, в первую очередь катехоламиновых гормонов.

Более непосредственным образом глюкокортикоиды участвуют в физиологическом ответе на острый стресс, связанный с хирургическим вмешательством, травмой или инфекцией. В этих обстоятельствах секреция кортизола возрастает в несколько раз, и если этот ответ ослаблен, то шансы на выживание значительно снижаются (более подробно описано в главе II). При недостаточности секреции глюкокортикоидов понижается сопротивляемость различным вредным воздействиям, поэтому инфекции и другие патогенные факторы переносятся тяжело и нередко приводят к гибели.

Влияние на другие функции. Глюкокортикоиды повышают секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке, что вместе с сосудосуживающим действием приводит к появлению язв желудка.

Глюкокортикоиды влияют и на деятельность ЦНС, на функцию ВНД – они повышают обработку информации, улучшают восприятие внешних сигналов, действующих на многие рецепторы – вкусовые, обонятельные и т.п. Глюкокортикоиды повышают сенсорную чувствительность и возбудимость нервной системы, участвуют в осуществлении стрессовых реакций, влияют на психику человека. Однако при недостатке и, особенно, при избыточном содержании глюкокортикоидов наблюдаются существенные изменения в состоянии ВНД – вплоть до возникновения шизофрении (при длительном стрессе). Нарушения со стороны ЦНС проявляются эйфорией, психомоторным

возбуждением, психотическими реакциями. Глюкокортикоиды возбуждают ЦНС, приводят к бессоннице, эйфории, общему возбуждению.

Изменяется кроветворение. Под влиянием глюкокортикоидов уменьшается содержание в крови лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, стимулируется выход нейтрофилов из костного мозга и повышение их количества в периферической крови (о влиянии на иммунитет и воспаление читайте во главе II). Одновременно повышается продукция эритроцитов.

Дыхательная система. Введение глюкокортикоидов может уменьшить отёк слизистой оболочки, развивающийся, например, при бронхиальной астме. Глюкокортикоиды ускоряют окончательное созревание легких плода, в частности, стимулируя эндогенную выработку сурфактанта и встраивание холина в фосфатидилхолин. Статическое сопротивление легких у недоношенных младенцев выше; часто оно слишком велико, чтобы обеспечить спонтанную вентиляцию легких, необходимую для выживания новорожденного. Исходя из этого, лечение женщин с угрозой преждевременных родов глюкокортикоидами уменьшает риск перинатальной смерти от респираторного дистресса.

Дефицит глюкокортикоидов вызывает гипогликемию, снижение адренореактивности сердечно-сосудистой системы, замедление сердечного ритма, гипотензию, нейропению, эозинофилию и лимфоцитоз, снижение сопротивляемости организма инфекциям.

## **II. Стресс, воспаление, иммунитет.**

Стресс (англ. Stress – давление, нажим, напряжение) – приспособительная реакция организма, мобилизующая ресурсы для немедленной деятельности, направленной на сохранение гомеостаза. Перевод организма в аварийный режим функционирования происходит в жизненно важных ситуациях с неопределенным результатом их разрешения. Теория стресса получила свое развитие благодаря деятельности физиолога Г.Селье.

Еще в Праге, работая в университетской клинике инфекционных болезней, Селье обратил внимание на то, что первые проявления разнообразных инфекций совершенно одинаковы; различия появляются спустя несколько дней, а начальные симптомы (слабость, температура, снижение аппетита) во всех случаях одни и те же. Тогда же он стал разрабатывать свою гипотезу общего адаптационного синдрома, согласно которой болезнетворный фактор (в случае инфекционного заболевания – микроб) обладает своеобразным «пусковым» действием, включает выработанные в процессе эволюции механизмы, которые являются важнейшей составной частью развертывания картины заболевания.

Ученый формулирует концепции для объяснения эмпирических наблюдений и экспериментальных находок, которые дотоле не складывались в единую картину, а были разрозненными и потому необъяснимыми. Например, в парижском Пастеровском институте Пьер Ру и Александр Йерсен наблюдали у зараженных дифтерией морских свинок увеличение надпочечников, набухание кровью и кровотечение. В медицинской литературе часто сообщалось о «случайной» атрофии вилочковой железы и потере веса у больных. Не случайно слово «стресс» и обозначаемое им понятие получили широкое распространение и в науке, и за ее пределами. Нет такого образованного человека, который не пользовался бы этим понятием. Оно вошло в медицинские словари, учебники, энциклопедии и в повседневный обиход.



Медицинские исследования показали, что организм реагирует стереотипно, одинаковыми биохимическими изменениями, назначение которых - справиться с возросшими требованиями к человеческому организму. Факторы, вызывающие стресс – стрессоры, - различны, но они пускают в ход одинаковую в сущности биологическую реакцию стресса.

Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование. С точки зрения стрессовой реакции не имеет значение приятна или неприятна ситуация, с которой мы столкнулись. Имеет значение лишь интенсивность потребности в перестройке или в адаптации. Мать, которой сообщили о гибели в бою ее единственного сына, испытывает страшное душевное потрясение. Если много лет спустя окажется, что сообщение было ложным, и сын неожиданно войдет в комнату целым и невредимым, она почувствует сильнейшую радость. Специфические результаты двух событий – горе и радость - совершенно различны, даже противоположны, но их стрессорное действие - неспецифическое требование приспособления к новой ситуации – может быть одинаковым.

Стресс – это не просто нервное напряжение, хотя нервное напряжение - это тоже стресс. У человека с его высокоразвитой нервной системой эмоциональные раздражители – практически самый частый стрессор. Стресс не всегда результат повреждения. Его стрессорный эффект зависит только от интенсивности требований к приспособительной способности организма. Любая нормальная деятельность – игра в шахматы и даже страстное объятие – может вызвать значительный стресс, не причинив никакого вреда. Вредоносный или неприятный стресс называют «дистресс» (англ. distress – горе, несчастье, недомогание, истощение, нужда).

В обиходной речи, когда говорят, что человек «испытывает стресс», обычно имеют в виду чрезмерный стресс, или дистресс, подобно тому, как выражение «у него температура» означает, что у него повышенная температура, то есть жар. Обычная же теплопродукция – неотъемлемое свойство жизни. Независимо от того, чем вы заняты или что с вами происходит, всегда есть потребность в энергии для поддержания жизни, отпора нападению и приспособления к постоянно меняющимся внешним условиям. Полная свобода от стресса означает смерть. Уровень физиологического стресса наиболее низок в минуты равнодушия, но никогда не равен нулю (это означало бы смерть). Приятное и неприятное эмоциональное возбуждение сопровождается возрастанием физиологического стресса. Вероятно, еще доисторическому человеку приходило в голову, что изнеможение после тяжких трудов, длительное пребывание на холоде или на жаре, кровопотеря, мучительный страх и любое заболевание имеют нечто общее. Он не осознавал сходства в

реакциях на все, что превышало его силы, но, когда приходило это ощущение, инстинктивно понимал, что достиг предела своих возможностей и что «с него хватит».

В 1936 г. в лаборатории Г. Селье в эксперименте у крыс была обнаружена типичная триада реакции тревоги, возникавшая независимо от вида введенной токсичной вытяжки. Стереотипный набор содержал одновременные изменения в органах. Синдром включал в себя увеличение и повышенную активность коры надпочечников, сморщивание (или атрофию) вилочковой железы и лимфатических узлов, появление язвочек желудочно-кишечного тракта. Вскоре выяснилось, что те же самые сочетания изменений внутренних органов, которые вызываются впрыскиванием вытяжек, обнаруживаются при воздействии холода и жары, при инфекциях, травмах, кровотечениях, нервном возбуждении и многих других раздражителях. Это воспроизведенный в эксперименте «синдром болезни», модель, поддающаяся количественно оценке. Влияние различных факторов можно сравнивать, например, по степени вызванного ими увеличения надпочечников или атрофии вилочковой железы. Эта реакция впоследствии получила известность как общий адаптационный синдром или синдром биологического стресса. Три его фазы:

1) Реакция тревоги. Организм меняет свои характеристики, будучи подвергнут стрессу. Но сопротивления его недостаточно, и если стрессор сильный (тяжелые ожоги, крайне высокие или крайне низкие температуры), может наступить смерть.

2) Фаза сопротивления. Если действие стрессора совместимо с возможностями адаптации, организм сопротивляется ему. Признаки тревоги практически исчезают, уровень сопротивления поднимается значительно выше обычного.

3) Фаза истощения. После длительного действия стрессора, к которому организм приспособился, постепенно истощаются запасы адаптационной энергии. Вновь появляются признаки реакции тревоги, но теперь они необратимы, и индивид погибает.

Трехфазная природа адаптационного синдрома дала первое указание на то, что способность организма к приспособлению не беспредельна.

Стресс по Г. Селье начинается с аларм-реакции (стадия тревоги). Она запускается активацией симпатической нервной системы, и ее основными медиаторами являются катехоламины. Эта стадия, характеризующаяся стеническими эмоциями и активацией поведения, может продолжаться от нескольких минут до часов.

Экстренное выделение адреналина – это лишь одна сторона острой фазы первоначальной реакции тревоги в ответ на стрессор. Для поддержания стабильности организма столь же важна ось гипоталамус – гипофиз- кора надпочечников. Кортиколиберин — координатор эндокринных, нейровегетативных и поведенческих ответов в стрессовых ситуациях. Непосредственный активатор синтеза и секреции

кортизола — АКТГ. АКТГ выделяется клетками передней доли гипофиза под действием кортиколиберина, поступающего в кровь гипоталамо-гипофизарной воротной системы из гипоталамуса. Во вторую фазу стрессовые стимулы активируют всю нисходящую систему влияний, вызывая быстрое выделение кортизола. Кортизол вызывает различные метаболические эффекты, направленные на снятие повреждающей природы состояния стресса.

Понадобилось много лет для доказательства того, что качественно различные раздражители отличаются лишь своим специфическим действием. Их неспецифический стрессорный эффект, в сущности, одинаков. Любая активность приводит в действие механизм стресса. Но пострадают ли при этом сердце, почки, желудочно-кишечный тракт или мозг, зависит в значительной мере от случайных обуславливающих факторов. В организме, как в цепи, рвется слабейшее звено, хотя все звенья одинаково находятся под нагрузкой.

Всякое заболевание вызывает какую-то степень стресса, поскольку предъявляет организму требования к адаптации. В свою очередь стресс участвует в развитии каждого заболевания. Действие стресса наслаивается на специфические проявления болезни и меняет картину в худшую или лучшую сторону. Вот почему действие стресса может быть благотворным (физиотерапия, трудотерапия) или губительным – в зависимости от того, борются с нарушением или усиливают его биохимические реакции, присущие стрессу.

Индивиды различаются по эмоциональности – стресс-реактивности и склонности к пассивному или активному эмоциональному стрессу. Вероятность онкологических заболеваний увеличивается при пассивном эмоциональном стрессе, что обусловлено гормональной и нейромедиаторной спецификой этого состояния, приводящей к иммуносупрессии, повреждению ДНК и стимуляции гемопоза.

Аварийный режим работы, превышающий по интенсивности и длительности адаптационный предел организма, не проходит бесследно как для участвующих, так и для не участвующих в нем тканей и органов и является причиной различных заболеваний. Те процессы, что обеспечивали выживание организма в критической ситуации, повышают вероятность патологии и гибели в перспективе. Так, гибель лимфоидных клеток связывают с иммунодефицитом, который в свою очередь увеличивает вероятность инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований.

Показано, что физиологические процессы при стрессе регулируются вегетативной нервной системой и гормонами. Эмоции можно рассматривать как психический механизм управления физиологической стресс-реакцией, ее «программное обеспечение». Особенно патогенны ситуации, когда цель не достигнута и отрицательные завершающие эмоции

продолжают поддерживать организм в состоянии физиологической мобилизации, что не дает результата, и это в свою очередь порождает отрицательные эмоции и т.д. Возникает замкнутый цикл на длительное время.

Эволюционно отработаны две стратегии поведения в таких ситуациях – активная и пассивная. Двум стратегиям соответствуют и два типа эмоционального стресса. Пассивный эмоциональный стресс характеризуется преобладанием торможения над возбуждением, парасимпатической системы над симпатической., увеличением экскреторной активности (холодный пот, слезы) и отрицательными эффектами глюкокортикоидов (подавление иммунитета). Основным патогенным эффектом пассивного эмоционального стресса является подавление иммунитета, что увеличивает вероятность злокачественных новообразований и инфекционных заболеваний. К отрицательным эффектам стресса относится не только снижение вероятности выживания самой особи за счет инициируемых стрессом болезней, но и также подавление репродукции и снижение жизнеспособности и репродуктивной функции потомства. В популяции мышей была обнаружена куполообразная зависимость между репродуктивным успехом и уровнем кортикостерона (главный глюкокортикоид грызунов), указывающая на селективное преимущество генотипов, обладающих средним уровнем стресс-реактивности. Показано на крысах, что реакция гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы потомков на эмоциональный стрессор обратно пропорциональна содержанию глюкокортикоидов в крови их матери во время беременности, то есть чем больше стрессировали самку вовремя беременности, тем менее стресс-реактивными рождались потомки.

В настоящее время наиболее обосновано объяснение увеличения онкогенеза эмоциональным стрессом, вызванным иммуносупрессией. Иммунный надзор, элиминируя трансформированные клетки, существенно снижает вероятность образования опухолей. Основными противораковыми компонентами иммунной системы являются Т-лимфоциты, макрофаги и естественные клетки-«киллеры». Показано негативное влияние на иммунитет тяжелой потери (смерть близких), пессимистического взгляда на жизнь, депрессии, эмоционального перенапряжения, развода, у студентов – во время сессии, недавних мигрантов, у больных фобиями и депрессиями. При этом нарушение иммунитета проявлялось в подавлении пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены, снижение числа Т-лимфоцитов, розеткообразующих клеток и естественных клеток-«киллеров», подавлении активности макрофагов, клеток-«киллеров» и продукции  $\alpha$ -интерферона. Было показано, что во время экзаменов уровень Т-лимфоцитов снижается лишь у студентов, волнующихся перед экзаменом, но не у тех, кто относится к ним спокойно.

Влияние стресса, психоэмоционального состояния на иммунную систему опосредуется гормонами, непептидными медиаторами и нейропептидами. Наиболее изучено действие на иммунитет гормонов стресса: глюкокортикоидов и катехоламинов. Именно повышением концентрации глюкокортикоидов большинство авторов объясняют подавление иммунитета при стрессе. Показано, что глюкокортикоиды в высоких концентрациях, характерных для стресса, вызывают инволюцию лимфоидной ткани, подавляют образование антител, Т-лимфоцитов, естественных клеток-«киллеров», и отторжение трансплантата, снижают число циркулирующих моноцитов, их пролиферацию и дифференцировку, ингибируют экспрессию рецепторов, фагоцитоз, продукцию и секрецию цитокинов, биосинтез некоторых компонентов комплемента, хемотаксис, представление антигена макрофагами. Чувствительность клеток к глюкокортикоидам различается: Т-супрессоры, стволовые клетки, В-лимфоциты, отвечающие за тимуснезависимые антигены, резистентны, а Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты, отвечающие за тимусзависимые антигены, чувствительны к действию глюкокортикоидов. Показано также изменение (снижение) чувствительности клеток к глюкокортикоидам в процессе дифференцировки. Глюкокортикоиды – не абсолютные иммунодепрессанты; при малых концентрациях, характерных для нормального физиологического состояния (без стресса), они стимулируют продукцию антител и цитокинов и индуцируют экспрессию рецепторов к цитокинам на лимфоцитах. Катехоламины – адреналин и норадреналин стимулируют фагоцитоз, деление лимфоцитов, бласттрансформацию лимфоцитов при действии митогенов, повышают число розеткообразующих клеток. По-видимому, состояние иммунной системы регулируется балансом глюкокортикоидов, норадреналина, адреналина, которые могут оказывать разные эффекты на клеточный, гуморальный и неспецифический иммунитет. Таким образом, главным "побочным действием" стресса на организм является торможение синтеза белков и нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) в организме, а, следовательно, — торможение роста и деления клеток. Наиболее чувствительными к такому действию оказываются растущие и делящиеся клетки, в частности, клетки плода и клетки иммунной системы.

