

39. Neuhaus H., Cherniak N.S. A bronchspirometric method of estimating the effect of pneumonectomy on the maximum breathing capacity // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1968.— Vol.55.— P.144—148.
40. Olsen G.N. The evolving role of exercise testing prior to lung resection // Chest.— 1989.— Vol.95.— P.218—225.
41. Olsen G.N., Block A.J., Swenson E.W., Castle J.R., Wynne J.W. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study // Am. Rev. Respir. Dis.— 1975.— Vol.111.— P.379—38.
42. Olsen G.N., Block A.J., Tobias J.A. Prediction of postpneumonectomy, pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning // Chest.— 1974.— Vol.66.— P.13—16.
43. Olsen G.N., Bolton J.W.R., Weiman D.S., Hornung C.A. Stair climbing as, an exercise test to predict the postoperative complications of, lung resection // Ibid.— 1991.— Vol.99.— P.587—590.
44. Pierce R.J., Copland J.M., Sharpe K., Barter C.E. Preoperative risk evolution for lung cancer resection: Predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.— 1994.— Vol.150.— P.947—955.
45. Putnam J.B.Jr., Lammermeier D.E., Colon R., McMurtrey M.J., Ali M.K., Roth J.A. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma // Ann. Thorac. Surg.— 1990.— Vol.49.— P.909—914.
46. Reichel J. Assessment of operative risk of pneumonectomy // Chest.— 1972.— Vol.62.— P.570—576.
47. Smith T.P., Kinasewitz G.T., Tucker W.Y., Spillers W.P., George R.B. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.129.— P.730—734.
48. Tisi G.M. Preoperative evaluation of pulmonary function: validity, indications, and benefits // Ibid.— 1979.— Vol.119.— P.293—310.
49. Tisi G.M. Preoperative identification and evaluation of the patient with lung disease // Med. Clin. North. Am.— 1987.— Vol.71.— P.399—412.
50. Van Nostrand D., Kjelsberg M.O., Humphrey E.W. Pre-resectional evaluation of risk from pneumonectomy // Surg. Gynecol. Obstetr.— 1968.— Vol.127.— P.306—312.
51. Wasserman K., Whipp B.J. Exercise physiology in health and disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1975.— Vol.112.— P.219—249.
52. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., Whipp B.J. Principles of Exercise Testing and Interpretation.— Philadelphia: Lea and Febiger, 1987.
53. Wernly J.A., DeMeester T.R., Kirchner Pt., Myerowitz P.D., Oxford D.E., Golomb H.M. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1980.— Vol.80.— P.535—543.
54. Zibrak J.D., O'Donnell C.R., Marton K. Indications for pulmonary function testing // Ann. Intern. Med.— 1990.— Vol.112.— P.763—771.

Поступила 16.06.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК [615.357:577.175.53].074

Г.Ю.Бабаджанова, А.Г.Чучалин, Б.Аллолио

ДЕФЛАЦАКОРТ — СИНТЕТИЧЕСКИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИД С МЕНЬШИМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ?

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

С тех пор, как кортизон был впервые использован для лечения ревматоидного артрита [34], структура молекулы терапевтического стероида была существенно изменена. Вопреки потенциально высокой антиинфламаторной активности, естественные и старые глюкокортикоиды (ГК), такие как кортизон, являются неселективными и обладают значительной минералокортикоидной активностью. Это приводит к нежелательным эффектам со стороны водно-электролитного баланса. В связи с этим химические манипуляции были направлены на создание препаратов с пролонгированным антиинфламаторным действием, но без минералокортикоидных эффектов [56]. К сожалению, стало ясно, что препараты с антиинфламаторными свойствами, не обладающие минералокортикоидной активностью, все еще вызывают существенные побочные эффекты. Тем не менее, они наиболее распространены среди глюкокортикоидов с длительным эффектом. Такими нежелательными эффектами при длительном лечении глюкокортикоидами являются потеря костной массы [1,25,31,37,69,70], нарушения метаболизма глюкозы [60,79], снижение эндогенной секреции кортизола [6,45,79] и увеличение веса.

Компромиссный подход привел к развитию препаратов, используемых сегодня, таких как преднизолон (PN), преднизон и дексаметазон. Дальнейшее совершенствование структуры стероида привело к созданию дефлацакорта (DFZ) — нового препарата [26,46], который был провозглашен препаратом с более щадящим костным эффектом по сравнению с преднизолоном при эквивалентных антиинфламаторных дозах. С момента создания DFZ появилось большое количество исследований, сравнивающих его с другими кортикостероидами.

DFZ — синтетический дериват преднизолона, в структуру которого в позиции 16 и 17 внедрено кольцо метилоксацолина. DFZ обладает типичными свойствами глюкокортикоидов, а именно гормональным, противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами. Он быстро резорбируется и быстро растворяется в крови. Построенный таким образом метаболит 21-дексацетил-дефлацакорт является фармакологически активной субстанцией. Примерно через 2 часа после приема он достигает наивысшей фармакологической концентрации. Период полураспада дексацетил-дефлацакорта составляет около 2 часов. Транспортируется он

в эритроцитах и на 40% связан протеинами плазмы. Метаболизм его происходит так же, как и у других кортикостероидов: вслед за 21-декацетил-дефлацкортом образуется в больших количествах 6-Beta-Гидроху-Deflazacort-21-ОН, около 70% метаболитов выделяются с мочой, 30% — со стулом [19].

Определение эквивалентных доз

Исследования по определению эквивалентных доз имеют особое значение, так как многие авторы приходят к различным результатам: одни определяют эквивалентные дозы в соотношении 1:1,5 [43], другие — 1:1,3, третьи определяют коэффициент эквивалентности 0,76 [12], существуют также мнения, что единице PN соответствует 0,64 DFZ [15] и т.д.

При экспериментах *in vitro* для изучения иммуносупрессивного феномена одинаковый эффект PN и DFZ достигался при использовании их в соотношении 5:6 [38]. В других публикациях мы встречаем иные данные относительно эквивалентных доз: например, дозы DFZ от 5 до 7,8 мг так же эффективны, как и 5 мг PN [24].