Важный эндогенный фактор онкогенеза – скорость обмена клеток в тканях. Снижение митотической активности при стрессе регистрируется уже через 15 мин. Для гемопоэза, обеспечивающего гомеостаз клеточного состава крови и лимфоидной ткани, показана постстрессорная активация, начинающаяся через несколько часов после стресса или во время продолжительного стресса и достигающая максимума через 5-7 суток. Активация гемопоэза восстанавливает лимфоидную ткань, подвергающуюся инволюции

во время стресса. Массовая гибель лимфоидных клеток, инициируемая стрессорными воздействиями, приводит к возрастанию числа делений клеток в гемопоэтической ткани, следовательно, к увеличению вероятности ошибки при синтезе ДНК, а, значит, к увеличению вероятности онкологических заболеваний костномозгового происхождения (лейкозов, лимфом).

С течением времени официальные оценки вклада различных канцерогенов в заболеваемость меняются. Общей тенденцией является снижение влияния экзогенных канцерогенов и увеличение эндогенных факторов. Вполне может оказаться, что именно стресс является главной причиной рака.

Изучение адаптации организма показало, что глюкокортикоиды ослабляют воспалительные и аллергические реакции. Широкое применение в клинике естественные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги нашли главным образом потому, что обладают ценными качествами: они оказывают противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиаллергическое и противошоковое действие. Так как глюкокортикоиды угнетают развитие воспаления, их называют противовоспалительными гормонами (тогда как минералокортикоиды – провоспалительными).

Иммунный ответ. Глюкокортикоиды - активные иммунодепрессанты, в высокой концентрации тормозят иммунологический ответ организма - хозяина. Глюкокортикоиды оказывают влияние на пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены и в меньшей степени – на митогены. Кроме того, они могут влиять и на некоторые другие этапы иммунного ответа, в том числе на процессинг антигена макрофагами, выработку антител В-лимфоцитами, супрессорную и хелперную функции Т-лимфоцитов и метаболизм антител. Большая часть этих эффектов наблюдается при высоких (превышающих физиологические) концентрациях глюкокортикоидов, т.е. при тех дозах стероидов, которые используются для лечения аутоиммунных заболеваний или для подавления реакции при пересадке тканей. Снижается гиперчувствительность и сенсibilизация организма.

Иммунодепрессивный эффект достигается за счет снижения количества Т-лимфоцитов (хелперов) в крови и снижения их влияния на выработку иммуноглобулинов и содержания В-лимфоцитов; блокада на поверхности макрофагов  $F_c$ -рецепторов для иммуноглобулинов, а также для  $C_3$  компонента системы комплемента на поверхности макрофагов и клеток, подвергающихся цитолизу; подавления способности лейкоцитов и тканевых макрофагов реагировать на антиген и митогены, снижать выработку макрофагами ИЛ-1 и других факторов, инволюции лимфоидной ткани (вилочковой железы, селезенки, лимфатических узлов); ускорения катаболизма иммуноглобулинов;

уменьшения образования интерферона; подавления выработки антител (вызывают только очень высокие дозы глюкокортикоидов спустя неделю после начала терапии); защиты клеток от деструкции медиаторами воспалительной реакции, образующимися в результате реакции антиген-антитело. Надо учитывать, что выраженное иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов приводит к угнетению механизмов иммунной защиты и может способствовать генерализации инфекционного процесса.

Воспаление. Способность глюкокортикоидов подавлять воспалительную реакцию широко известна. Именно на ней главным образом базируется применение этих гормонов в клинике. Глюкокортикоиды тормозят накопление лейкоцитов в участках воспаления, но стимулируют высвобождение из лейкоцитов веществ, участвующих в воспалительной реакции (кининов, плазминоген-активирующего фактора, простагландинов и гистамина). Кроме того, в участках воспаления эти гормоны ингибируют пролиферацию фибробластов, а также некоторые функции этих клеток, например продукцию коллагена и фибронектина. Сочетание указанных эффектов ведет к плохому заживлению ран, повышенной чувствительности к инфекции и снижению воспалительного ответа, что обычно наблюдается у больных с избытком глюкокортикоидов.

Кортикостероиды активируют глюконеогенез и трансаминирование и тем самым преобразование аминокислот в глюкозу – структурного резерва организма в энергетический. Они оказывают катаболический эффект: вызывают массовую гибель незрелых лимфоидных клеток, подавляют синтез макромолекул и активируют их распад в некоторых мышцах, соединительной и жировой ткани. В результате кровь обогащается свободными аминокислотами и нуклеотидами, используемых для анаболических процессов в интенсивно работающих органах и приводящей к их гипертрофии, что особенно характерно для сердечной мышцы.

Глюкокортикоиды тормозят все компоненты воспалительной реакции – уменьшают проницаемость капилляров, тормозят экссудацию, снижают интенсивность фагоцитоза. Это свойство используют в клинической практике.

Противовоспалительный эффект достигается за счет влияния на процессы альтерации за счет улучшения микроциркуляции в очаге воспаления и стабилизации клеточных и субклеточных мембран; влияния на процессы экссудации (ведущий момент) за счет: стимуляции синтеза липомодулина – фермента-ингибитора фосфолипазы А<sub>2</sub>, что снижает гидролиз мембранных фосфолипидов, высвобождение арахидоновой кислоты и дальнейшее образование ПГ и ЛТ, угнетение активности циклооксигеназы II (ЦОГ II), уровень которой резко повышается при воспалении; влияние на процессы пролиферации за счет: ограничения миграции моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов и базофилов из

сосудистого русла в очаг воспаления путем их перемещения в лимфоидную ткань, ограничения прилипания к эндотелию сосудистой стенки и снижения проницаемости последней; торможения деления фибробластов, синтеза мукополисахаридов и снижения активности ферментов, вызывающих деструкцию коллагена, хрящевой и костной ткани. Воспалительная реакция подавляется во всех фазах независимо от вызвавшей ее причины, что очень ценно при гиперергическом воспалении, но может быть опасно при инфекциях из-за ограничения защитной воспалительной реакции.

По современным данным кортикостероиды тормозят высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2 и гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетают высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, снижают метаболизм арахидоновой кислоты, участвующей в обмене простагландинов. Стимулируя стероидные рецепторы, они индуцируют образование особого класса белков - липокортинов, обладающих противоотечной активностью. В относительно больших дозах глюкокортикоиды тормозят развитие лимфоидной и соединительной тканей, в том числе, ретикулоэндотелия; уменьшают количество тучных клеток, являющихся местом образования гиалуроновой кислоты; подавляют активность гиалуронидазы и способствуют уменьшению проницаемости капилляров. Под влиянием глюкокортикоидов задерживается синтез и ускоряется распад белков.

Под влиянием глюкокортикоидов изменяется картина красной и белой крови. Повышают в крови содержания эритроцитов, ретикулоцитов, нейтрофилов, но снижают количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов. Нейтрофилия возникает вследствие повышенной продукции и миграции нейтрофилов из костного мозга в циркулирующую кровь. Кроме этого подавляются также механизмы выведения нейтрофилов из кровяного русла. Скопление лимфоцитов, эозинофилов и базофилов в селезенке и легочной ткани, а также уменьшение их выхода из костного мозга, приводит к уменьшению циркулирующего количества этих клеток, в результате чего развивается лимфопения, эозинопения и базопения. Глюкокортикоиды стимулируют эритропоэз и подавляют выведение из кровотока старых эритроцитов.

Установлено, что глюкокортикоиды тормозят синтез целого ряда цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО- $\alpha$  и GM-CSF. Кроме того, они уменьшают индукцию синтетазы оксида азота (NO), активация которой приводит к избыточному образованию NO, оказывающего выраженное провоспалительное действие. Глюкокортикоиды также снижают активность генов, кодирующих синтез ферментов, принимающих участие в продукции других провоспалительных белковых молекул: циклооксигеназы, фосфолипазы A<sub>2</sub> и эндотелина-1, тормозят экспрессию молекул



адгезии: ICAM-1 и E-селектина. На клеточном уровне глюкокортикоиды вызывают уменьшение количества тучных клеток, базофилов и выделяемых ими медиаторов; снижают количество эозинофилов и их продуктов в эпителии и в собственном слое слизистой оболочки. Они также влияют на процессы апоптоза, уменьшая срок жизни эозинофилов; снижают количество клеток Лангерганса и угнетают захват и транспортировку антигенов этими клетками; снижают количество Т-клеток в эпителии; уменьшают продукцию лейкотриенов в слизистой оболочке; ингибируют продукцию IgE. Глюкокортикоиды снижают секрецию желез слизистой оболочки, экстравазацию плазмы и отек тканей. Кроме того, они уменьшают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, т. е. в определенной степени воздействуют и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Снижение количества Т-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и тучных клеток в верхних дыхательных путях под их влиянием вызывает уменьшение заложенности в носу, ринореи, чихания и зуда, что приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов

Противоаллергическое действие связано со снижением количества циркулирующих базофилов и выделения медиаторов немедленной аллергии, числа эозинофилов в крови; прямым ингибированием синтеза и секреции медиаторов немедленной аллергии; снижением влияния медиаторов аллергии на эффекторные клетки. Взаимодействие антигена с антителом не изменяется, но в ответ на повреждающее действие этого комплекса не развивается воспалительная реакция.

Антитоксическое и противошоковое действие связано с улучшением микроциркуляции, благодаря чему предотвращается развитие шокового легкого и отека головного мозга, а также подавляется высвобождение лизосомальных ферментов. Конечные результаты терапии зависят от многих факторов, в том числе длительности лечения, дозы препаратов, способа и режима их введения, иммунологических и иммуногенетических особенностей самих заболеваний и т. д. Кроме того, различные глюкокортикоиды оказывают разной степени выраженности иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты, между которыми нет прямой зависимости.

### ***История открытия противовоспалительного действия ГКС и начало клинического применения глюкокортикоидных препаратов***

Главная заслуга внедрения ГКС в клиническую практику принадлежит американским ученым: ревматологу Хенчу и биохимику Кенделлу, получившим за это в 1948 г. Нобелевскую премию. Однако путь от первых гипотез до клинического

применения ГКС занял около четверти века. Интересно, что с самого начала гипотезы о наличии в организме некой противовоспалительной субстанции были связаны с беременностью.

В середине 20-х годов Hensch обратил внимание на то, что при беременности происходит улучшение состояния больных ревматоидным артритом\* (сделать сноску \*Ревматоидный артрит – хроническое прогрессирующее аутоиммунное воспаление многих суставов конечностей). Позднее им же было замечено, что при болезни Боткина тоже происходит улучшение суставных проявлений ревматоидного артрита. Постепенно у Хенча нарастало убеждение, что в организме имеется гипотетическая антиревматоидная субстанция X, которая уменьшает ревматоидные проявления во время беременности и при желтухе. Поиск субстанции X активно проводился в течение 1930-х годов. Были испытаны экстракты из разных органов и тканей, но постепенно внимание Хенча целиком переключилось на гормоны. В 1938 г. случайное знакомство Хенча с известным биохимиком Кенделлом (Kendall) переросло во многолетнее сотрудничество. С начала 1930-х годов Кенделл терпеливо и упорно занимался выделением и изучением кортикостероидных гормонов. В 1934 г. совместно с Mason и Meyers он выделил соединение E (кортизон), а в 1936 г. - соединение F (кортизол). Химическую структуру обоих веществ он определил в 1937 - 1938 гг. Во время частых встреч Хенч и Кенделл обсуждали различные гипотезы и теории относительно природы субстанции X. Вначале их внимание было сосредоточено не на гормонах, а на лецитине, который они назначали больным с целью вызвать гиперлипидемию, потому что было известно, что гиперлипидемия характерна как для беременности, так и для желтухи.

Между тем стало известно, что командование германских военно-воздушных сил использовало полученные кортикостероиды для повышения боеспособности своих летчиков. Возможность использования кортикостероидов в качестве допинга в военных целях дало резкий толчок к изучению этих гормонов в США.

К 1941 г. выделение кортикостероидов из надпочечников телят было очень трудоемким процессом, однако это не помешало Инглу, одному из сотрудников Кенделла, начать испытания действия этих гормонов на животных. Было установлено их действие в виде усиления мышечной активности, повышения углеводного обмена и повышения физиологической устойчивости к физическим нагрузкам, холоду и токсическим веществам, как, например, к тифозной вакцине.

Хенч писал, что когда во время одной из встреч Кенделл рассказал ему о физиологическом действии кортикостероидов, он вспомнил о своих наблюдениях о благоприятном действии противотифозной вакцины на больных ревматоидным артритом.

Он предположил, нет ли связи между двумя явлениями, и решил испытать кортизон в клинических условиях, если представится такая возможность. Но от намерения до его осуществления прошло целых 7 лет.

В 1944 г. в лаборатории фонда Мейо было изготовлено небольшое количество дегидрокортикостерона (соединение А по Кенделлу). В следующем году это соединение было получено в большем количестве и предоставлено для клинических целей фирмой Мерк. Но попытка лечения одного больного Аддисоновой болезнью не дала результата. Тогда внимание опять переключилось на кортизон (субстанция Е по Кенделлу). Однако процесс получения его из желчи коров и быков был крайне неэкономичен, а технологический процесс - крайне сложен. Нужно было найти другие источники сырья и новые методы производства.

В 1947 г. объединенные усилия Мейо и Мерка позволили усовершенствовать экстракцию и синтез кортизона, а проблема недостатка желчи была преодолена использованием растительного сырья - восточноафриканского алоэ. Это дало возможность к маю 1948 г. начать производство сперва малых, а затем все увеличивающихся количеств кортизона.

В августе 1948 г. в клинику Хенча поступила 29-летняя больная, которая в течение 5 лет страдала ревматоидным артритом в тяжелой форме. Попытка лечения ее лактоферрином, вызывавшим желтуху, не дала результата. Тогда в начале сентября Хенч и Кенделл обратились в фирму Мерк с просьбой предоставить достаточное количество кортизона специально для этой больной.

Две незначительные, но важные "случайности" позволили Хенчу и Кенделлу добиться долгожданного успеха. По причинам, которые остались неизвестными, они решили назначать ежедневно по 100 мг кортизона. Эта доза была очень большой. Если бы они применили слишком малую дозу и не получили бы результата, открытие лечебного эффекта кортизона было бы отложено на несколько лет.

Другой незначительной "случайностью" был размер кристаллов. Если бы кристаллы, которые использовали исследователи, были бы большего размера, всасывание кортизона происходило бы медленнее и клинический эффект был бы не столь явным.

21 сентября 1948 г. была сделана первая инъекция. Эффект был поразительным. Резкое улучшение состояния пациентки и почти полное исчезновение всех функциональных нарушений произошли так быстро, что стали настоящей сенсацией. После сентября 1948 г. группа Хенча и Кенделла продолжала получать небольшие количества кортизона для клинических исследований. Целью авторов было более

углубленное клиническое изучение нового средства и только после этого публикация о его открытии, которая планировалась не раньше 1950 - 1951 г.

Однако стоимость производства малых количеств кортизона была настолько высока, что фирма-производитель была вынуждена искать официальных подтверждений эффективности препарата. Возникли опасения, что информация о препарате просочится в прессу, и возникнет волна сенсационных публикаций о "чудодейственном препарате", исцеляющем артрит.

В таком положении Хенч с сотрудниками были вынуждены изменить свои первоначальные намерения и поторопиться с официальным сообщением об использовании кортизона.

В апреле 1949 г. они доложили результаты своих исследований на Международном конгрессе ревматологов. Доклад произвел сильное впечатление, и эта дата стала официальным началом применения кортизона. В 1949 г. Хенч и Кенделл за открытие лечебного эффекта кортизона получили Нобелевскую премию.

После этого возникла лавина публикаций о применении кортизона и его аналогов, и только за 8 лет (до 1957 г.) число публикаций на эту тему превысило 800.

После 1948 г. история кортизона превратилась в историю его производных и их применении к лечению многих неэндокринных заболеваний. Сегодня ясно, что огромный успех кортикостероидной терапии связан с многогранным фармакодинамическим действием гормона, далеко выходящим за границы заместительной терапии. Это дало возможность расшифровать механизм многих заболеваний, патогенетическая близость которых даже не подозревалась. Кортикостероиды открыли новую главу в общей теории болезней и революционизировали многие понятия медицины. Все это объясняет ту психологическую атмосферу, которая породила как кортизоновую легенду, так и кортизоновый страх.

Хронический ревматоидный артрит - это тяжелое хроническое заболевание, которое до этого считалось неизлечимым. Поэтому первые сообщения об открытии нового лекарства родили бурю надежды и энтузиазма, переходящие в сверхнадежду и ожидание чудес. Многие врачи без достаточного изучения природы кортизона стали считать его лекарством вроде аспирина и анальгина и начали назначать его во все возрастающих дозах.

При таком злоупотреблении не замедлили появиться и нежелательные побочные действия кортизона, иногда даже катастрофические.

Определенную ответственность за это несла фармацевтическая промышленность. Создавая все новые и новые препараты, фармацевтические фирмы искусно рекламировали

их силу и эффективность. Но между возможностями фармацевтической химии и клиникой имеются существенные различия. Так после 1950 г. практически каждые 2 года появлялись новые препараты кортикостероидов: в 1950 г. - гидрокортизон, в 1954 г. - преднизон и преднизолон, в 1955 г. - флуорогидрокортизон, в 1956 г. - триамсинолон, в 1958 г. - дексаметазон. Однако серьезная клиническая проверка каждого препарата должна была занимать не менее 3 - 4 лет. Ясно, что это несоответствие не могло не сказаться на здоровье больных.

Совершенно не удивительно, что первоначальная волна восторга и энтузиазма вскоре перешла в реактивный пессимизм, который получил название кортизонового ужаса, "horror cortisoni". Нужно было, чтобы прошло время, чтобы страсти успокоились, наступило взвешенное отношение к применению данных препаратов.

### III. Фармакология глюкокортикоидов.

Кортизол является самым мощным эндогенным глюкокортикоидом. Изучение структуры и механизмов действия гормонов показало, что глюкокортикоидную активность проявляют стероиды, имеющие двойную связь между C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub>, кетонные группы у C<sub>3</sub> и C<sub>20</sub> и гидроксильные группы у C<sub>11</sub> и C<sub>21</sub>. Изменения молекулы в этих участках приводят к потере биологической активности. Другие изменения химической структуры приводят к усилению глюкокортикоидной и снижению минералокортикоидной активности. Это дает возможность синтезировать вещества с заданной гормональной активностью. Несмотря на совершенствование технологии получения кортикостероидов с селективной — глюкокортикоидной или минералокортикоидной — активностью, современные синтетические глюкокортикоиды все же обладают незначительными минералокортикоидными свойствами, поэтому даже в терапевтических дозах могут вызывать задержку натрия и экскрецию калия. В клинической практике применяются природные глюкокортикоиды (кортизон и гидрокортизон) и их синтетические аналоги. Последние, в свою очередь, делятся на нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон).

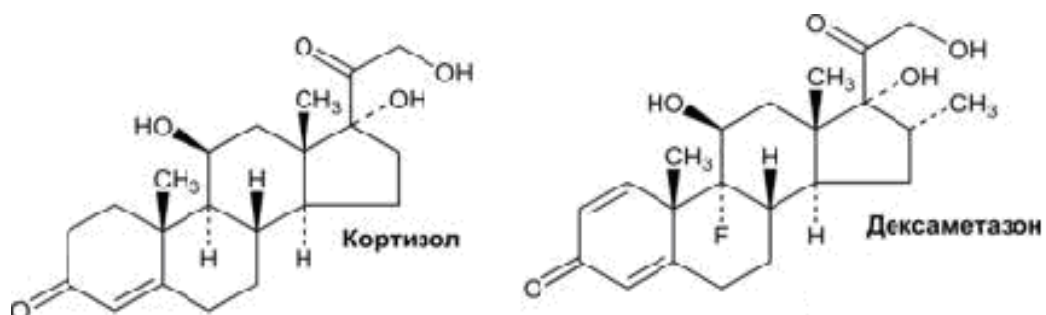


Рис. 4. Строение молекул некоторых глюкокортикоидов.

В зависимости от продолжительности лечебного действия все глюкокортикоиды делятся на 3 группы (таблица 1). Знание эквивалентных дозировок кортикостероидов позволяет в случае надобности заменить один препарат другим. Существовавший ранее принцип — «таблетка за таблетку» (то есть при необходимости перевести больного на другой глюкокортикоид ему назначали столько же таблеток нового препарата, сколько он получал до замены) — в настоящее время не действует. Это объясняется внедрением в клиническую практику лекарственных форм глюкокортикоидов с разным содержанием действующего начала.

Таблица 2

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ		
Продолжительность действия	Название препарата	Эквивалентная дозировка (мг)
Короткого действия	Гидрокортизон	20
	Кортизон	25
	Преднизон	5
	Преднизолон	5
	Метилпреднизолон	4
Средней продолжительности действия	Триамцинолон	4
	Параметазон	2
Длительного действия	Дексаметазон	0,75
	Бетаметазон	0,6

Природные глюкокортикоиды обладают минералокортикоидной активностью, хотя и более слабой, чем истинные минералокортикоиды. Нефторированные полусинтетические глюкокортикоиды также оказывают минералокортикоидные эффекты (выраженность которых, в свою очередь, уступает эффектам природных глюкокортикоидов). У фторированных препаратов минералокортикоидная активность отсутствует (таблица 2).

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ			
Продолжительность действия	Название препарата	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность
Короткого действия	Гидрокортизон	1	1

	Кортизон	0,8	1
	Преднизон	4	0,8
	Преднизолон	4	0,8
	Метилпреднизолон	5	0,5
Средней продолжительности действия	Триамцинолон	5	-
Длительного действия	Дексаметазон	30	-
	Бетаметазон	30	-

Глюкокортикоидная активность полусинтетических медикаментов выше, чем у кортизона и гидрокортизона, что объясняется меньшим, по сравнению с природными глюкокортикоидами, связыванием с белком. Особенностью фторированных препаратов является более медленный метаболизм в организме, что влечет за собой увеличение продолжительности действия лекарств.

Значительно более благоприятны соотношения между противовоспалительной и минералокортикоидной активностью у фторсодержащих производных преднизолона – дексаметазона и триамцинолона. Дексаметазон (дексазон) как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона при минимальном влиянии на водно-солевой обмен. Имеется воднорастворимый препарат дексаметазона для внутривенного и внутримышечного введения (дексаметазон – 21- фосфата натрияевая соль). Триамцинолон (полкортолон) активнее гидрокортизона примерно в 5 раз. На введение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет. Однако триамцинолон может вызывать другие побочные эффекты – атрофию мышц, потерю аппетита, депрессивное состояние.

**Таблица 4**

**Сравнительная характеристика глюкокортикоидов**

Препарат	Относительная противовоспалительная активность	Эквивалентные дозы (мг)	$t_{0,5}$ в плазме (ч)	$t_{0,5}$ биоэффект (ч)
Кортизон	0,8	25	0,5-2	8-12
Гидрокортизон	1,0	20	0,5-2	8-12
Преднизолон	4	5	2-4	18-36
Триамцинолон	5	4	3,5	24-48
Дексаметазон	30	0,75	5	36-54
Бетаметазон	30	0,75	5	36-54



Препараты естественных гормонов: гидрокортизон, гидрокортизон-ацетат. Применяют препараты гидрокортизона парентерально (в том числе внутривенно) и местно в мазях. Внутрь и внутримышечно назначают редко. При недостаточности надпочечников и других экстренных показаниях следует инъектировать внутривенно водорастворимый препарат – гидрокортизона гемисукцинат (сополкорт).

В медицинской практике использовался также прекурсор гидрокортизона – кортизон. Он отличается от гидрокортизона только по активности (уступает примерно в 1,5 раза). Все основные свойства у кортизона такие же, как у гидрокортизона. Кортизон в настоящее время практически не используется в связи с меньшей эффективностью и худшей переносимостью. Вместе с гидрокортизоном обладает наиболее выраженной минералокортикоидной активностью среди всех глюкокортикоидов. Основная область применения — заместительная терапия надпочечниковой недостаточности у больных с нормальной функцией печени (поскольку кортизон превращается в гидрокортизон в печени, при тяжелом поражении этого органа применение препарата не рекомендуется).

Гидрокортизон является едва ли не единственным глюкокортикоидом, который мог бы применяться для длительного парентерального лечения, но он значительно уступает современным препаратам по переносимости. Слабее преднизолона по глюкокортикоидной активности (по противовоспалительному эффекту 20 мг гидрокортизона эквивалентны 5 мг преднизолона), но превосходит его по выраженности минералокортикоидного действия. Гидрокортизон обычно используется для физиологического замещения и «стрессового» прикрытия у больных с недостаточностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При острой надпочечниковой недостаточности и других неотложных состояниях гидрокортизона гемисукцинат является препаратом выбора.

Другие глюкокортикоиды, применяемые в медицинской практике, представляют собой аналоги и производные естественных гормонов. По своим фармакологическим свойствам они сходны с гидрокортизоном. Отличаются от последнего соотношением противовоспалительной и минералокортикоидной активности, а некоторые препараты (флюцинолона ацетонид, флуометазона пивалат) – меньшей всасываемостью при накожном нанесении. При приеме внутрь глюкокортикоиды быстро и практически полностью всасываются в верхних отделах тощей кишки. Прием пищи не влияет на степень всасывания гормонов, хотя скорость этого процесса несколько замедляется. Особенности применения инъекционных форм обусловлены как свойствами самого глюкокортикоида, так и связанного с ним эфира. Например, сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты растворяются в воде и при парентеральном применении оказывают быстрое, но сравнительно кратковременное действие. Напротив, ацетаты и ацетониды представляют

собой мелкокристаллические суспензии и не растворимы в воде. Их действие развивается медленно, на протяжении нескольких часов, но продолжается длительно (недели). Водорастворимые эфиры глюкокортикоидов могут применяться внутривенно, мелкокристаллические суспензии — нет.

В медицинской литературе широко распространены термины: «низкие» дозы глюкокортикоидов, «высокие» и т. д. О «низких» дозах кортикостероидов говорят в том случае, если суточная доза не превышает 15 мг (3-х таблеток) преднизолона (или эквивалентной дозы любого другого препарата). Такие дозы обычно назначаются для поддерживающего лечения. Если суточная доза преднизолона составляет 20—40 мг (4—8 таблеток), говорят о «средних» дозах глюкокортикоидов, а более 40 мг/сут — о «высоких». Значения, близкие к приведенным, получают и при расчете суточной дозы кортикостероидов на 1 кг массы тела больного. Условной границей между «средними» и «высокими» дозами является 0,5 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного в сутки. Доза глюкокортикоидов, назначаемая в начале лечения того или иного заболевания, зависит, главным образом, от нозологической формы и тяжести течения болезни. На величину дозы влияют также возраст больного; наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний; одновременный прием других лекарственных средств и другие факторы.

**Фармакокинетика и фармакодинамика.** Попадая в клетку, кортикостероиды соединяются с цитоплазматическими рецепторами и в таком виде проникают в ядро, где связываются с ДНК, регулируя белковый синтез. Этот процесс занимает около суток. Однако многие эффекты кортикостероидов проявляются уже через несколько часов, что свидетельствует о наличии иных механизмов действия этих гормонов.

Основная часть кортикостероидов переносится кровью в виде комплексов с транскортином (глобулином, связывающим кортикостероиды) и альбумином. Биологическую активность проявляют гормоны, не связанные с белками.  $T_{1/2}$  природных кортикостероидов в плазме — около 1,5 ч, синтетических — 1,5—4 ч. Длительность действия кортикостероидов определяется  $T_{1/2}$  в тканях. Для кортизола этот показатель составляет 8—12 ч, для дексаметазона — до 3 сут. Как правило, те кортикостероиды, которые быстро выводятся из крови, быстро выводятся и из тканей. Около 70% эндогенных кортикостероидов метаболизируется в печени, где образуются неактивные водорастворимые конъюгаты, которые выводятся с мочой. Биотрансформация всех глюкокортикоидов осуществляется по окислительному типу преимущественно в печени, а также в почках, тонкой кишке, бронхах. Экскретируются кортикостероиды почками. В печени препарат и продукты его превращения образуют парные соединения с глюкуроновой и серной кислотами и в таком виде выделяются с мочой.

Основные варианты клинического использования глюкокортикоидов можно представить следующим образом:

**местное применение:**

- ◆ наружное — кожа, глаза, уши (в виде мазей, капель, кремов, лосьонов, аэрозолей);
- ◆ ингаляционное — в легкие или полость носа;
- ◆ подболобочное (эпидуральное);
- ◆ внутрикожное — в рубцы;
- ◆ внутриполостное — в плевральную полость, внутриперикардially и т. д.;
- ◆ внутрисуставное и периартикулярное;

**системное применение:**

- ◆ перорально;
- ◆ в свечах (суппозиториях);
- ◆ парентерально (главным образом, внутримышечно и внутривенно).

Синтетические глюкокортикоиды обладают общими для глюкокортикостероидов свойствами: механизм действия связан с индукцией или ингибированием ферментов, регулирующих жизненно важные функции клеток (прежде всего активация ферментов глюкокортикогенеза), а также с торможением синтеза простагландинов.

По стойкости и выраженности лечебного противовоспалительного эффекта, а также по переносимости, лучшими являются преднизолон и метилпреднизолон.

Преднизолон (действующее начало в препаратах «Декортин», «Медопред», «Солю-декортин» и др.) рассматривается как стандартный препарат для фармакодинамической терапии. Преднизолон (дегидрированный препарат гидрокортизона) по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза. В меньшей степени, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия. Соотношение глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности преднизолон составляет 300:1. В связи с этим побочные эффекты при его назначении наблюдаются реже, чем у гидрокортизона и кортизона. Для внутривенного введения используют водорастворимый преднизолон гидрохлорид.

Метилпреднизолон (действующее начало в препаратах «Медрол», «Метипред», «Солу-медрол» и др.) по сравнению с преднизолоном обладает несколько большей глюкокортикоидной активностью (на 20%) и оказывает слабое минералокортикоидное действие, что делает его предпочтительным при лечении больных, склонных к отекам. Достоинством препарата является весьма умеренная стимуляция психики и аппетита, что оправдывает его назначение больным с нестабильной психикой и избыточной массой тела. Кроме того, он в минимальной степени обладает ульцерогенными свойствами. Метилпреднизолон при внутримышечном введении медленнее всасывается, что обеспечивает более продолжительный и равномерный терапевтический эффект.

Преднизон гидроксилируется в печени (где превращается в преднизолон), в связи с чем не рекомендуется при тяжелых заболеваниях печени.