Очень хорошей и ясной работой в отношении эквивалентных доз у взрослых пробандов, на которую мы выше уже ссылались, является работа Lund [43]. Представляет также интерес исследование с пациентами-детьми — Vignolo [77], в которой автор использует дозировки PN: DFZ=5:7,5 и 5:9. В недавних исследованиях по изучению соотношения DFZ:PN [8,78] у здоровых пробандов было показано, что более мягкий эффект DFZ связан, вероятно, с разным периодом жизни его метаболитов, по сравнению с PN. Поэтому необходимы сравнительные исследования молекулярной основы влияния кортикостероидов. Несмотря на несколько исследований, основа для расчетов эквивалентных доз по отношению к специальным эффектам является недостаточной. Создается впечатление, что вопрос об эквивалентных дозах DFZ по отношению к другим глюкокортикоидам еще не исследован достаточно полно [38].

Оценки минимальных эффективных доз PN и DFZ были определены в трех различных типах клинических исследований [5]:

- двойной слепой (*double-blind*);
- перекрестные исследования (*cross-over studies*);
- исследования между пациентами (*between patient studies*).

В период с 1975 по 1990 гг. было проведено семь исследований со 160 пациентами, страдающими ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, дерматологическими и другими заболеваниями. Результаты этих исследований показали, что потенциальное соотношение DFZ к PN составило 1,28 : 1 (1,17—1,38). Таким образом, требуется приблизительно в 1,3 раза больше DFZ, чем PN, чтобы был достигнут такой же биологический эффект. Результаты по потенциальному соотношению DFZ по отношению к метилпреднизолону составили приблизительно 1,6 : 1 (1,45—1,75). Костноберегающие свойства DFZ определялись с исполь-

зованием концепции костноберегающих соотношений. И это соотношение PN по отношению к DFZ составило в среднем 2,03 : 1 (1,84—2,23). Таким образом, при терапевтически эквивалентных дозах потери костной массы при DFZ оказываются в два раза ниже, чем при PN.

Влияние DFZ на костный обмен и рост

Большое число работ посвящено сравнительным исследованиям влияния DFZ и PN на состояние костного обмена. Были исследованы такие показатели и заболевания, как минеральное содержание костной массы, костный рост, остеопороз при различных инфламаторных патологиях, а также остеопороз, вызываемый стероидами. Имеются также экспериментальные исследования. DFZ часто использовался при лечении ревматоидного артрита у детей и взрослых. Так, в течение по крайней мере одного года было проведено лечение 31 ребенка с ювенильным хроническим (ревматоидным) артритом (10 мг PN каждые 2 дня). Затем часть из них была переведена на DFZ, а другая часть продолжала лечение PN. Каждые три месяца в течение одного года исследовались плотность костной ткани, клинические и биохимические индексы. Через год все обследуемые дети были переведены на лечение DFZ и обследованы через 6 месяцев. В результате было показано, что через год костный рост позвоночника позволил достичь соматического роста лучше у детей на DFZ, чем на PN ($p=0,007$). Отмечено также, что при PN наблюдается снижение роста позвоночника на 10%, в то время как при DFZ этого не наблюдается [42].

Эти результаты были также подтверждены в исследовании [19], где дети с ювенильным хроническим артритом лечились DFZ до 2 лет. Это 2-летнее исследование показало, что терапия DFZ дает возможность для более гармоничного соматического роста детей.

Интересно сообщение о 35 детях с ювенильным хроническим артритом, леченных стероидами до 10 лет [21]. Авторы не сообщают о различии во влиянии PN и DFZ на пациентов, но отмечают следующее:

- внутрисуставное лечение не замедляет уровень роста детей;
- отрицательные побочные эффекты развиваются только при достижении пубертата.

У детей с полиартритом DFZ применялся как внутривенно, так и интраартикулярно, при этом отмечался больший кальцийсберегающий эффект по сравнению с PN [4].

У 9 детей после трансплантации почки исследовались соотношения рост/масса тела и скорость роста до и после замены метилпреднизолона на DFZ. Все дети находились в стадии пубертата Tanner I. Показано, что скорость роста возросла с $1,5 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,5$ см в год у всех детей ($p < 0,005$). Соотношение рост/масса тела снизилось с $28,4 \pm 8,5\%$ до $16 \pm 6,7\%$ ($p < 0,005$) [23].

Проводились исследования у женщин. У женщин в предменопаузе с ревматоидным артритом (РА), средний возраст которых составил 36,5 года, на терапии PN отмечалось статистически достоверное снижение минеральной плотности кости поясничных позвонков,

бедренной кости, в треугольнике *Ward* и общей минеральной плотности по сравнению с получавшими DFZ-терапию [51].

Очень хорошо методически проведена работа [53] по исследованию эффектов доз DFZ и PN на костную массу и индексы костного метаболизма. Исследование проводилось у 16 женщин в постменопаузе с РА, получавших менее 15 мг DFZ в день и 16 пациенток с РА, достигших постменопаузального возраста и с большой длительностью заболевания, получавших менее 10 мг PN в день. Две контрольные группы составили 16 здоровых женщин в постменопаузе и 16 женщин с РА, не получавших стероиды. Плотность костной массы позвоночника оказалась ниже у пациенток, леченных PN, по сравнению с пациентками на DFZ, уровни которых приближались к уровням пациенток из контрольной группы — РА без стероидов. Не было обнаружено также значительных различий в минеральной плотности радиальных костей. Низкие дозировки DFZ не обнаружили значительных отличий при воздействии на костную массу.

Проводилось *double-blind* исследование у 26 пациентов с РА, ревматической полимиалгией и другими хроническими воспалительными заболеваниями. Показано, что PN вызывает быстрое повышение уровня экскреции кальция по сравнению с DFZ. Предполагается, что DFZ может послужить эффективной альтернативой PN с большим кальцийсберегающим эффектом [28].

В работе [29] исследовались 35 пациентов с различными воспалительными нарушениями: 21 — с дерматозом, 5 — с астмой, 4 — с РА, 1 — с полимиозитом и т.д. Пациенты в течение 6 месяцев получали PN и DFZ в соотношении 5 мг: 6 мг. У пациентов с повышенной потерей костной массы после перехода на DFZ эта потеря снижалась, о чем свидетельствовали сниженные уровни экскреции кальция с мочой. Таким образом, экскреция кальция у больных на PN была выше нормы, а у больных на DFZ она снижалась ($p < 0,001$): $0,25 \pm 0,003$ — до перехода на DFZ и $0,21 \pm 0,03$ ммоль/мл креатинина — после перехода. Экскреция гидроксипролина до перехода составляла $22,4 \pm 1,9$ и $19,4 \pm 1,4$ ммоль/мл креатинина — после перехода. Этот эффект сопровождался также снижением резорбции кости. Авторы предполагают некоторое повышение остеобластической активности. Мы считаем, что такие исследования должны проводиться на протяжении по крайней мере одного года.

В двойном слепом проспективном контролируемом исследовании нефротических пациентов PN давался в дневной дозе 80 мг и DFZ — 96 мг. В течение 12 месяцев эти дозы постепенно снизились до 20 мг PN и 24 мг DFZ. Всего были исследованы 23 пациента (12 на PN и 11 на DFZ). Изучалось минеральное содержание (ВМС) поясничных позвонков (с помощью DPA), плечевой кости (с помощью DPA и единичной фотоновой абсорпциометрии) и нижней челюсти (с использованием DPA) до начала исследования, через 6 месяцев и через 12 месяцев. Кроме этого изучались параметры метаболизма кальция. Ухудшение ВМС предплечья составило 5,3% в год в группе больных на

PN и 2% в год — на DFZ ($p < 0,001$). В нижней челюсти эти показатели составили 7% в год у обеих групп больных, в то время как показатели на поясничных позвонках составили 12,5% в год — на PN, а у больных на DFZ — 6,8% в год ($p < 0,001$). Таким образом терапия нефротических пациентов с использованием как PN, так и DFZ приводит к потере костной массы, которая при этом значительно ниже при применении DFZ [61]. Необходимо добавить, что в обеих группах имели место побочные эффекты, хотя явного диабета не было отмечено, а при приеме PN наблюдалась также еще и повышенная экскреция кальция с мочой на протяжении лечения. При соотношении доз DFZ : PN — 1,2:1 терапевтический эффект был примерно одинаков. Общие протеины плазмы и концентрации альбумина повышались, а протеины в моче снижались в обеих группах. На протяжении лечения возрастание суточной экскреции кальция с мочой проявилось только у больных на PN. Отмечено, что при длительной терапии разрушающий эффект на кости скелета достоверно снижался при приеме DFZ по сравнению с PN [63].

Стимулированный глюкокортикоидами остеопороз является серьезной проблемой при все возрастающем их применении в клинике внутренних болезней [63]. До настоящего времени не дано объяснение специфического патогенетического механизма, обуславливающего снижение костной формации и возрастание костной резорбции у больных на стероидной терапии [67,68], но, в соответствии с несколькими теориями, это связано с ингибированием протеина, коллагена и синтеза РНК [68]. Было опубликовано несколько исследований, демонстрирующих наличие стероидиндуцированного остеопороза [67,68], который больше проявляется в трабекулярных костях, чем в кортикальных [68].

Как упоминалось ранее, целый ряд работ связан с исследованием эффекта DFZ у больных с уже имеющимся остеопорозом. В частности, рассматриваются механизмы остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов. Было установлено, что у пациентов на PN и DFZ отмечаются:

- снижение костной формации;
- возрастание костной резорбции;
- снижение синтеза костной матрицы.

В соответствии с [18] DFZ способствует этим эффектам меньше, чем PN.

DFZ также часто использовался при лечении саркоидоза. Авторы работы [47] показали менее остеопоротогенный эффект DFZ по сравнению с PN у больных с саркоидозом. Эти результаты были подтверждены в работе [71].

Проблема остеопороза при РА рассматривается в работе [36]. Авторы полагают, что развитие остеопороза при стероидной терапии ожидается почти у 40% больных с РА. Однако применение нового кортикостероида DFZ в сочетании с оральным приемом кальция дает положительный эффект. Двойное слепое (длительное) исследование эффектов высоких доз PN и DFZ подтверждает результаты имеющихся непродол-

жительных исследований с применением малых доз этих стероидов, которые также продемонстрировали костноберегающий эффект [63]. Было показано, что при лечении PN сроком 1 год потеря костной массы в поясничной части позвоночника составила 12,6%, однако эти результаты не могут быть распространены на более длительный прием PN. Эта потеря вполне объясняет нам природу развития некоторых фрактур и других осложнений остеопороза у пациентов, получающих стероиды. Однако имеются факты, когда длительное лечение стероидами не приводит к потере костной массы (например, у больных с трансплантированной почкой).

Имеется ряд работ, показывающих более щадящий эффект DFZ по сравнению с PN, применяемых не менее 1 года у больных с нефротическим синдромом. Имеются также указания на меньший остеопоротогенный эффект DFZ на предплечье и нижнюю челюсть (хотя данные не являются пока статистически достоверными из-за малой выборки больных).

В еще одном двойном слепом исследовании была проведена оценка эффектов длительного применения высоких доз стероидов по жизненным показаниям на кости скелета у пациентов с остро развившимся нефротическим синдромом. Необходимо отметить, что у данных пациентов изменений в костях скелета первоначально не отмечалось. 23 пациента лечились на протяжении 6 месяцев высокими дозами PN (в среднем 9275 мг/год) или эквивалентной дозой DFZ — 11130 мг/год и 18 пациентов на протяжении 1 года. Эти группы, схожие по полу, возрасту, артериальному давлению и массе тела, имели в результате близкие лабораторные и абсорбциометрические параметры [63].