Триамцинолон (действующее начало в препаратах «Кеналог», «Полькортолон», «Трикорт», «Фторкорорт» и др.) — фторированный глюкокортикоид, лишенный минералокортикоидной активности. Отсюда — меньшая сравнительно с другими препаратами способность задерживать натрий и воду. По сравнению с преднизолоном оказывает более выраженное (на 20%) и длительное глюкокортикоидное действие. С другой стороны, чаще вызывает нежелательные реакции со стороны мышечной ткани («триамцинолоновая» миопатия) и кожи. Триамцинолон при высоком противовоспалительном потенциале и катаболическом эффекте в меньшей степени оказывает гипергликемическое и гипертензивное действие. Следовательно, его лучше назначать больным со склонностью к гипергликемии или артериальной гипертензии. В связи с достаточно сильно выраженным иммуносупрессивным эффектом, триамцинолон может применяться при лечении больных с преобладающим аутоиммунным компонентом в патогенезе заболевания (хронический вирусный гепатит) или в случаях осложнений иммуноаллергического характера (полиартриты, миокардиты, нефропатии и др.).

Дексаметазон (действующее начало в препаратах «Даксин», «Декарон», «Дексабене», «Дексакорт», «Дексамед», «Дексапос», «Максидекс», «Фортекортин» и др.) по глюкокортикоидной активности в 7 раз превосходит преднизолон. Является фторированным глюкокортикоидом, обладает минимальным минералокортикоидным действием (в 20 раз меньше, чем у гидрокортизона и в 16 раз, чем у преднизолона). Дексаметазон обладает мощной противовоспалительной (в 25-30 раз больше, чем у гидрокортизона и в 7-8 раз, чем у преднизолона) и сравнительно низкой иммуносупрессивной активностью. Обладает также сильным антиаллергическим действием. По сравнению с другими препаратами в большей степени подавляет функцию коры надпочечников. Препарат относится к длительно действующим стероидам. Период полувыведения дексаметазона составляет 5 часов, период биологического эффекта - 36- 54 часа. Так как период полураспада дексаметазона намного больше, чем преднизолона, он годится для приема через день. Длительное применение не рекомендуется в связи с опасностью серьезных побочных эффектов (прежде всего, угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения обменных процессов, психостимулирующего действия).

Бетаметазон (действующее начало в препаратах «Акридерм», «Бетазон», «Бетакортал», «Валодерм», «Дипролен», «Дипроспан», «Флостерон» и др.) — фторированный глюкокортикоид, который по силе и длительности действия близок дексаметазону. Несколько превосходит последний по глюкокортикоидной активности (в 8—10 раз выше, чем у преднизолона) и в меньшей степени влияет на углеводный обмен.

Бетаметазона фосфат растворяется в воде и может вводиться внутривенно и субконъюнктивально. Для внутримышечного, внутрисуставного и периартикулярного введения применяется смесь из двух эфиров бетаметазона — фосфата (всасывается быстро) и дипропионата (всасывается медленно). Эта смесь представляет собой мелкокристаллическую суспензию, которую нельзя вводить внутривенно. Фосфат обеспечивает быстрый эффект (в течение 30 минут), а дипропионат оказывает длительное, до 4-х недель и более, действие.

Беклометазон (действующее начало в препаратах «Альдецид», «Беклазон», «Беклат», «Бекломет», «Бекотид», «Насобек», «Риниосол» и др.), флунизолид, будезонид (действующее начало в препаратах «Бенакорт», «Бенарин», «Пульмикорт», и др), триамцинолона ацетонид и флутиказон вводятся ингаляционно. Беклометазон чаще других назначается для длительной поддерживающей терапии при бронхиальной астме. Оказывает незначительное системное действие, хотя в больших дозах (1000—2000 мкг/сут.) вызывает остеопороз и другие побочные эффекты. Применение флунизолида (ингакорт) по сравнению с беклометазоном несколько реже приводит к развитию кандидоза полости рта. Будезонид при ингаляционном введении несколько превосходит по эффективности и в меньшей степени влияет на функцию почек, чем беклометазон. Флутиказон (действующее начало в препаратах «Кутивейт», «Фликсоназе», «Фликсотид») по сродству к глюкокортикоидным рецепторам в 30 раз превосходит преднизолон и в 2 раза — будезонид. Оказывает в 2 раза более сильное местное противовоспалительное действие, чем беклометазон.

**Взаимодействие с другими медикаментами.** Некоторые лекарственные средства способны влиять на концентрацию глюкокортикоидов в крови. Так, фенобарбитал и рифампицин интенсифицируют метаболизм гормонов в печени и тем самым уменьшают их лечебное действие. Сочетанное применение стероидов и тиазидовых диуретиков значительно увеличивает риск гипергликемии и гипокалиемии. Одновременное назначение глюкокортикоидов и ацетилсалициловой кислоты настолько понижает уровень последней в крови, что ее концентрация оказывается ниже терапевтической. При сочетании с противогистаминными средствами, барбитуратами, бутадиеном, дифенином, рифампицином снижается активность гормональных препаратов, а с дифенином - возникает также гипергликемия. При сочетании с сердечными гликозидами, стимуляторами центральной нервной системы наблюдается взаимное усиление основных свойств препаратов. В случае совместного применения с антацидными средствами, салицилатами, бутадиеном, индометацином может развиваться язва желудка. Взаимодействие с антибиотиками способствует повышению сопротивляемости организма

к инфекциям. Иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты усиливают активность глюкокортикоидов.

При местном применении глюкокортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием. Современные глюкокортикоиды для местного применения хорошо переносятся. Побочные эффекты развиваются редко, особенно маловероятны они при коротких курсах.

Глюкокортикоиды широко используются при различных кожных заболеваниях. Однако гормональные препараты всасываются при накожном нанесении и, оказывая резорбтивное действие, вызывают нежелательные побочные эффекты. В связи с этим возникла необходимость в препаратах, плохо всасывающихся при местном применении. Такие глюкокортикоиды были синтезированы. Это производные преднизолона, содержащие в своей молекуле по два атома фтора: флюоцинолона ацетонид и флюометазона пивалат. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью. Применяют их только местно в мазях (флюоцинолона ацетонид является действующим началом мазей «Синалар», «Синалар-Н», флюометазона пивалат – мазей «Локакортен», «Лоринден-С», «Локасален», «Локакортен-Н»), кремах, суспензиях. Они очень мало всасываются с кожи и практически не оказывают резорбтивного действия.

Следует, однако, учитывать, что помимо, терапевтического эффекта, такие препараты снижают сопротивляемость кожи и слизистых оболочек и могут быть причиной суперинфекции. Поэтому считают рациональным сочетать их с противомикробными средствами, например, с неомицином (мази «Синалар-Н», «Локакортен-Н»), тетрациклином («Гиоксизон»).

Глюкокортикоиды уже более века используются для лечения заболеваний ЛОР-органов. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикоиды воздействуют практически на все этапы патогенеза аллергического ринита. Преимуществом интраназальных глюкокортикоидов перед пероральными является минимальный риск системных побочных эффектов на фоне создания адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы аллергического ринита.

Интраназальные кортикостероиды зарекомендовали себя эффективными средствами как для предупреждения, так и для облегчения симптомов, обусловленных ранней и поздней фазами аллергического ответа. Под их влиянием вызывается уменьшение заложенности в носу, ринореи, чихания и зуда, что приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов. Результаты клинических

исследований позволяют считать их самыми эффективными средствами для лечения аллергического ринита и рассматривать в качестве препаратов первого ряда при этом заболевании.

В международной клинической практике в настоящее время широко используются следующие интраназальные кортикостероиды: триамцинолона ацетонид, бекламетазона дипропионат, флунизолид, будесонид, флутиказона пропионат и мометазона фураат.

Применение гидрокортизона и преднизолона интраназально не рационально, так как эти препараты обладают очень высокой биодоступностью и могут вызывать системные побочные эффекты, особенно в случае, когда распыляются в полости носа. Из-за высокой биодоступности теряют свое практическое значение и интраназальные лекарственные формы дексаметазона и бетаметазона. В отличие от них, современные интраназальные глюкокортикоиды обладают низкой биодоступностью (табл. 2) и хорошо переносятся больными. Следует иметь в виду, что биодоступность интраназальных препаратов определяется не только их всасыванием со слизистой оболочки носа, но и абсорбцией той части дозы (менее половины от введенной), которая, осев в глотке, проглатывается и всасывается в кишечнике. Кроме того, при нормально функционирующем мукоцилиарном транспорте основная часть препарата (до 96 %) в течение 20–30 минут после интраназального введения переносится в глотку с помощью ресничек слизистой оболочки носа, откуда поступает в желудочно-кишечный тракт и подвергается абсорбции. Поэтому биодоступность при пероральном и интраназальном приеме является важной характеристикой интраназальных кортикостероидов, которая в значительной степени определяет их терапевтический индекс, т. е. соотношение местной противовоспалительной активности и потенциала неблагоприятного системного действия.

**Таблица 5.**

**БИОДОСТУПНОСТЬ ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ**

Препарат	Биодоступность при интраназальном введении (%)	Биодоступность при пероральном приеме (%)
Беклометазон дипропионат	44	20–25
Триамцинолон ацетонид	нет данных	10,6–23
Флунизолид	40–50	21
Будесонид	34	11
Флутиказон пропионат	0,5–2	< 1
Мометазон фураат	< 0,1–1	< 1

Низкая биодоступность современных интраназальных кортикостероидов связана не только с их плохой абсорбцией, но и с быстрым и практически полным метаболизмом при первом проходе через печень. Это обуславливает в целом короткий период полувыведения интраназальных кортикостероидов, однако продолжительность его разная для разных препаратов. Интраназальные кортикостероиды также различаются степенью липофильности, определяющей объем их распределения в организме, степенью сродства к рецепторам и силой действия.

Для измерения силы действия топических кортикостероидов используют 2 метода – определение степени сродства к глюкокортикоидным рецепторам и сосудосуживающей активности на модели кожи. По степени сродства к рецепторам препараты располагаются в следующем восходящем порядке: дексаметазон, триамцинолона ацетонид, будесонид, флутиказона пропионат и мометазона фуруат. По показателю сосудосуживающей активности флутиказона пропионат и мометазона фуруат превосходят другие интраназальные препараты. Однако сосудосуживающая активность лишь частично определяет эффективность кортикостероидов при аллергическом рините, так как непосредственно не коррелирует с противовоспалительной активностью.

Препараты с высокой липофильностью, например флутиказона пропионат или мометазона фуруат, лучше проникают в ткани и обладают большим объемом распределения в них. Они могут создавать в тканях резервуар, из которого медленно высвобождается активное вещество, что обуславливает их значительно более длительный конечный период полувыведения из организма. Напротив, менее липофильные кортикостероиды, например триамцинолона ацетонид или будесонид, имеют меньший объем распределения. Высокая степень липофильности снижает водорастворимость препаратов в слизистой оболочке и, таким образом, увеличивает количество активного вещества, выводимого посредством мукоцилиарного клиренса еще до того, как оно достигнет рецептора в тканях. Это может способствовать снижению местной противовоспалительной активности препарата в носу, но в то же время и уменьшению его абсорбции со слизистой оболочки в системный кровоток. Клиническое значение высокой липофильности требует дальнейшего изучения.

Эффективность и переносимость интраназальных кортикостероидов во многом определяются системой их доставки в полость носа. Наиболее широко применяемыми лекарственными формами являются дозированные аэрозоли и назальные спреи. Последние обеспечивают более эффективную доставку действующего вещества и реже вызывают местные побочные эффекты (носовые кровотечения, сухость, жжение в носу,



зуд, чихание), которые при применении дозированных аэрозолей в значительной степени обусловлены раздражающим действием фреона и высокой скоростью поступления лекарств в полость носа.

При исследований было показано, что интраназальные кортикостероиды значительно превосходят по способности устранять чихание, ринорею, зуд, заложенность в носу и нарушение обоняния топические и пероральные антигистаминные средства, включая препараты последних поколений.

Наряду с улучшением симптомов аллергического ринита и влиянием на патогенетические механизмы развития заболевания, интраназальные кортикостероиды играют важную роль и в лечении сопутствующих болезней, таких как бронхиальная астма, синусит и полипы носа.

Согласно результатам все топические кортикостероиды во всех лекарственных формах для интраназального введения являются эффективными и безопасными средствами, значительно улучшающими качество жизни пациентов.

Ингаляционные глюкокортикоиды в настоящее время являются наиболее эффективным методом профилактической, поддерживающей терапии бронхиальной астмы. Их применение базируется на мощном местном противовоспалительном действии. (Подробнее читайте в главе IV).

**Таблица 6**

**Сравнительная характеристика ингаляционных глюкокортикоидов**

Препарат	Местная активность	Системная биодоступность (%)	Период полужизни в плазме (час)
<a href="#">Беклометазон</a>	500	< 5	15
<a href="#">Флунизолид</a>	> 100	20	1,6
<a href="#">Триамцинолон</a>	100	Нет данных	2
<a href="#">Будезонид</a>	1000	10	2-2,8
<a href="#">Флутиказон</a>	1000	< 1	17

При ингаляционном введении только 10-20% глюкокортикоидов достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. После всасывания в желудочно-кишечном тракте значительная часть препарата подвергается пресистемному метаболизму. Ингаляционные глюкокортикоиды практически не вызывают системных нежелательных реакций, присущих пероральным препаратам. Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и,

частично, в легких. Только при длительном использовании в высоких суточных дозах они могут угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Кроме этого, возможно развитие остеопороза у женщин и задержка роста у детей.

#### **IV. Глюкокортикоиды в клинической практике.**

Область применения глюкокортикостероидов настолько широка, что даже беглое перечисление заболеваний и патологических состояний, при которых они могут использоваться в качестве терапевтических средств, заняло бы очень много места. С другой стороны, ориентироваться в подобном перечне тоже непросто. Поэтому ниже нами будут представлены общие показания к назначению и область применения глюкокортикостероидов.

- 1. Заместительной терапии** при недостаточности коры надпочечников;
- 2. Супрессивной терапии** при адреногенитальном синдроме;
- 3. Фармакодинамической терапии** (т. е. как средства симптоматического или патогенетического лечения в силу присущих им противовоспалительных, антиаллергических, иммуносупрессивных и других свойств).

Для **заместительной терапии** надпочечниковой недостаточности используют физиологические дозы глюкокортикоидов. У больных с хронической надпочечниковой недостаточностью препараты применяются пожизненно. Природные средства (кортизон и гидрокортизон) вводятся с учетом ритма секреции природных глюкокортикостероидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 — вечером), синтетические производные назначаются 1 раз в сутки утром.

При **адреногенитальном синдроме** для подавления секреции кортикотропина (и последующего снижения гиперсекреции андрогенов корой надпочечников) глюкокортикостероиды применяются в терапевтических дозах. Соответственно цели изменяется и ритм назначения гормонов. Глюкокортикостероиды (кортизон или гидрокортизон) принимаются либо равными дозами 3 раза в сутки, либо 1/3 суточной дозы назначается утром, а 2/3 — в вечернее время.

**Фармакодинамическая терапия** представляет собой наиболее частый вариант клинического применения глюкокортикостероидов. Непременным условием лечения является учет физиологического ритма секреции гормонов, что дает возможность сократить частоту и выраженность нежелательных эффектов.