Остеокальцин

Остеокальцин — современный чувствительный и специфический биохимический маркер костного обмена; концентрации его в сыворотке хорошо коррелируют с гистоморфологическими индексами образования кости [11]. Остеокальцин как продукт остеобластов дозозависимо подавляется глюкокортикоидами [39]. Сывороточный остеокальцин редуцируется посредством высоких доз PN и возвращается к уровню выхода, когда доза стероида редуцируется [65]. Нормальный уровень остеокальцина лежит в пределах $1,29 \pm 0,86$ мкг/л (средний уровень $\pm$ стандартная ошибка); его уровень редуцируется на 50% через 1 неделю лечения преднизолоном по 20 мг 2 раза в день ежедневно [35]. Доказана его высокая корреляция с уровнем кортизола [58]. Другими факторами, влияющими на уровень остеокальцина, являются возраст, размеры тела, сывороточный креатинин и, естественно, доза преднизолона [30].

Имеется много работ, в которых проведено наблюдение за влиянием DFZ на остеокальцин по сравнению с PN. И главной идеей при этом является тот факт, что DFZ имеет более слабый эффект, чем PN. Например, работа *Brown et al.* [11] показывает, что DFZ вызывает меньшее подавление остеокальцина, чем PN, что авторы трактуют как меньший остеопоротогенный эффект DFZ.

Точно такие же данные, подтверждающие работу [11], получены в работе [52], где обследовались 28 постменопаузальных женщин с ревматоидным артритом (15 из них лечились PN в дозе 5—25 мг в день, в среднем 12,33 мг в день, а 13 — DFZ). У женщин, леченных DFZ, было отмечено менее значительное снижение остеокальцина в сыворотке, чем у женщин, леченных эквивалентной дозой PN ($p < 0,005$). Терапия PN при дозах, превышающих 10 мг в день, привела к значительной супрессии уровня остеокальцина в сыворотке в большинстве случаев. В то же время эффект DFZ был мягким у большинства пациентов, леченных дозами до 30 мг в день. Эти данные подтверждаются и в исследовании [53]. Как показывает данная работа, DFZ по сравнению с PN имеет более мягкий подавляющий эффект на величины остеокальцина в сыворотке. При этом не наблюдается корреляции между плотностью костей позвоночника (v-BMD) и уровнем остеокальцина в сыворотке.

В процессе лечения глюкокортикоидами хронических воспалительных заболеваний после замены PN на DFZ [29] было показано, что средняя доза DFZ $11,0 \pm 0,7$ мг в день очень хорошо переносилась пациентами без каких-либо гастроинтестинальных нарушений. Не наблюдался также негативный эффект на функцию почки, гематологические индексы или функцию печени по сравнению с PN. Было показано возрастание остеокальцина сыворотки: уровень его составлял $10,8 \pm 1,2$ мкг/л до замены PN на DFZ, $11,9 \pm 1,0$ мкг/л через 1 месяц после замены и $13,0 \pm 1,6$ мкг/л — через 6 месяцев. У пациентов с нормальными базальными тощаковыми уровнями кальцийурии наблюдалась следующая клиническая картина: $11,1 \pm 1,4$ мкг/л — до замены; $11,7 \pm 1,3$ мкг/л — через 1 месяц и $13,3 \pm 2,2$ мкг/л — через 6 месяцев после замены PN на DFZ. У пациентов с повышенными базальными тощаковыми уровнями кальцийурии наблюдалось следующее: $9,6 \pm 1,4$ мкг/л — до; $12,2 \pm 1,6$ мкг/л — через 1 месяц и $12,0 \pm 1,8$ мкг/л — через 6 месяцев после замены PN на DFZ. Авторы придерживаются точки зрения, что возможный механизм может заключаться в том, что DFZ имеет меньший ингибиторный эффект на интестинальную абсорбцию кальция [26]. Возможно, это служит причиной повышения активности остеобластов.

Влияние DFZ на иммунную систему

Глюкокортикоиды подавляют лимфоциты сыворотки крови максимально через 4—6 часов после приема, а возвращение их числа к первоначальному количеству происходит через 24 часа. Эозинофилы максимально подавляются через 6—8 часов, а их нормализация происходит через 72 часа [3]. Глюкокортикоиды подавляют также и моноциты в течение первых 12 часов после аппликации, затем их число постепенно нормализуется. Один субтип моноцитов (RM3/1+) кажется специфическим по его реакции на глюкокортикоиды. Он играет пока еще не полностью разъясненную роль в событии воспаления и определяется с помощью

моноклональных антител. Индикация RM3/1+ моноцитов происходит в зависимости от дозы, то есть общее число моноцитов через 12 часов и 4 дня после аппликации различается процентуально в зависимости от дозы. RM3/1+ моноциты через 24 часа снижаются повторно, однако еще в течение 15 дней остаются выше первоначального уровня [81].

Несколько исследований посвящено изучению состояния крови у пациентов с аутоиммунной патологией. Так, A. Ferrari et al. [22] сравнивали влияние PN и DFZ у больных с аутоиммунной тромбопенической пурпурой. Они исследовали влияние двух этих стероидов на количество тромбоцитов, антитромбоцитарные антитела, количество лимфоцитов и наличие побочных эффектов. Всего было обследовано 27 пациентов: 13 на PN, 14 на DFZ.

В обеих группах через 4 недели терапии отмечалось статистически достоверное снижение антитромбоцитарных антител, но только у больных на PN это снижение продолжалось до 24 недель. Через 4 недели авторы наблюдали повышение в абсолютных числах следующих фракций Т-лимфоцитов — TD3, CD2, CD4, CD8, обусловленное возрастанием числа циркулирующих лимфоцитов. Однако значительных изменений в процентуальном соотношении фракций CD4/CD8 в исследуемой популяции не наблюдалось. Авторы считают, что существенных различий во влиянии двух стероидов не наблюдается. Hahn et al. [32] показали очень близкие данные по иммуносупрессивным свойствам обоих стероидов: 13—75 мг DFZ приводят к такой же супрессии лимфоцитов, как и 10—60 мг PN, хотя действие DFZ сохраняется несколько дольше.

Имеется доказанное мнение [27,40,44,54,59,72,80] о том, что глюкокортикоиды могут ингибировать, в частности, интерлейкин 1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1). Эксперименты *in vitro* показали, что остеобласты и хондроциты отражают антигены класса HLA II и, если культуры этих клеток перемешаны с Т-клетками, то Т-клетки активируются, что приводит к секреции многих цитокинов — цитокину "мылу", имеющему костновымывающие свойства. Активация Т-клеток может быть ингибирована глюкокортикоидами [73]. Многие эксперименты подтвердили, что глюкокортикоиды ингибируют продукцию цитокинов моноцитов, таких как IL-1, TNF и IL-6 [9,10,20].

Некоторые авторы [76] сообщают об отсутствии катаболического эффекта DFZ на костную ткань. В этом отношении мы хотели бы сослаться на одну экспериментальную работу, которая очень хорошо выполнена методически и проведена на культурах черепа интактных ожирелых крыс и на богатых остеобластами клетках периферических костей ожирелых крыс. Эффект DFZ сравнивался с эффектом кортизола. Был показан более высокий костноберегающий эффект DFZ *in vitro* и более низкий ингибиторный эффект на продукцию IGF-1 по сравнению с кортизолом [16].

Различные глюкокортикоиды по-разному влияют на продукцию цитокина в костных и других локальных клетках. Например, DFZ больше влияет на ингибирование продукции цитокинов — производных моноцитов,

чем цитокинов — производных остеобластов [73]. На молекулярном уровне это могут быть тканевые различия в механизмах регуляции транскрипции гена [48]. Природа комплекса глюкокортикоид-рецептор может влиять на пути взаимодействия гена со стероидом. С другой стороны, различные стероиды также оказывают разное влияние на функцию комплекса глюкокортикоид-рецептор и, соответственно, на механизмы его ответа [73].

Влияние DFZ на гипофизарно-питуитарно- надпочечниковую систему

Подавление гипофизарно-питуитарно-надпочечниковой (НПА) системы зависит от длительности терапии, времени аппликации, искусства врача, вида терапии, дозы препарата и интервалов дозирования [33]. После однократной оральной дозы в 32,5 мг PN, полученной в 16 часов, уровень кортизола в сыворотке на следующее утро подавляется по сравнению с утренним уровнем до приема стероида. Если давать 25 мг PN 2 раза в день в течение 5 дней, то уровни кортизола как натошак, так и после АСТН-стимуляции еще в течение 2 дней после медикации значительно редуцированы [75]. Чем дольше применяется стероид, тем сильнее проявляется супрессия НПА-системы. Таким образом, можно предположительно заключить, что стероидная терапия длительностью более 2 недель возможна, при этом нет необходимости постепенно снижать дозу стероида для того, чтобы дать надпочечникам "отдохнуть" [50]. 0,5 мг дексаметазона, данного в 8 часов утра, подавляет секрецию кортизола до 24 часов того же дня. Та же доза, данная в 16 часов, подавляет секрецию до 8 утра следующего дня. Если стероид дать в 24 часа (полночь), то супрессия длится 24 часа [57]. Однократное применение стероида подавляет систему до тех пор, пока он определяется в сыворотке [50]. Поэтому препараты с коротким периодом полураспада имеют меньший супрессивный эффект, чем препараты с длинным периодом. Таким образом, высокие дозы стероидов сильнее подавляют НПА-систему, чем низкие, а частота побочных эффектов при более высоких дозах повышается [49].

При долгосрочном лечении глюкокортикоидами хронических воспалительных заболеваний у 18 пациентов утренние уровни кортизола в сыворотке до и после внутримышечного введения препарата *Tetracosactrin* (синтетический стероид) значительно повышались. Эти показатели были следующими: до инъекции — 145 ± 28 ммоль/л, через 30 минут — 278 ± 48 ммоль/л, через 60 минут — 277 ± 49 ммоль/л. После замены его на DFZ уровни кортизола сыворотки стали выше, как до приема, так и после: 0 минут — 215 ± 43 ммоль/л, через 30 минут — 408 ± 68 ммоль/л, через 60 минут — 409 ± 69 ммоль/л [29].

В двойном слепом исследовании DFZ и PN у больных с РА, полимиалгией ревматика и другими хроническими воспалительными заболеваниями было обнаружено, что секреция кортизола ингибировалась PN, но не ингибировалась DFZ. Это позволило предположить, что DFZ имеет также меньший ингибиторный эффект

на другие гормоны у пациентов с некоторыми воспалительными заболеваниями, когда лечение кортикостероидами является необходимым [38].

Влияние DFZ на регуляцию роста

Многие работы посвящены сравнению эффектов DFZ и PN на рост и гормон роста. Считается, что DFZ проникает в центральную нервную систему в меньшей степени, таким образом предполагается, что он имеет меньший ингибиторный эффект на секрецию гормона роста (GH). Для проверки этой гипотезы был изучен ответ GH на инсулин-толерантный тест (ITT) в двух группах пациентов, которым давались эквивалентные дозы DFZ и PN. Изменения глюкозы в сыворотке, вызванные ITT, были близкими в обеих группах и у контрольных субъектов. Среднее возрастание GH в плазме, в частности его пик и другие показатели, не отличались у контрольных субъектов и пациентов на DFZ ($25 \pm 12,5$ нг/мл и 1790 ± 904 нг/мл/мин по сравнению с $27,7 \pm 21,5$ нг/мл и 1578 ± 1242 нг/мл/мин), но были достоверно снижены у пациентов на PN ($8,8 \pm 9,7$ нг/мл и $431,6 \pm 451$ нг/мл/мин). Данное исследование демонстрирует тот факт, что DFZ не влияет на ответ GH при ITT так, как это происходит при приеме PN [41].

В работе [23] был исследован эффект DFZ на линейный рост и секрецию GH у больных после трансплантации почки. Рассматривались изменения функции почки, скорости роста, соотношения масса тела/рост и секреция GH до замены метилпреднизона на DFZ и спустя 1 год у 9 пациентов в возрасте от 9 до 15 лет через 4 года после трансплантации почки. Метилпреднизон, дававшийся в средней дозе $0,2 \pm 0,02$ мг/кг/массы, был заменен на DFZ в дозе $0,3 \pm 0,03$ мг/кг/массы в сутки на протяжении в среднем 15 месяцев. Средняя спонтанная секреция GH возросла с $2,5 \pm 0,4$ до $4,4 \pm 1,2$ нг/мл ($p < 0,05$). Это исследование показало, что иммуносупрессивное лечение DFZ также эффективно, как лечение метилпреднизоном и сопровождается меньшими побочными эффектами.