#### **Показания для применения глюкокортикостероидов:**

- диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, тяжелое течение ревматоидного артрита, узелковый полиартериит и т. д.);
- аллергические реакции (отек Квинке, сенная лихорадка, крапивница, анафилактический шок и т. д.);
- болезни почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит и др.);
- заболевания надпочечников (болезнь Аддисона);
- болезни крови (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и т. д.);
- болезни легких (бронхиальная астма);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (например, болезнь Крона, отдельные формы цирроза печени и др.);
- заболевания нервной системы (некоторые виды судорог);
- болезни глаз (аллергические кератиты, конъюнктивиты и т. д.);
- заболеваниях кожи (в том числе узловатая эритема, экзема и др.);
- злокачественные опухоли (прежде всего лейкозы и лимфопролиферативные заболевания);
- отек головного мозга различного генеза;
- некоторые инфекционные заболевания (туберкулезный перикардит, пневмоцистная пневмония и др.);
- тяжелые шоковые состояния.

Поскольку глюкокортикостероиды являются природными гормонами или их синтетическими аналогами, они не имеют абсолютных противопоказаний к назначению. В неотложных случаях гормоны применяются вообще без учета противопоказаний.

**Относительными же противопоказаниями являются:**

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- (тяжелая) артериальная гипертензия;
- туберкулез (кроме туберкулезного перикардита);
- острые вирусные инфекции (герпес, ветряная оспа и др.);
- период вакцинации;
- беременность;
- тяжелая почечная и сердечная недостаточность;
- склонность к тромбоэмболическим осложнениям;
- выраженный остеопороз;

- болезнь и синдром Иценко—Кушинга;
- сахарный диабет (наиболее опасны фторированные глюкокортикоиды);
- психозы, эпилепсия.

Доза глюкокортикостероидов, назначаемая в начале лечения того или иного заболевания, зависит, главным образом, от нозологической формы и тяжести течения болезни. На величину дозы влияют также возраст больного, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, одновременный прием других лекарственных средств и другие факторы.

До настоящего времени продолжаются дискуссии, касающиеся выбора адекватных доз и оптимальных лекарственных форм препаратов, путей введения, длительности терапии, побочных эффектов. В целом, решение о местном применении кортикостероидов обычно не вызывает значительных затруднений у врачей. Поэтому в дальнейшем изложении основное внимание будет сосредоточено на системном применении гормонов.

При необходимости системного приема глюкокортикостероидов предпочтение отдается пероральному. Если невозможно вводить эти препараты внутрь, их можно использовать в суппозиториях, доза в этом случае увеличивается на 25—50%. Существующие в инъекционных формах глюкокортикостероиды при внутримышечном и, в особенности, внутривенном введении быстро метаболизируются в организме, в связи, с чем их действие кратковременно и в большинстве случаев недостаточно для проведения длительного лечения. Для получения эквивалентного, сравнительно с пероральным приемом, лечебного эффекта, парентерально пришлось бы вводить дозы в 2—4 раза большие и использовать частые инъекции. Существующие пролонгированные препараты для парентерального применения (например, триамцинолона ацетонид, или кеналог) используются не для активного «подавляющего» лечения, а большей частью в качестве средств поддерживающей или местной (например, внутрисуставной) терапии.

В утренние часы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось наименее чувствительна к угнетающим влияниям экзогенных кортикостероидов. При делении суточной дозы глюкокортикостероидов на 3—4 части и приеме их через равные промежутки времени риск подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси возрастает. Поэтому в большинстве случаев гормоны назначают в виде одной утренней дозы (прежде всего препараты длительного действия), либо 2/3—3/4 суточной дозы принимаются утром, а оставшаяся часть — около полудня. Такая схема применения позволяет уменьшить опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снизить риск развития остеопороза.

Терапевтическая эффективность глюкокортикостероидов нарастает при увеличении дозы и частоты приема, но в равной степени возрастает и выраженность осложнений.

При **альтернирующем** (через день) применении гормонов число побочных реакций меньше, но во многих случаях такой режим приема оказывается недостаточно эффективным (например, при заболеваниях крови, (неспецифическом) язвенном колите, злокачественных опухолях, а также при тяжелом течении заболеваний). Альтернирующую терапию, как правило, используют после подавления воспалительной и иммунологической активности при снижении дозы глюкокортикостероидов и переходе на поддерживающее лечение. При альтернирующем режиме приема доза гормонов, необходимая для 48-часового промежутка времени, вводится каждый второй день утром за один раз. Такой подход позволяет снизить угнетающее воздействие экзогенных глюкокортикостероидов на функцию коры надпочечников больного и, следовательно, предотвратить ее атрофию. Кроме того, при альтернирующем применении глюкокортикостероидов опасность возникновения инфекционных осложнений уменьшается, а задержка роста у детей не столь выражена, как при ежедневном приеме гормонов. При альтернирующем лечении используются только кортикостероиды средней продолжительности действия (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон). После приема одной дозы этих препаратов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось подавляется на 12—36 часов. При назначении через день глюкокортикоидов длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) сохраняется опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в связи, с чем использовать их для альтернирующего лечения нерационально. Область же применения природных гормонов (кортизон и гидрокортизон) в настоящее время ограничивается рамками заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности и супрессивного лечения при адреногенитальном синдроме. При обострении симптомов заболевания во второй («безгормональный») день рекомендуется увеличить дозу препарата в первые сутки, либо принять небольшую дополнительную дозу на второй день.

Высокие дозы (например, 0,6—1,0 мг преднизолона на 1 кг массы тела в сутки), либо дозы, разделенные на несколько приемов в течение дня, показаны в ранних фазах наиболее агрессивных заболеваний. Нужно стремиться перевести больного в течение 1—2 недель на однократный утренний прием всей суточной дозы. Дальнейшее снижение до минимальной эффективной поддерживающей дозы (предпочтительен альтернирующий прием) определяется конкретными клиническими обстоятельствами. Слишком постепенное снижение сочетается с увеличением числа и выраженности побочных

эффектов лечения глюкокортикоидами, а слишком быстрое — предрасполагает к обострению заболевания.

### **Осложнения при применении глюкокортикоидов.**

С целью уменьшения побочных эффектов следует рассмотреть возможность «сбережения стероидов». В ревматологии, например, это достигается посредством применения нестероидных противовоспалительных препаратов или средств базисной терапии (иммунодепрессанты, антималярийные препараты и т. п.).

**Наблюдение 1.** Больная С., поступила в стационар с диагнозом «Ревматоидный артрит, акт. 2, быстро прогрессирующее течение. Суставная – висцеральная форма. Серопозитивный вариант. Рентгенологическая 2 стадия. НФС 2 ст. Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет 2 тип» При назначении глюкокортикостероидов, решено с целью уменьшения побочных эффектов (гипергликемии) добавить нестероидные противовоспалительные препараты - диклофенак. Через 5 дней состояние больной значительно улучшилось, уменьшились проявления активности процесса.

Альтернатива является другим вариантом уменьшения осложнений стероидной терапии. Терапия высокими дозами глюкокортикоидов может также оказаться неудовлетворительной вследствие недостаточной эффективности и/или появления тяжелых осложнений. В подобных случаях следует рассмотреть возможность пульс-терапии, т. е. внутривенного введения очень больших доз гормонов в течение короткого времени. Хотя четкого определения пульс-терапии до сих пор не существует, под этим термином обычно понимают быстрое (в течение 30—60 минут) внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов (не менее 1 г) один раз в день на протяжении 3 суток. В более общем виде пульс-терапию можно представить как внутривенное введение метилпреднизолона (именно этот препарат используется чаще других) в дозе до 1 г/кв. метр поверхности тела в течение 1—5 дней. В настоящее время пульс-терапия стероидными гормонами нередко применяется в начале лечения ряда быстро прогрессирующих иммунологически опосредованных заболеваний. Целесообразность этого метода для длительной поддерживающей терапии, по-видимому, ограничена.

**Наблюдение 2.** Больная К., поступила в отделение ревматологии с диагнозом «Системная красная волчанка. Акт. 3 ст. Люпус-нефрит. ХПН 1 ст.» Решено было провести пульс терапию метипреднизолоном в течение 3-х дней. Состояние больной значительно улучшилось. Больная переведена на системный прием глюкокортикоидов.

В целом, при местном применении стероидов развивается меньше токсических эффектов, чем при системном использовании. Наибольшее число нежелательных явлений при системном применении гормонов возникает в том случае, если суточная доза делится на несколько приемов. Когда суточная доза принимается за один прием, число неблагоприятных эффектов меньше, а наименее токсичен режим альтернирующего приема. При ежедневном приеме синтетические аналоги глюкокортикостероидов с

длительным периодом полувыведения (например, дексаметазон) вызывают побочные эффекты чаще, чем препараты с коротким и промежуточным периодом полувыведения. Назначение высших доз стероидов сравнительно безопасно, если продолжительность их применения не превышает одной недели; при более длительном приеме таких доз можно предсказывать клинически значимые побочные и токсические эффекты.

Больной должен быть осведомлен о возможных клинических последствиях недостаточности оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники, которая может возникнуть в результате системного применения глюкокортикостероидов. Следует предостеречь больного о недопустимости самостоятельного прекращения лечения или быстрого снижения дозы гормонов без соответствующих врачебных рекомендаций. Реакция оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники на стресс может снижаться даже после ежедневного приема глюкокортикоидов в течение 7 дней.

**Наблюдение 3.** Больной П., поступил в хирургическое отделение с диагнозом «Острый аппендицит». В анамнезе у больного бронхиальная астма, стероидозависимый вариант. Больной получает 15 мг преднизолона. В послеоперационном периоде больной самостоятельно отменил прием глюкокортикоидов в течение 3-х дней. На 4-е сутки у больного развился коллапс, что привело к решению экстренного внутривенного введения глюкокортикоидов.

Таблица 7	
<b>Осложнения терапии глюкокортикостероидами</b>	
1. Характерные для начальных этапов лечения; по существу, неизбежные:	
◆	бессонница;
◆	эмоциональная лабильность;
◆	повышенный аппетит и/или прибавка в весе.
2. Типичные у больных при наличии факторов риска или токсических эффектов других лекарств:	
◆	артериальная гипертензия;
◆	гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета);
◆	язвообразование в желудке и двенадцатиперстной кишке;
◆	угри (acne vulgaris).
3. Ожидаемые при применении высоких доз в течение длительного времени (по мере возможности риск этих осложнений уменьшают посредством рационального подхода к дозировке глюкокортикоидов и применения стероид-сберегающих средств):	
◆	«кушингоидный» внешний вид;
◆	подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
◆	наклонность к инфекционным заболеваниям;
◆	остеонекроз;
◆	миопатия;

◆	плохое заживление ран.
4. Поздние и развивающиеся постепенно (вероятно, обусловлены кумуляцией дозы):	
◆	остеопороз;
◆	атрофия кожи;
◆	катаракта;
◆	атеросклероз;
◆	задержка роста;
◆	жировое перерождение печени.
5. Редкие и непредсказуемые:	
◆	психоз;
◆	доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri);
◆	глаукома;
◆	эпидуральный липоматоз;
◆	панкреатит.

Если регулярное пероральное лечение гормонами прерывается более, чем на 24 часа, то у больного в ответ на физиологический стресс, травму, инфекцию, хирургическое вмешательство может развиваться циркуляторный коллапс, для устранения которого нередко требуется парентеральное введение глюкокортикостероидов. Достоверно предсказать возникновение недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси невозможно ни по дозе гормонов, ни по длительности лечения, ни по уровню кортизола в плазме натощак (хотя недостаточность чаще развивается при назначении высоких доз глюкокортикоидов).

Следует обратить внимание больного на то, что лечение гормонами стимулирует аппетит и вызывает прибавку в весе и подчеркнуть важность диеты еще до того, как лечение будет начато. Врач должен описать больному симптомы диабета, стероидной миопатии, нейропсихических, инфекционных и других осложнений терапии глюкокортикоидами.

В настоящее время полностью избежать побочных эффектов при проведении терапии гормонами нельзя.

Существует несколько основных принципов, которые необходимо помнить, рассматривая вопрос об использовании глюкокортикостероидов:

1. Терапия глюкокортикоидами является паллиативной, но не лечебной.
2. Существуют значительные индивидуальные и видовые различия в дозах, необходимых для достижения необходимого эффекта. Следовательно, подбор адекватной



дозы можно осуществить лишь эмпирически, основываясь на инструкциях к применению препаратов.

3. Применение короткодействующего глюкокортикостероида коротким курсом (2-3 дня) не вызывает неблагоприятного побочного эффекта (в том случае, если не назначаются неоправданно высокие дозы). Однако считается, что применение глюкокортикостероидов без специфических показаний - показатель недостаточной квалификации врача.

4. Риск возникновения неблагоприятных эффектов повышается прямо пропорционально длительности лечения и повышению дозы. Необходимо помнить, что некоторые заболевания, например инфекции мочевыводящих путей, могут переходить в скрытую форму на фоне действия глюкокортикоидов.

5. Если длительное лечение глюкокортикоидами отменяется резко, весьма вероятно может возникнуть риск адренокортикальной недостаточности, что в ряде случаев способно вызвать угрозу для жизни пациента.

При остро развивающихся, быстро текущих процессах (отек Квинке, трансфузионные реакции) прибегают к интенсивной терапии, когда однократно, или в течение нескольких дней, вводят обычно очень высокие дозы кортикостероидов (1 г в день и более в пересчете на преднизолон). Интенсивная 1-2 дневная терапия может быть сразу же прекращена.

При подострых и хронических процессах кортикостероиды применяют от нескольких недель до нескольких месяцев (лимитированная терапия). Предпочтение отдается препаратам со средней продолжительностью действия или быстродействующим кортикостероидам. Начинают со средних доз (20-100 мг в день в пересчете на преднизолон).

Отмена глюкокортикостероидов производится постепенно при достижении положительной динамики патологического процесса, а также при появлении тяжелых побочных действий кортикостероидов. Снижение дозы до уровня 10-15 мг преднизолона можно проводить достаточно быстро, так как такая доза обладает полным заместительным эффектом. Дальнейшее снижение проводится поэтапно (на 2,5-5 мг в 5-7 дней) и тем медленнее, чем дольше проводилось лечение кортикостероидами.

### **Применение глюкокортикоидов в медицине.**

#### ***Акушерство и гинекология***

Применение природных и фторированных глюкокортикостероидов при беременности в целом безопасно для плода. При длительном приеме фторированных

препаратов возможно развитие нежелательных эффектов у плода, в том числе уродств. Если роженица принимала глюкокортикоиды в течение предшествующих 1,5—2-х лет, для профилактики острой надпочечниковой недостаточности дополнительно вводят гидрокортизона гемисукцинат по 100 мг каждые 6 часов.

К основным показаниям к приему метипреда во время беременности относятся:

1. Врожденная дисфункция коры надпочечников - заболевание, в основе которого лежит генетический дефект (мутация) структуры ферментов, участвующих в синтезе мужских половых гормонов и кортизола корой надпочечников (например, мутация фермента 21-гидроксилазы). Диагностика основана на характерной клинической картине (нарушения цикла, проблемы с наступлением и вынашиванием беременности, рост волос по мужскому типу и др.), данных гормонального обследования и обследования на мутации 21-гидроксилазы.

2. Общие системные заболевания, требующие приема метипреда и вне беременности (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Препараты этой группы являются единственными лекарственными средствами, обладающими сочетанием ярких и быстропроявляющихся противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств и, таким образом, оказывающими разнонаправленный эффект на иммунопатологический процесс при ревматических и некоторых других заболеваниях.

### ***Педиатрия***

При кормлении грудью низкие дозы гормонов, эквивалентные 5 мг преднизолона, не представляют опасности для ребенка. Более высокие дозы препаратов могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у малыша. Поэтому женщинам, принимающим умеренные и высокие дозы глюкокортикостероидов, не рекомендуют кормить ребенка грудью.