C. Muriais et al. [55] сравнили эффекты таких кортикостероидов, как дексаметазон, пиридостигмин и гидрокортизон, с эффектом DFZ на секрецию GH у нормальных и ожирелых субъектов. Было продемонстрировано, что все кортикостероиды стимулируют секрецию GH в одинаковой степени у нормальных лиц и не изменяют ее у ожирелых. Предполагается, что они являются селективными стимуляторами секреции GH и не приводят к высвобождению GH при ожирении. Их относительная независимость от холинергического контроля позволяет предположить, что они играют определенную роль при снижении секреции соматостатина.

Проведено сравнительное исследование влияния DFZ и PN на общий рост и кости скелета у ревматических детей в препубертатном возрасте [77]. Задержка костного возраста оказалась выше ($p < 0,001$) у детей на PN ($-7,13 \pm 1,17$ мо/уг), чем у детей на DFZ ($-1,80 \pm 0,59$ мо/уг). Изучалась задержка роста в 35 случаях с ювенильным хроническим артритом у взрослых

и детей, леченных стероидами [21]. Наблюдая за детьми в течение 10 лет, авторы пришли к заключению, что нарушения роста не всегда связаны со сниженными сывороточными уровнями GH или IGH. В действительности только у 3 из 35 пациентов эти уровни были ниже нормальных. По рекомендациям авторов, лечение стероидами следует ограничивать теми случаями, когда они необходимы по жизненным показаниям, дозировки должны предусматривать наименьшие возможные дозы, которые дают по утрам, чередуя дни.

Другое исследование у детей (27 девочек и 38 мальчиков) в возрасте от 3 до 12 лет, получавших DFZ и PN и страдающих гломерулярными нарушениями, продемонстрировало следующее: вопреки тому, что дозы DFZ были в 1,1 — 1,8 раз выше, чем дозы PN, замедление роста у детей на PN было в 2,3 — 2,5 раза выше, чем у детей, получавших DFZ [2].

Эффекты DFZ на метаболизм глюкозы

Множество исследований посвящено изучению состояния углеводного обмена как у здоровых пробандов, так и у пациентов с различной патологией. В клинических и в фармакологических исследованиях сообщается о хорошем эффекте DFZ и меньших побочных явлениях его по сравнению с PN и бетаметазоном (BM). Прежде всего было установлено меньшее диабетогенное влияние и меньший остеопоротический эффект DFZ при эквивалентных дозировках [62,64]. Исследуя толерантность к глюкозе у 6 здоровых пробандов [64] после дачи PN, DFZ и BM, с последующим проведением орального теста толерантности к глюкозе (OGTT), авторы пришли к заключению, что после дачи эквивалентных воспалительных доз этих препаратов: PN ($15+15$ мг); DFZ ($18+18$ мг); BM ($1,5+1,5$ мг), PN и BM повышали уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в сыворотке, в то время как DFZ их не изменял. В работе [7] было изучено влияние DFZ и PN как у здоровых пробандов, так и у пробандов с отягощенной наследственностью по сахарному диабету II типа. Показано, что при проведении OGTT уровни глюкозы, инсулина, а также и остеокальцина редуцируются под влиянием PN сильнее, чем под влиянием DFZ, по сравнению с плацебо. Однако различия между самими стероидами оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). Необходимы дальнейшие исследования по подбору дозировок изучаемых стероидов.

DFZ применяли у пациентов с воспалительными заболеваниями, которые долгое время получали PN, а впоследствии в течение 6 месяцев — DFZ. Были получены следующие данные: пациенты худели и их толерантность к глюкозе улучшалась. Гликозилированный гемоглобин HbA1c оставался на протяжении 6 месяцев на том же уровне, но не ухудшался. Показано, что до замены на DFZ уровень HbA1c (ммоль HMF/моль Hb) составлял $35,5 \pm 0,6$, а через 1 месяц после замены — $33,1 \pm 1,0$. До замены на DFZ у 14 (54%) из 26 пациентов, у которых был проведен OGTT, за исключением известных диабетиков, пик уровней глюкозы в крови был выше 9 ммоль/л на

протяжении теста. Через 3 месяца лечения DFZ только 8 из этих пациентов имели высокие пиковые уровни глюкозы ($p=0,16$, не достоверно). Ни у одного пациента, получающего DFZ, не развилась нарушенная толерантность к глюкозе. Отмечено, что у 17 (65%) пациентов через 3 месяца применения DFZ показатели глюкозы на протяжении OGTT даже улучшились по сравнению с показателями на PN ($p<0,05$) [29]. Исследование [28], проведенное у больных с хроническими воспалительными нарушениями по изучению метаболизма глюкозы под влиянием DFZ и PN, также подтверждает эти данные.

Bruno et al. [14] обследовали 27 нуждающихся в стероидах пациентов с различными воспалительными заболеваниями. Проводился OGTT с 75 г глюкозы до и после 2-месячного приема DFZ или BM. Уровни глюкозы и инсулина плазмы были достоверно выше после приема BM на протяжении всего теста, в то время как DFZ повышал лишь тощачные показатели инсулина. Показано, что степень глюкозной intolerance и инсулиновой резистентности зависит от выбора стероида и его дозировки (доза DFZ составляла 30—50 мг в день, доза BM составляла 2—4 мг в день). Таким образом, длительное применение DFZ имело более мягкий эффект на метаболизм глюкозы по сравнению с BM. Механизмы, отвечающие за влияние стероидов, пока не до конца ясны, хотя могут иметь место эффекты на ферменты глюконеогенеза или пострецепторные эффекты инсулина.