Для профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей применяют препараты длительного действия (чаще всего дексаметазон). Рекомендуется внутримышечное введение дексаметазона роженице при сроке беременности до 34 недель за 24—48 часов до ожидаемых родов. Повторное введение препарата возможно, если преждевременные роды не произошли в течение ближайших 7 дней.

### ***Терапия***

#### **Бронхиальная астма:**

С тех пор как в 1948 г. показано, что кортизон оказывает выраженное противовоспалительное действие при ревматоидном артрите (Hench и соавт.),

кортикостероиды стали применяться при тяжелой бронхиальной астме, хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Несмотря на высокую эффективность кортикостероидов, их применение ограничено большим количеством тяжелых побочных эффектов. Еще в конце 40-х гг. для лечения бронхиальной астмы врачи стали использовать системные глюкокортикостероиды, которые сыграли значительную роль в терапии этого заболевания. В конце 60-х гг. были созданы аэрозоли водо-растворимого гидрокортизона и преднизолона. Однако попытки лечить астму этими препаратами оказались малоэффективными в связи с тем, что они оказывали слабое противоастматическое и выраженное системное действие, сравнимое с эффектом таблетированных глюкокортикостероидов. В начале 70-х гг. была синтезирована группа жирорастворимых глюкокортикостероидов для местного аэрозольного применения, которые в отличие от водорастворимых, обладали высокой местной противовоспалительной активностью и низким системным действием или его отсутствием в пределах терапевтической концентрации. Наиболее существенным в местном противовоспалительном действии ингаляционных глюкокортикостероидов является:

- торможение синтеза или снижение IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов;
- снижение выживания эозинофилов и образование колоний гранулоцитов и макрофагов;
- повышение активности нейтральной эндопептидазы - фермента, разрушающего медиаторы воспаления;
- подавление опосредованной моноцитами и эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшение их содержания в бронхоальвеолярном пространстве;
- снижение проницаемости эпителия дыхательных путей и экссудации плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер;
- снижение гиперреактивности бронхов;
- торможение м-холинергической стимуляции за счет снижения количества и эффективности ц-ГМФ.

Ингаляционный путь введения глюкокортикостероидов быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных эффектов. Такой путь применения препаратов у пациентов с зависимостью от системных глюкокортикостероидов снижает потребность в постоянном их приеме.

Современные ингаляционные глюкокортикостероиды являются базисными препаратами при лечении больных бронхиальной астмой. Их необходимо назначать уже

при легкой персистирующей астме. На фоне длительного использования ингаляционных глюкокортикостероидов улучшается функция легких, уменьшается разброс колебаний пиковой скорости выдоха, снижается частота обострений и госпитализаций, а также потребность в пероральных глюкокортикостероидах и дополнительных ингаляциях бронхолитиков. Современных препаратов местного (ингаляционного) использования. К ним относятся флунизолид (Ингакорт), триамсинолона ацетонид (Азмакорт), беклометазона дипропионат (Бекотид, Бекломет) и препараты последнего поколения: будесонид (Пульмикорт, Бенакорт) и флутиказона пропионат (Фликсотид). Фактором, определяющим эффективность и безопасность современных ингаляционных глюкокортикостероидов, является их селективность по отношению к дыхательным путям, т.е. наличие высокой местной противовоспалительной активности и низкой системной активности. Соотношение этих двух показателей определяет терапевтический индекс препаратов. Чем больше терапевтический индекс, тем выше соотношение выгода/риск. Наиболее благоприятный индекс имеет будесонид - 1,0. У флунизолида он составляет 0,05, у беклометазона дипропионата - 0,1, у триамсинолона - 0,05. При использовании высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов или их комбинации с системными, риск развития системных побочных эффектов возрастает. Воздействие ингаляционных глюкокортикостероидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у пациентов, которые их ранее не получали, значительно ниже, чем у больных, уже использовавших такие препараты. Частота и степень выраженности супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы увеличивается при использовании высоких доз у больных, получающих одновременно системную и ингаляционную глюкокортикостероидную терапию, и при замене длительной терапии системными стероидами на ингаляционные в высоких дозах. Возникшая супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может быть устранена, однако этот процесс может потребовать до трех и более лет. Замедление роста у некоторых детей больных бронхиальной астмой, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, чаще связано с нарушениями, возникающими в пубертатном периоде, а не зависит от стероидной ингаляционной терапии. Признается, что высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов способны проникать через плацентарный барьер, оказывая тератогенное и эмбриотоксическое действие. Однако клиническое использование низких и средних терапевтических доз этих препаратов беременными женщинами, страдающими бронхиальной астмой, не отражается на увеличении частоты врожденных аномалий у новорожденных.

При клинической необходимости комбинированного использования ингаляционных и системных глюкокортикостероидов следует использовать минимально эффективную дозу каждого из препаратов. Для выбора оптимальной дозы и режима применения, ингаляционных глюкокортикостероидов следует использовать показатели функции внешнего дыхания, ежедневный мониторинг пикфлоуметрии.

У больных легкой астмой снижение гиперреактивности бронхов и стабилизация заболевания достигаются в течение трех месяцев приема ингаляционных глюкокортикостероидов. Больным астмой средней тяжести, получающим беклометазона дипропионат и будесонид, в среднем требуется 9 месяцев лечения для достижения достоверного снижения показателя гиперреактивности дыхательных путей. При резкой отмене ингаляционных глюкокортикостероидов у больных астмой средней тяжести, которые лечились низкими дозами этих препаратов, в 50% случаев рецидив заболевания возникает через 10 дней и в 100% случаев - через 50 дней. С другой стороны, длительное и регулярное использование ингаляционных глюкокортикостероидов может увеличивать период ремиссии заболевания до 10 и более лет.

Таким образом, современные ингаляционные глюкокортикостероиды - наиболее эффективные и безопасные препараты для лечения бронхиальной астмы и повышения качества жизни, больных этим заболеванием. Их производство в виде различных фармакологических форм (аэрозоли, сухая пудра, растворы для небулайзеров) и разнообразие устройств для ингаляций позволяет индивидуально подходить к выбору лечения. Основным правилом глюкокортикостероидной терапии является применение препаратов в минимально эффективной дозе и в течение наиболее короткого периода времени, необходимого для достижения максимального эффекта. Дозу препарата следует подбирать индивидуально, так как оптимальная доза варьирует у отдельных больных и может изменяться с течением времени. Для выбора оптимальной дозы и режима применения, ингаляционных глюкокортикостероидов, следует ориентироваться на показатели функции внешнего дыхания, ежедневный мониторинг пикфлоуметрии. Дозу ингаляционных глюкокортикостероидов следует снижать постепенно. Постоянное наблюдение за больными, получающими ингаляционные препараты, чрезвычайно важно для выявления нежелательных побочных эффектов и обеспечения регулярности лечения. Правильная ингаляционная техника обеспечивает 50% успеха лечения. Необходимо помнить, что обострение бронхиальной астмы может свидетельствовать о неэффективности противовоспалительной терапии хронически протекающего заболевания и требует пересмотра проводимой поддерживающей терапии и дозировок используемых препаратов. Нежелательные эффекты - системные и местные. Системные нежелательные

эффекты могут стать клинически значимыми только при использовании высоких доз. Они зависят от сродства препаратов к рецептору, липофильности, объема распределения, периода полувыведения, биодоступности и других факторов. Риск возникновения системных нежелательных для всех имеющихся в настоящее время ингаляционных глюкокортикостероидов коррелирует с желательными эффектами в дыхательных путях. Применение глюкокортикоидов в среднетерапевтических дозах снижает риск возникновения системных эффектов. В основном побочные эффекты местного характера глюкокортикостероидов связаны с их путем применения и сводятся к кандидозу полости рта, осиплости голоса, раздражению слизистой и кашлю. Чтобы избежать этих явлений, необходима правильная техника ингаляции и индивидуальный подбор глюкокортикоидов.

Системные глюкокортикоиды применяются в основном для купирования обострения БА. Наиболее эффективны пероральные гормоны. Внутривенно кортикостероиды назначают при обострении БА, если более желателен внутривенный доступ, или при нарушении всасывания из желудочно-кишечного тракта, используя высокие дозы (до 1 г преднизолона, метилпреднизолона и гидрокортизона). Кортикостероиды приводят к клинически значимому улучшению спустя 4 часа после их введения.

При обострении БА показан короткий курс пероральных глюкокортикостероидов (7–14 дней), причем начинают с высоких доз (30–60 мг преднизолона). В последних публикациях рекомендуют следующий короткий курс системных глюкокортикоидов при не угрожающих жизни обострениях: 6 таблеток преднизолона утром (30 мг) в течение 10 дней с последующим прекращением приема. Хотя схемы лечения системными глюкокортикостероидами могут быть различными, основополагающими принципами являются назначение их в высоких дозах для быстрого достижения эффекта и последующая быстрая отмена. Следует помнить, что как только пациент оказывается готовым к приему ингаляционных гормонов, они должны быть ему назначены с соблюдением ступенчатого подхода.

Системные глюкокортикоиды следует назначить, если:

1. Обострение средней тяжести или тяжелое.
  2. Назначение ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в начале лечения к улучшению не привело.
  3. Обострение развилось, несмотря на то, что больной находился на длительном лечении пероральными кортикостероидами.
  4. Для купирования предыдущих обострений требовались пероральные кортикостероиды.
- 3 и более раз в год проводились курсы глюкокортикоидов.

5. Больной находится на ИВЛ.
6. Ранее были угрожающие жизни обострения.
7. Нежелательно использование пролонгированных форм системных стероидов для купирования обострений и проведения поддерживающей терапии БА.

Для длительной терапии при тяжелом течении БА системные глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, преднизолон, триамсинолон, бетаметазон) следует назначать в наименьшей эффективной дозе. При длительном лечении альтернирующая схема назначения и прием в первой половине дня (для уменьшения влияния на циркадные ритмы секреции кортизола) вызывают наименьшее количество побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что во всех случаях назначения системных стероидов больному должны быть назначены высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов. Из пероральных глюкокортикостероидов предпочтение отдается тем, у которых отмечается минимальная минералокортикоидная активность, относительно короткий период полураспада и ограниченное действие на поперечно-полосатую мускулатуру (преднизолон, метилпреднизолон).

Пациентам, которые вынуждены постоянно принимать системные глюкокортикоиды, следует уделять особое внимание. Существует несколько вариантов формирования стероидозависимости у пациентов с БА и другими заболеваниями, сопровождающимися бронхообструкцией:

1. Отсутствие комплаенса (взаимодействия) врача и пациента.
2. Неназначение ингаляционных глюкокортикостероидов пациентам. Многие врачи считают, что нет необходимости назначать ингаляционные глюкокортикоиды больным, получающим системные стероиды. Если пациент с БА получает системные стероиды, его следует расценивать, как больного с тяжелой формой БА, имеющего прямые показания к назначению высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов.
3. У больных системными заболеваниями (включая легочные васкулиты, например, синдром Чардж–Стросса) бронхиальная обструкция может быть расценена, как БА. Отмена системных стероидов у этих больных может сопровождаться тяжелыми проявлениями системного заболевания.
4. В 5% случаев встречается стероидорезистентность, для которой характерна резистентность стероидных рецепторов к стероидным препаратам.

В настоящее время различают две подгруппы: больные с истинной стероидной резистентностью (тип II), не имеющие побочных эффектов при длительном приеме высоких доз системных глюкокортикостероидов, и пациенты с приобретенной резистентностью (тип I) – имеющие побочные эффекты системных глюкокортикоидов. В

последней подгруппе резистентность можно преодолеть, скорее всего, повышением дозы гормонов с назначением препаратов, имеющих аддитивный эффект.

### **Ревматология.**

Основным и по существу единственно правильным методом назначений ГК в ревматологии является применение в начале курса лечения достаточно больших доз гормонов (адекватно активности данной болезни) с их последующим постепенным снижением. Дозы и темпы их снижения при разных заболеваниях совершенно различны; неодинаковы также реакции организма на прекращение гормонотерапии. ГК можно назначать в комбинации с другими антиревматическими препаратами, а при необходимости — с любыми другими лекарственными средствами.

В последние годы в ревматологии получила распространение пульс-терапия сверхвысокими дозами глюкокортикоидов. С этой целью обычно применяют метилпреднизолон (солю-медрол), который вводят внутривенно по 1 г/сут на протяжении 3 дней. Курсы пульс-терапии повторяют 1 раз в месяц; первоначально этот метод использовали для купирования кризов отторжения пересаженных органов. В настоящее время его применяют для лечения тяжелых форм нефрита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита. Пульс-терапия не заменяет пероральный прием глюкокортикоидов, но позволяет назначать их в меньших дозах и быстрее довести дозу до поддерживающей, а соответственно предупредить развитие осложнений. Пульс-терапия метилпреднизолоном достаточно хорошо переносится. Основными побочными эффектами ее являются тахикардия, повышение АД, артралгии, миалгии.

Альтернативой системному может быть местное применение глюкокортикоидов (понятно, что речь не идет о диффузных заболеваниях соединительной ткани и других системных заболеваниях). Местно глюкокортикоиды назначают при болезнях кожи (бетаметазона натрия фосфат и валерат, дексаметазон, метилпреднизолон ацетат, клобетазола пропионат, дезоксиметазон и др.), глаз (дексаметазон, преднизолон ацетат, фторметолон), тяжелых формах аллергического ринита (флюнизолид), ревматоидном артрите, протекающем с поражением крупных суставов (метилпреднизолон, триамцинолон ацетонид). Оценивая в целом кортикостероидную терапию у больных системными заболеваниями соединительной ткани, уместно привести слова Е.М. Тарева: «...стероидная терапия трудна, сложна и опасна. Она не противодействует при коллагенозах какому-либо основному патогенетическому (и, конечно, этиологическому) механизму. Гораздо легче начать стероидную терапию, чем прекратить ее, выйти из нее,



тем более при лечении больших коллагенозов. Отметим также большое число осложнений и нередко возникающую зависимость больного от определенной дозы гормона...”

### **Нефрология.**

Использование глюкокортикоидов в нефрологической практике патогенетически обосновано, прежде всего, вследствие их иммунодепрессивного действия. Глюкокортикостероиды обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим и иммунодепрессивным свойствами. Под влиянием кортикостероидной терапии увеличивается диурез, исчезают отеки, уменьшается или в ряде случаев исчезает полностью мочево́й синдром, особенно протеинурия и цилиндрурия, улучшается белковый состав сыворотки крови, снижается гиперхолестеринемия. По данным клинических наблюдений, кортикостероидные гормоны наиболее показаны и эффективны при нефротическом синдроме, особенно у детей при так называемом чистом липоидном нефрозе, когда можно добиться не только длительной ремиссии, но и полного выздоровления. Целесообразность назначения кортикостероидной терапии при нефротическом синдроме острого и особенно хронического гломерулонефрита почти ни у кого не вызывает сомнений.

Морфологическая картина дает дополнительные критерии к назначению гормонального лечения. Оптимальная доза преднизолона 1 мг/кг массы тела больного в течение 2 мес. с постепенным снижением дозы и переходом на длительную поддерживающую терапию. Возможны и более высокие, и даже сверхвысокие дозы (1000-1200 мг урбазона или преднизолона ежедневно в течение 3 дней подряд внутривенно капельно с последующим поддерживающим лечением) при так называемой пульс-терапии, используемой при значительной активности процесса, особенно при быстро прогрессирующих нефритах.

Глюкокортикоиды входят как обязательная составная часть в сочетанное с другими иммунодепрессантами (цитостатиками), антикоагулянтами и антиагрегантами лечение (4-компонентная комплексная схема).

Глюкокортикоиды противопоказаны при хронической почечной недостаточности, амилоидозе, паранеопластической нефропатии, склеродермической почке, диабетической нефропатии, тромбозе почечных сосудов, выраженной активации кининовой системы.