Особый интерес у многих авторов вызывал вопрос о различиях влияния на углеводный обмен DFZ по сравнению с PN. Глюкокортикоиды, применяемые регулярно, так или иначе ведут к инсулинорезистентности, что в свою очередь формирует патологическую глюкозотолерантность [17]. Сравнительные исследования DFZ и PN [13,64] показали меньшее диабетогенное влияние DFZ по сравнению с PN. Это меньшее диабетогенное влияние DFZ при наличии у него эквивалентного антиинфламаторного эффекта имеет огромное значение для лечения больных диабетом, нуждающихся в стероидах. В этом отношении представляет большой интерес экспериментальная работа по использованию комбинированной терапии антиоксидантами и кортикостероидом [64]. Известно, что оксиген-свободные радикалы применялись в качестве медиаторов панкреатических островков поврежденной β -клетки при аутоиммунном инсулинозависимом сахарном диабете (IDDM). Исследование показало, что антиоксидант пробукол вызывает только небольшое снижение в проявлениях диабета у диабетических мышей (NOD), животной модели IDDM у человека. Однако комбинация пробукола с антиинфламаторным кортикостероидом DFZ порождает ранний синергический эффект, задерживает развитие диабета на 3 недели и поздний аддитивный эффект, снижая диабетические проявления с 68% (17 из 25 мышей) до 23% (6 из 26 мышей), $p<0,005$. Защита от диабета при комбинации пробукола и DFZ связана со значительным снижением инсулитов — инфильтрацией макрофагами (лимфоцитами) панкреатических островков и предотвращением потери

β -клеток. Таким образом, эта комбинация значительно снизила иммунноинфламаторную инфильтрацию клеток панкреатических островков (инсулитов) и значительно защитила от потери островковых инсулинпродуцирующих β -клеток. Защитные механизмы по данной проблеме остаются пока неизвестными.

Глюкокортикоиды используются на протяжении ряда лет при лечении многих клинических нарушений, большинство из которых характеризуются острыми и/или хроническими воспалениями или нарушениями в иммунной регуляции. Даже сегодня точные механизмы действия глюкокортикоидов при этих заболеваниях только частично изучены, но определено много потенциальных механизмов их действия. Различия между DFZ и другими глюкокортикоидами в отношении эффекта на кости и другие метаболизмы после их демонстрации на хороших примерах могут быть использованы в клинике [74]. Мы подробно останавливались на них в приведенных работах. Ключевая проблема состоит в объяснении причин, отличающих DFZ от других стероидов. Одним из наиболее вероятных объяснений может быть различный характер распределения их в ткани и/или в превращении в активные или неактивные метаболиты. Действительно, известно, что DFZ может быть превращен как в активные, так и в неактивные метаболиты и эти процессы могут протекать по-разному в различных тканях.

Различия между DFZ и другими глюкокортикостероидами можно было бы объяснить, если бы имелся более чем один глюкокортикоидный рецептор с различными структурными сходствами для индивидуального кортикостероида, однако пока нет доказательств этому. Могли бы также быть различия в тканеспецифических механизмах регуляции транскрипции кортикостероид-рецепторного гена (отвечающего за этот стероид гена), и эта область является потенциально важной для дальнейших исследований. Необходимо отметить, что также существуют различия между структурными аналогами разных классов кортикостероидов (например, эстрогены, аналоги витамина D, андрогены) в их воздействии на органы-мишени, для каждого из которых также существует только единственный тип внутриклеточного рецептора [74].

Таким образом DFZ как кортикостероид с новыми структурными чертами, обладая эквивалентным антиинфламаторным потенциалом по сравнению с другими препаратами этого класса, проявляет более благоприятный спектр эффектов на обмен кальция и метаболизм глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adinoff A.D., Mollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma // N. Engl. J. Med.— 1983.— Vol.309.— P.265—268.
2. Aicardi G., Milani S., Imbimbo B., Vignolo M., Di-Battista E., Gusmano R. Comparison of growth retarding effects induced by two different glucocorticoid in prepubertal sick children: an interim long-term analysis // Calcif. Tissue Int.— 1991.— Vol.48, № 4.— P.283—287.
3. American Medical Association. Adrenal Corticosteroids in Nonendocrine Diseases. Drug Evaluations.— Chicago, 1986.— P.1089—1104.