### **Аллергические заболевания.**

Показатель распространенности аллергического ринита в различных регионах России по официальным данным обычно не превышает 0,2 % и в детской, и во взрослой

популяциях. Известно, что нарушение носового дыхания приводит к прямому поступлению в нижние дыхательные пути аллергенов, а также различных раздражителей (холодный воздух, химические факторы и др.). Текущее аллергическое воспаление слизистой верхних дыхательных путей сопровождается выбросом медиаторов аллергии в системный кровоток, местный лимфоотток, усиливая воспаление нижних дыхательных путей. Аллергический ринит существенно влияет на качество жизни пациентов. Поэтому отсутствие терапии или ее неэффективность способствуют как прогрессированию аллергического ринита, так и развитию и прогрессированию астмы.

Так, принципиально значимая группа лекарственных средств для лечения больных с аллергическим ринитом - интраназальные глюкокортикостероиды применяются в России в 100 и более раз реже (на единицу населения), чем в мировой практике. Согласно основным документам по диагностике и лечению аллергического ринита, интраназальные глюкокортикостероиды применяются при средней степени тяжести и тяжелом аллергическом рините. Старт терапии рекомендуется начинать с больших доз; при достижении клинически значимого эффекта переходить на поддерживающие. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально, вплоть до круглогодичного ее проведения.

### **Инфекционные болезни.**

Глюкокортикостероиды применяются в патогенетической терапии очень многих инфекционных заболеваний.

При инфекционных заболеваниях можно выделить ряд показаний к терапии глюкокортикоидами. Некоторые из них следует рассматривать как абсолютные. К ним относятся: анафилактический шок, инфекционно-токсический шок, синдром Яриша—Гексгеймера, эпидермальный некролиз (синдром Лайела), отек-набухание головного мозга с угрозой вклинения, острая печеночная недостаточность.

К безусловным (абсолютным) показаниям и заместительной терапии относится синдром Уотерхауза—Фридериксена — острая тотальная надпочечниковая недостаточность. В соответствии с теорией Г. Селье сверхострое, молниеносное, крайне тяжелое течение некоторых инфекций с выраженным токсикозом, вазопатией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием является чрезмерным раздражителем, ведущим к острой недостаточности коры надпочечников. К таким инфекциям относятся менингококцемия, тяжелые формы гриппа, лептоспироза, геморрагических лихорадок. Возникающая острая надпочечниковая недостаточность — синдром Уотерхауза—Фридериксена — проявляется резким падением артериального

давления с ареактивностью сосудов к вазопрессорам, тахикардией, олигоанурией, гипотермией. Характерны миалгии, боли в эпигастральной области, рвота. При синдроме Уотерхауза-Фридериксена, как правило, выпадает функция как коркового, так и мозгового слоев надпочечников, что требует, наряду с экстренным введением глюкокортикоидов, применения минералокортикоидов и катехоламинов.

Следующая фаза, фаза сопротивления, в инфекционной патологии соответствует стадии разгара заболевания. Чем она тяжелее и продолжительнее, тем вероятнее наступление фазы истощения — недостаточности функции коры надпочечников, требующей дополнительного введения глюкокортикоидных гормонов. Типичным примером инфекций с вероятным истощением функции коры надпочечников являются острые манифестированные тяжелые формы вирусных гепатитов, тифопаратифозные заболевания. Чем продолжительнее период разгара инфекционного заболевания, тем вероятнее наступление фазы истощения надпочечников, а, следовательно, и необходимости дополнительного введения глюкокортикостероидов.

При острых инфекционных заболеваниях может быть использован противовоспалительный механизм действия глюкокортикоидов. Известно, что воспаление представляет собой защитную реакцию, направленную на локализацию и обезвреживание инфекционного агента. Однако избыточное (гиперергическое) воспаление становится мощным, крайне опасным патологическим фактором, вызывающим разрушение тканей и острое нарушение функции жизненно важных органов и систем. В связи с этим глюкокортикоиды показаны больным тяжелыми формами вирусных гепатитов с угрозой острой печеночной недостаточности, менингоэнцефалитов, эпидемическим паротитом, осложненным орхитом, панкреатитом. Они должны применяться при крупе, обтурационных трахеобронхитах, в случаях бронхиолита, при лечении больных пневмонией с возможной деструкцией ткани легких. Подавляя гиперергическое воспаление, глюкокортикоиды оказывают также и несомненный дезинтоксигирующий эффект, обусловленный уменьшением поступления в кровь микробных эндотоксинов, продуктов тканевого распада и биологически активных веществ — медиаторов воспаления. Этому способствует и оптимизация гемодинамики (в частности микроциркуляции), с улучшением транспорта токсических субстанций к экскреторным органам.

Глюкокортикостероиды целесообразно использовать для профилактики и лечения сывороточной болезни, и других протекающих менее драматично аллергических реакций (крапивница, токсикодермия, капилляротоксикоз и др.). Они показаны при лечении инфекционных болезней с преобладающим аллергическим компонентом (бруцеллез). В

связи с иммуносупрессивным эффектом глюкокортикоиды применяют при аутоиммунных осложнениях инфекционного процесса (миокардиты, нефропатии, полиартриты и т.п.). Оказывая тормозящее влияние на пролиферацию фибробластов, Глюкокортикоидные гормоны могут быть полезными при инфекционных заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играет разрастание соединительной ткани, например, при хронических формах вирусных гепатитов. Следует подчеркнуть, что во всех случаях, когда организму инфекционного больного угрожает катастрофа вследствие избыточной воспалительной или аллергической реакций, сомнений в целесообразности их назначения не должно быть. Нельзя допускать фатальных исходов болезни при критических состояниях, в случаях гиперергического воспаления из-за боязни инфекционных или неинфекционных осложнений. В качестве средства выведения инфекционного больного из катастрофы замены глюкокортикостероидам нет.

В связи с достаточно сильно выраженным иммуносупрессивным эффектом, триамцинолон может применяться при лечении больных с преобладающим аутоиммунным компонентом в патогенезе заболевания (хронический вирусный гепатит) или в случаях осложнений иммуноаллергического характера (полиартриты, миокардиты, нефропатии и др.).

Дексаметазон при более выраженном, чем преднизолон, противовоспалительном и противоаллергическом эффектах, оказывает противошоковое действие, практически не влияет на водно-электролитный баланс.

При выборе препарата, следует учитывать также и его другие фармакологические свойства, особенно в случаях продолжительных курсов лечения и при назначении глюкокортикоидов больным с сопутствующей соматической патологией (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и т.п.), когда так называемые побочные действия глюкокортикостероидов могут в значительной мере ухудшить состояние больного.

Определение доз глюкокортикоида зависит от характера патологического процесса и целей их применения. Условно можно выделить так называемые мега-дозы, максимальные, оптимальные и поддерживающие суточные дозы.

Мегадозы составляют 10—15 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного. Они рекомендуются исключительно при проведении интенсивной терапии больных с инфекционно-токсическим шоком. Однако в контролируемых исследованиях их преимущество перед максимальными дозами не доказано.

Максимальные суточные дозы соответствуют 180—240 мг преднизолона. Их обычно рекомендуется назначать в случаях, когда имеются абсолютные показания к

применению глюкокортикостероидов. При этом они вводятся парентерально, а в случаях циркуляторных расстройств (шоковые состояния) — только внутривенно.

После выведения больных из критических состояний переходят на оптимальные суточные дозы. Они составляют 60 мг преднизолона в сутки для приема внутрь с учетом того обстоятельства, что в состоянии стресса надпочечники выделяют примерно эквивалентное количество глюкокортикоидов. При парентеральном введении их доза должна быть увеличена в 2 раза. Клинический опыт свидетельствует, что именно такие суточные количества глюкокортикостероидов обеспечивают достаточные противовоспалительный, десинсибилизирующий, антитоксический эффекты, защищают организм от тяжелых аллергических реакций, являются средством предупреждения инфекционно-токсического шока.

Поддерживающие дозы — индивидуально подобранные минимальные количества глюкокортикоидов, оказывающие терапевтический эффект при хронических воспалительных процессах с преобладающим аутоиммунным компонентом (хронические гепатиты).

Курс лечения при острых инфекционных заболеваниях определяется продолжительностью разгара заболевания, когда могут произойти катастрофические необратимые изменения в жизненно важных органах и системах. Следует при этом учитывать, что период разгара болезни может сокращаться под влиянием этиотропных средств и что назначение глюкокортикоидов не всегда совпадает с началом периода разгара болезни.

К настоящему времени накоплен обширный опыт лечения инфекционных больных глюкокортикостероидами. Преувеличение их эффективности и расширение показаний к их применению сменились не всегда оправданным скепсисом. Однако глюкокортикостероиды были и остаются мощным средством патогенетической терапии при инфекционных заболеваниях, особенно с угрозой развития критических состояний или неблагоприятных исходов, когда применение этих препаратов обусловлено жизненными показаниями.

### **Офтальмология.**

Воспалительные заболевания глаз являются серьезной медико-социальной проблемой практической офтальмологии, так как воспаление приводит к опасным, подчас необратимым изменениям тканей глаза. Первое место в терапии воспалительных заболеваний глаз занимают глюкокортикостероиды.

Показания к использованию глюкокортикоидов в офтальмологии довольно широки:

- аллергические заболевания глаз (дерматиты век, блефариты, конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты)
- увеиты
- симпатическая офтальмия
- профилактика и лечение воспалительных явлений после травм и операций
- восстановление прозрачности роговицы и подавление неоваскуляризации после перенесенных кератитов, химических и термических ожогов (после полной эпителизации роговицы).

Например, гидрокортизон плохо проникает через роговицу во внутриглазную жидкость, и поэтому он используется для лечения аллергических и воспалительных заболеваний век и конъюнктивы. Кроме того, противовоспалительная активность гидрокортизона значительно ниже по сравнению с другими глюкокортикоидами, поэтому наиболее целесообразно использование препаратов, содержащих более высокие концентрации гидрокортизона (Гидрокортизон ПОС №1% и Гидрокортизон ПОС №2,5% глазные мази). Следует отметить, что эта глазная мазь имеет мелкодисперсную структуру, поэтому лучше переносится больными при закладывании ее в нижний конъюнктивальный свод.

Наиболее широко в офтальмологии используют глюкокортикостероиды длительного действия, обладающие высокой эффективностью и хорошо проникающие в ткани глаза – дексаметазон и бетаметазон. Дексаметазон используется в виде глазной суспензии (“Дексаметазон”) или глазных капель (раствор – “Офтан-дексаметазон”). При выборе лекарственной формы дексаметазона следует учитывать, что продолжительность их действия одинакова, но суспензия раздражает ткани глаза и хуже переносится больными.

При использовании комбинированных препаратов необходимо помнить о возможности развития побочных эффектов, связанных с использованием как глюкокортикоидов, так и антибактериального средства. Терапия глюкокортикоидными гормонами может привести к повышению внутриглазного давления с последующим развитием глаукомы, помутнению хрусталика, замедлению заживления ран и развитию вторичной, в том числе и грибковой, инфекции.

Применение глюкокортикостероидных препаратов позволяет активно подавлять воспалительную реакцию в тканях глаза, и тем самым предотвращает развитие тяжелых осложнений, которые могут привести к инвалидизации больных. Клинический эффект глюкокортикостероидных средств зависит от противовоспалительной активности, продолжительности действия и всасываемости препарата. Их длительное применение может привести к серьезным побочным эффектам.

## Краткий терминологический словарь.

**Адаптация** – процесс приспособления организма к меняющимся условиям среды; международный термин, означающий приспособление организма к общеприродным, производственным и социальным условиям. А. называют все виды врожденной и приобретенной приспособительной деятельности организмов с процессами на клеточном, органном, системном и организменном уровнях. А. обозначают явления приспособления, соизмеримые по продолжительности с жизнью индивидуума, и сдвиги в организмах популяций на протяжении нескольких поколений.

**Аддисона болезнь** (morbus Addisoni; Th. Addison, 1793-1860, англ. врач; син. бронзовая болезнь) – заболевание, возникающее вследствие хронической недостаточности коры надпочечников, чаще всего при туберкулезном поражении. Болезнь описано в 1855 году Т. Аддисоном. Различают первичную и вторичную недостаточность коры надпочечников. Первичная обусловлена поражением самих надпочечников, а вторичная – недостаточной стимуляцией их адренокортикотропным гормоном гипофиза. Наиболее характерными симптомами болезни являются адинамия, астения, пигментация кожи (особенно на открытых местах, в кожных складках и в местах трения одежды), слабость сердечной мышцы, гипотония, ахилия и другие желудочно-кишечные расстройства, нервно-психические отклонения. Частота: приблизительно 4:100 000. Женщины страдают чаще мужчин.

**Аденогипофиз** (adenohypophysis; греч. aden, adenos железа+гипофиз) – передняя (железистая) доля гипофиза, состоит из хромофобных клеток. Хромофобные, или главные, клетки составляющие 55-60% всех клеток А., являются предшественниками хромофильных клеток и гормонов не продуцируют. Хромофильные клетки делят на ацидофильные (30-35%) и базофильные (5-10%). Ацидофильные клетки продуцируют соматотропин и пролактин, базофильные – вырабатывают кортикотропин, тиреотропин и гонадотропин (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны). Соматотропин влияет на процессы роста и обмен веществ во всех органах и тканях, остальные (кринотропные) гормоны стимулируют развитие других желез внутренней секреции и их функции. Все гормоны А. являются белковыми веществами. Выделение гормонов А.

происходит под влиянием продуктов нейросекреции ядер гипоталамуса (так называемых высвобождающих факторов).

**Адреналин** (adrenalinum; анат. adrenalis надпочечниковый, относится к надпочечнику; син. эпинефрин) – гормон мозгового слоя надпочечников, производное аминокислоты тирозина; его физиологическое действие аналогично эффекту раздражения адренергических (симпатических) нервов. А. оказывает влияние на многие функции организма: вызывает усиление и учащение сердечных сокращений, увеличивает сердечный выброс, расширяет коронарные сосуды, суживает артериолы и капилляры кожи, брюшных органов и скелетных мышц, находящихся в покое, повышает систолическое артериальное давление, расслабляет мускулатуру бронхов, тормозит моторику пищеварительного тракта, повышает работоспособность скелетных мышц, усиливает расщепление гликогена и увеличивает содержание сахара в крови. Таким образом, А. способствует улучшению взаимодействия организма с внешней средой и мобилизации его функций для экстренных действий в чрезвычайных условиях. А. разрушается ферментом моноаминоксидазой.

**АКТГ (адренокортикотропный гормон, кортикотропин)** – гормон, состоящий из 39 аминокислот, выделяющийся в передней доле гипофиза и стимулирующий рост надпочечников и стероидогенез.

**Альдостерон** (aldosteronum) – гормон коры надпочечников, относящийся к минералокортикоидам, образуется в клубочковой зоне, участвует преимущественно в регуляции обмена калия и натрия в организме.

**Анаболизм** (anabolismus; греч. anabole подъем) – совокупность процессов синтеза тканевых и клеточных структур, а также необходимых для жизнедеятельности соединений.

**Ангиотензиноген** – полипептид, синтезируемый в печени, расщепляющийся ферментом ренином на декапептид ангиотензин I. Последний после отщепления двух аминокислот превращается в ангиотензин II, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором выделения альдостерона и канальцевой реабсорбции натрия.



**Болезнь Иценко–Кушинга** развивается вследствие повышенной секреции гипофизом АКТГ (например, при вырабатывающих АКТГ аденомах).

**Гипоталамические релизинг–гормоны** (от англ. *releasing hormone*) — группа нейrogормонов, мишенями которых являются эндокринные клетки передней доли гипофиза. С функциональной точки зрения релизинг–гормоны подразделяют на либерины (релизинг–гормоны, способствующие усилению синтеза и секреции соответствующего гормона в эндокринных клетках передней доли гипофиза) и статины (релизинг гормоны, подавляющие синтез и секрецию гормонов в клетках–мишенях). К гипоталамическим либерином относятся соматолиберин, гонадолиберин, тиреолиберин и кортиколиберин, а статины представлены соматостатином и пролактиностатином.

**Глюконеогенез** — синтез глюкозы за счёт аминокислот, лактата и жирных кислот, т.е. неуглеводных субстратов.

**Гормоны** — межклеточные гуморальные химические регуляторы — секретируются во внутреннюю среду организма (преимущественно в кровь) из специализированных (эндокринных) клеток и действуют на клетки–мишени, содержащие молекулы рецепторов к конкретным гормонам. Такое дистантное (через кровоток) взаимодействие между клетками–продуцентами гормонов и клетками–мишенями известно как **эндокринная регуляция**. Паракринная регуляция подразумевает эффекты гормонов, влияющих путём диффузии на соседние клетки–мишени, а аутокринная — непосредственно на секретирующие эти гормоны клетки.

**Гормоны тканевые** (histohormona; син. гистогормоны) — биологически активные вещества, секретируемые различными клетками как во время внутриутробного периода развития, так и во взрослом организме; участвуют в регуляции дифференциации клеток (эвокаторы) и различных функций организма (парагормоны).

**Дистресс** (англ. distress — горе, несчастье, недомогание) — негативный вид стресса, приводящий к нарушению гомеостаза в организме.

**Иммунодепрессанты** — фармакологические средства, подавляющие иммуногенез (угнетающие преимущественно клеточный иммунитет). К ним относят глюкокортикоиды, циклоспорин, такролимус и цитотоксические средства.

**Катаболизм** (catabolismus; греч. katabole сбрасывание вниз) – совокупность процессов распада тканевых и клеточных структур, а также расщепления сложных соединений для энергетического или пластического обеспечения процессов жизнедеятельности.

**Катехоламины** – гормоны мозгового вещества надпочечников, медиаторы симпатической и ЦНС. К. являются важнейшими регуляторами приспособительных реакций организма, обеспечивающими возможность быстрого и адекватного перехода из покоя в состояние возбуждения с длительным сохранением этого состояния.

**Контринсулярный эффект** – эффект, приводящий к повышению уровня глюкозы в крови.

**Конъюгация** – биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул биогенных соединений.

**Кортиколиберин** – гипоталамический пептид, действующий на аденогипофиз и стимулирующий секрецию адренокортикотропного гормона.

**Кортикостероиды** - гормоны, вырабатываемые в пучковой (глюкокортикоиды) и сетчатой (минералокортикоиды) зоне коры надпочечников.

**Кумуляция** – накопление в организме лекарственного вещества.

**Метаболическая трансформация** – метаболическое превращение веществ в организме за счет окисления, восстановления и гидролиза при участии энзимов.

**Норадреналин** – медиатор, выделяющийся мозговым слоем надпочечников, содержащийся в адренергических нейронах. Оказывает прямое стимулирующее действие на альфа-адренорецепторы.

**Общий адаптационный синдром (стресс)** – неспецифическая нейрогуморальная реакция организма на действие неадекватных факторов (стрессов) внешней среды (по Г. Селье).

**Ревматоидный артрит** – аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим прогрессирующим воспалением суставов конечностей, их деструкции и возможным поражением соединительной ткани и сосудов на фоне циркулирующих в крови иммунных комплексов.

**Сенсибилизация** – усиление действия лекарственных веществ при их повторном введении, сопровождающееся повышением чувствительности организма.

**Синдром Кушинга** — состояние любого происхождения, характеризующееся повышенным уровнем глюкокортикоидов.

**Сурфактант** – повехностно-активное вещество, выстилающее изнутри тонким слоем альвеолы, придающее им эластичность, состоящее преимущественно из липопротеинов.

**Транскортин** – белок, участвующий в транспорте глюкокортикоидов в крови.

**Фармакодинамика** – содержит сведения об эффектах, типичных для данных веществ, а также о локализации и механизме их действия.

**Фармакокинетика** – раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, метаболизме и выведении веществ

**Холестерол** – липид, представитель стероидов, служит исходным соединением для синтеза глюкокортикоидов.

**Шаперон** (от *chaperone* — надзирающий спутник) — внутриклеточный белок, осуществляющий правильную пространственную упаковку полипептидов. К шаперонам относятся нуклеоплазмины, шаперонины, белки теплового шока и некоторые другие группы белков.

## Тестовые задания:

### 1. Химическая структура кортизола:

1. Производное тирозина.
2. Белок (больше 20 аминокислот).
3. Стероидный гормон.
4. Пептид (меньше 20 аминокислот).

### 2. Какой гормон регулирует выделение глюкокортикоидов?

1. Окситоцин.
2. Пролактин.
3. Гормон роста.
4. АКТГ.

### 3. Глюкокортикоиды выполняют следующие функции:

1. Регулируют содержание кальция и фосфора.
2. Регулируют водно-солевой обмен.
3. Действует на углеводный и жировой обмен.
4. Участвуют в поддержании концентрации калия и натрия.

### 4. Основным источником АКТГ являются:

1. Надпочечники.
2. Гипофиз.
3. Гипоталамус.
4. Печень.

### 5. Из какого соединения синтезируются глюкокортикоиды:

1. Гистамин.
2. Холестерин.
3. Гепарин.
4. Глюкозаминогликаны.

### 6. Самый мощный эндогенный глюкокортикоид:

1. Кортизол.
2. Кортикостерон.

3. Дексаметазон.
4. Тестостерон.

**7. В отношении иммунной системы глюкокортикоиды проявляют эффект:**

1. Иммуностимуляторов.
2. Иммунодепрессантов.
3. Эффект зависит от дозы.
4. Не оказывают влияния.

**8. В стрессовых ситуациях синтез глюкокортикоидов**

1. Усиливается.
2. Ослабляется.
3. Прекращается.
4. Стресс на уровень глюкокортикоидов не влияет.

**9. Под влиянием глюкокортикоидов уровень глюкозы в крови:**

1. Уменьшается.
2. Увеличивается.
3. Становится нестабильным.
4. Стабилизируется.

**10. Основоположник теории об общем адаптационном синдроме (стрессе):**

1. Пьер Ру.
2. Александр Иерсен.
3. Ганс Селье.
4. Луи Пастер.

**11. Для синтеза стероидов необходимы ферменты:**

1. Пептидазы.
2. Гидроксилазы.
3. Карбоангидразы.
4. Лигазы.

**12. Высокие дозы глюкокортикоидов на продукцию АКТГ оказывают эффект:**

1. Усиления.

2. Ослабления.
3. Пермиссивный.
4. Влияния нет.

**13. В физиологических условиях максимальная концентрация кортизола в крови наблюдается:**

1. В середине дня.
2. В вечерние часы.
3. Около полуночи.
4. В ранние утренние часы.

**14. Механизм действия глюкокортикоидных гормонов связан с:**

1. Действием на рецепторы мембран клеток.
2. Проникновением в ядро клеток.
3. Проникновением в митохондрии.
4. Связыванием с белком транскортином.

**15. Оцените взаимодействие глюкокортикоидов с катехоламинами:**

1. Взаимодействие отсутствует.
2. Гормоны – антагонисты.
3. Гормоны идентичного действия.
4. Проявляют премиссивное действие к катехоламинам.

**16. Уровень свободных жирных кислот под влиянием глюкокортикоидов:**

1. Уменьшается.
2. Увеличивается.
3. Становится нестабильным.
4. Стабилизируется.

**17. Влияние повышенной концентрации глюкокортикоидов на артериальное давление:**

1. Повышение.
2. Понижение.
3. При пониженном – повышают, при повышенном – снижают.
4. Влияния нет.

**18. При длительном высоком уровне глюкокортикоидов наблюдается:**

1. Отрицательный азотистый баланс, катаболизм мышц конечностей.
2. Положительный азотистый баланс, анаболизм мышц конечностей.
3. Отрицательный азотистый баланс, мышцы конечностей без изменений.
4. Положительный азотистый баланс, катаболизм мышц конечностей.

**19. В период внутриутробного развития основное влияние глюкокортикоидов:**

1. Формирование надпочечников.
2. Образование гастрина.
3. Обеспечение развития печени.
4. Образование сурфактанта.

**20. В каких случаях глюкокортикоиды проявляют свойства минералокортикоидов:**

1. Всегда.
2. При больших концентрациях.
3. При низких концентрациях минералокортикоидов.
4. Не проявляют.

**21. Основной механизм влияния глюкокортикоидов на уровень глюкозы:**

1. Инактивация инсулина.
2. Стимуляция рецепторов к инсулину.
3. Стимуляция глюконеогенеза.
4. Блокирование всасывания глюкозы.

**22. Дексаметазон в сравнении с кортизоном:**

1. Более мощный глюкокортикоид.
2. Более слабый глюкокортикоид.
3. Идентичны по силе.
4. Это два названия одного вещества.

**23. Пути введения глюкокортикоидов:**

1. Перорально.
2. Внутривенно.
3. Ингаляционное.
4. Все перечисленное.

**24. Первичной мишенью действия глюкокортикоидов является:**

1. Нервная ткань.
2. Мышечная ткань.
3. Эпителиальная ткань.
4. Соединительная ткань.

**25. Период полураспада кортизола равен:**

1. менее 1 часа.
2. 1,5 – 2 часа.
3. 2 – 2,5 часа.
4. 2,5-3 часа.

**26. Какой из этих препаратов будет усваиваться хуже при интраназальном введении:**

1. Флунизолид.
2. Беклометазон дипропионат.
3. Мометазона фураат.
4. Будесонид.

**27. Преднизолон:**

1. Минералокортикоид.
2. Глюкокортикоид.
3. Анаболический стероид.

**28. Глюкокортикоиды, действуя на кроветворение, вызывают:**

1. Уменьшение количества эозинофилов и лимфоцитов.
2. Увеличение количества эозинофилов и лимфоцитов.
3. Уменьшение количества нейтрофилов.
4. Увеличение количества нейтрофилов.

**29. В качестве противовоспалительных и противоаллергических средств применяют:**

1. Минералокортикоиды.
2. Глюкокортикоиды.
3. Анаболические стероиды.
4. Гестагены.



5. Андрогены.

**30. Какие гормональные препараты применяют при аутоиммунных заболеваниях:**

1. Минералокортикоиды.
2. Эстрогены.
3. Глюкокортикоиды.
4. Андрогены.

**31. Показания к применению преднизолона:**

1. Бронхиальная астма.
2. Язвенная болезнь.
3. Ревматизм.
4. Сахарный диабет.
5. Для подавления реакции отторжения при пересадке органов и тканей.
6. Острая и хроническая недостаточность надпочечников.

**32. Показания к применению гидрокортизона:**

1. Острая и хроническая недостаточность надпочечников.
2. Бронхиальная астма.
3. Кахексия.
4. Недостаточность функции желтого тела.
5. Бесплодие.
6. Коллагенозы.

**33. Глюкокортикоид, используемый ингаляционно при бронхиальной астме и аллергических ринитах:**

1. Преднизолон.
2. Синафлан.
3. Дексаметазон.
4. Беклометазон.
5. Флуометазон.
6. Триамцинолон.

**34. Какие глюкокортикоиды применяют только при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек:**

1. Преднизолон.
2. Синафлан.
3. Флуметазон
4. Гидрокортизон.

**35. При хронической недостаточности надпочечников применяют:**

1. Дезоксикортикостерон.
2. Преднизолон.
3. Метилтестостерон.
4. Прогестерон.
5. Кломифен.
6. Гидрокортизон.

**36. Какие побочные явления наблюдаются при терапии преднизолоном:**

1. Обострение инфекционных заболеваний.
2. Изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
3. Понижение артериального давления.
4. Гипергликемия.
5. Остеопороз.
6. Отеки.

**37. Глюкокортикоиды противопоказаны:**

1. При сахарном диабете.
2. При ревматизме и коллагенозах.
3. При хронической недостаточности надпочечников.
4. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
5. При остеопорозе.

**38. Функциональная активность надпочечников при длительной терапии глюкокортикоидами:**

1. Повышается.
2. Не изменяется.
3. Понижается.

**39. Снижение сопротивляемости к инфекциям, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, перераспределение жировой ткани могут вызывать:**

1. Ретаболил.
2. Континуин.
3. Дексаметазон.
4. Прегнин.
5. Гидрокортизон.
6. Кортизон.
7. Метандростенолон.

**40. Побочные эффекты глюкокортикоидов:**

1. Изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
2. Снижение артериального давления.
3. Остеопороз.
4. Снижение сопротивляемости к инфекциям.
5. Перераспределение жировой ткани.
6. Гипогликемия.

**Ответы на тестовые задания:**

1 – 3	11 – 2	21 – 3	31 – 1, 3, 5
2 – 4	12 – 2	22 – 1	32 – 1, 2, 6
3 – 3	13 – 4	23 – 4	33 – 4
4 – 2	14 – 2	24 – 2	34 – 2, 3
5 – 2	15 – 4	25 – 2	35 – 1, 2, 6
6 – 1	16 – 2	26 – 3	36 – 1, 2, 4, 5, 6
7 – 3	17 – 1	27 – 2	37 – 1, 4, 5
8 – 1	18 – 1	28 – 1, 4	38 – 3
9 – 2	19 – 4	29 – 2	39 – 3, 5, 6
10 – 3	20 – 2	30 – 3	40 – 1, 3, 4, 5

## Литература:

1. Березняков И.Г. Глюкокортикостероиды: клиническое применение (пособие для врачей). Харьков. 1995. 42 с.
2. Биохимия человека в 2-х томах. / Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. М.: Мир, 1993.
3. Китаева Р.И., Филиппова О.В. Фармакология. Учебное пособие. Изд-во Воронежского гос. Университета. 2003. 383с.
4. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону. «Феникс». 2001. 384 с.
5. Кобыстов Ю.Н. Эмоции, стресс, курение, потребление алкоголя и рак: корреляционные и причинные связи / Ю.Н, Кобыстов // Журн. высш. нерв. деят. – 1997. – Т.47, № 4. – С.627-637.
6. Нагау С.М., Гершвин М.Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Пер. с англ. М.-СПб.: «Издательство БИНОМ», 2004. – 319 с.
7. Рафф Г. Секреты физиологии. Пер. с англ. М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2001. – 448 с.
8. Селье Г. Стресс без дистресса. М., «Прогресс», 1979.123с.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикостероидные препараты. Смоленск, 1997. 64 с.
10. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. 735с.
11. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов // Пульмонология, 1999. № 2, с. 73-79.
12. Griffin J.E., Ojeda S.R. (eds.) Textbook of Endocrine Physiology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1996.

13. McDermott M.T. (ed) *Endocrine Secrets*, 2nd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1998.
14. Weiner J. M., Abraham M.J., Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus H<sub>1</sub> receptor antagonists in allergic rhinitis: Systematic review of randomized controlled trials/ *BMJ*, 317:1624-1629, 1998.
15. Bielory L., Friedlaender M., Fujishima H.: Allergic conjunctivitis. *Allergy Clin N Am* 17(1): 19-3, 1997.
16. Sampson H.A.: Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy* 53: 125-130, 1998.
17. Frieri M., Kettelhut b. (ed): *Food Hypersensitivity and Adverse Reaction: A Practical Guide for Diagnosis and Management/* New York, Marcel Dekker, 1999.
18. Agertoft L, Pedersen S: Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 343: 1064-1069, 2000.
19. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al: Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 341: 1966-1973, 2000.