4. Ansell B.M. Juvenile rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathies // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 1992.— Vol.4, № 5.— P.706—712.
5. Avioli L.V. Potency ratio — a brief synopsis // *Br. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol.32, Suppl.2.— P.24—26.
6. Axelrod L. Glucocorticoid therapy // *Medicine.*— 1976.— Vol.55.— P.39—65.
7. Babadjanova G., Schulte H.M., Kjos-Potsch K., Reincke M., Allolio B. Is deflazacort less diabetogenic than prednisolone? // *Exp. Clin. Endocrinol.*— 1996.— Vol.104, Suppl.1.— P.144.
8. Babadjanova G., Allolio B., Vollmer M., Reincke M., Schulte H.M. Comparison of the pharmacodynamic effects of deflazacort and prednisolone in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1996.— Vol.51, № 1.— P.53—57.
9. Boyce B.F., Aufdemorte T.B., Garrett I.R., Yates A.J.R., Mundy G.R. Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice // *Endocrinology.*— 1989.— Vol.125.— P.1142.
10. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., Smith D.D., Mundy G.R. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors // *Nature.*— 1986.— Vol.319.— P.516.
11. Brown J.P., Malaval L., Chapuy M.C., Delmas P.D., Eduardo C., Meunier P.J. Serum bone Gla-protein: A specific marker of bone formation in post-menopausal osteoporosis // *Lancet.*— 1984.— Vol.1.— P.1091—1093.
12. Bruno A. // *Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy* / Ed. L. V. Avioli. Amsterdam: Excerpta Medica, 1986.— P.79.
13. Bruno A., Cavallo-Perin P., Cassader M., Pagano G. Deflazacort vs Prednisone. Effect on blood glucose control in insulin-treated diabetics // *Arch. Intern. Med.*— 1987.— Vol.147.— P.679—680.
14. Bruno A., Pagano G., Benzi L., Ciani G.Di., Spallone V., Calabrese G., Passeri A. Change in glucose metabolism after long-term treatment with deflazacort and bethamethasone // *J. Clin. Pharmacol.*— 1992.— Vol.43.— P.47—50.
15. Buniva G., Dubini A., Sassella D. Human bioassay of corticotrophin-suppressing // *Curr. Ther. Res.*— 1979.— Vol.26.— P.69—81.
16. Canalis E., Avioli L. Effects of deflazacort on aspects of bone formation in cultures of intact calvariae and osteoblast-enriched cells // *J. Bone Miner. Res.*— 1992.— Vol.7, № 9.— P.1085—1092.
17. Cann J.W., Fajans S.S. Symposium of diabetes influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man // *Metab. Clin. Exp.*— 1956.— Vol.5.— P.114—121.
18. Dambacher M.A., Olah A.J., Maurer M., Gampp R., Rueggsegger P. Pathogenesis prevention and therapy of steroid osteoporosis // *Z. Orthop.*— 1990.— Bd 128, № 3.— S.234—239.
19. David J., Loftus J., Hesp R., Ansell B.M., Reeve J., Woo R.M. Spinal and somatic growth in patients with juvenile chronic arthritis treated for up to 2 years with deflazacort // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1992.— Vol.10, № 6.— P.621—624.
20. Evans D.B., Bunning R.A.D., Russell R.G.G. The effects of human interleukin-1 b on cellular proliferation and the production of prostaglandin E2 plasminogen activator, osteocalcin and alkaline phosphatase by osteoblast — like cells derived from human // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1990.— Vol.166, № 1.— P.208—216.
21. Falcini F., Taccetti G., Trapani S., Tafi L., Volpi M. Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1991.— Vol.9, № 6.— P.37—40.
22. Ferrari A., Pasqualetti D., Del-Bianco P., Gandolfo G.M., Christolini A., Mazzacconi M.G. Prednisone versus deflazacort in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura: evaluation of clinical response and immunological modifications // *Haematologica.*— 1991.— Vol.76, № 4.— P.342—345.
23. Ferraris J.R., Day P.F., Gutwan R., Granillo E., Ramirez J., Ruiz S., Pascualini T. Effect of therapy with new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth-hormone secretion after renal transplantation // *J. Pediatr.*— 1992.— Vol.121, № 5.— Pt 1.— P.809—813.
24. Filippini P., Blass A. Deflazacort: a new glucocorticoid // *Drugs Today.*— 1987.— Vol.6.— P.329—334.
25. Gallagher J.C., Aaren J., Horsman A., Wilkinson R., Nordin B.E.C. Corticosteroid osteoporosis // *Clin. Endocrinol. Metab.*— 1973.— Vol.2.— P.355—368.
26. Gennari C., Imbimbo B., Montagnini M., Bernini M., Nardi P., Avioli L.V. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid activity in humans // *Calcif. Tissue Int.*— 1984.— Vol.36.— P.245—252.
27. Gowen M., Chapman K., Littlewood A., Hughes D.E., Evans D.B., Russell R.G.G. Production of tumour necrosis factor by human osteoblasts is modulated by other cytokines but not by osteotropic hormones // *Endocrinology.*— 1990.— Vol.126.— P.1250.
28. Gray R.E.S., Doherty S.M., Galloway J., Coulton L., de Broe M., Kanis J.A. A doubleblind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders // *Arthr. Rheum.*— 1991.— Vol.34.— P.287—296.
29. Gray R., Harrington C., Coulton L., Galloway J., de Broe M., Kanis J. Long-term treatment of chronic inflammatory disorders with deflazacort // *J. Orthopaed. Rheumatol.*— 1990.— Vol.3.— P.15—27.
30. Gundberg C.M., Grant F.D., Conlin P.R., Chen C.J., Brown E.M., Johnson P.J., Leboff M.S. Acute changes in serum osteocalcin during induced hypocalcemia in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol.72.— P.438—443.
31. Hahn T.J., Halstead L.R., Teitelbaum S.L., Hahn B.H. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration // *J. Clin. Invest.*— 1979.— Vol.64.— P.655—665.
32. Hahn B.H. et al. Immunosuppressive effects of deflazacort — a new glucocorticoid with bone-sparing and carbohydrate-sparing properties: comparison with prednisone // *J. Rheumatol.*— 1981.— Vol.8.— P.783—790.
33. Helfer E.L., Rose L.I. Corticosteroids and adrenal suppression // *Drugs.*— 1989.— Vol.38, № 5.— P.838—845.
34. Hench P.S., Kendall E.C., Hecumb C.H., Polley H.F. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound 6) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis; preliminary report // *Proc. Mayo Clin.*— 1948.— Vol.24.— P.181—197.
35. Hodsman A.B., Toogood J.H., Jennings B., Fraker L.J., Baskerville J.C. Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol.72, № 3.— P.530—540.
36. Joffe J., Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management // *Semin. Arthr. Rheum.*— 1991.— Vol.20, № 4.— P.256—272.
37. Jowsey J., Kelly P.J., Riggs B.L., Bianco A.J., Scholz D.A. Quantitative and microradiographic studies of normal and osteoporotic bone // *J. Bone Jt Surg.*— 1965.— Vol.47A.— P.785—806.
38. Kobberling J., Rotenberg J. Problems in evaluating dose equivalences of glucocorticoids // *Int. J. Clin. Pharmacol.*— 1992.— Vol.30.— P.434—436.
39. Kotowicz M.A., Halls S., Hunder G.G., Cedel L., Mann K.G., Riggs B.L. Relationship of glucocorticoid dosage to serum bone Gla-protein concentration in patients with rheumatologic disorders // *Arthr. Rheum.*— 1990.— Vol.33.— P.1487—1492.
40. Littlewood A.J., Aarden L.A., Evans D.B., Russell R.G.G., Gowen M. Human osteoblast-like cells do not respond to interleukin-6 // *J. Bone. Miner. Res.*— 1991.— Vol.6.— P.141.
41. Lo Cascio V., Francia G., Davi M.V., Olivieri M., Adami S., Cominacini L., Rossi L. Effect of deflazacort on growth hormone response to insulin tolerance test // *Horm. Metab. Res.*— 1992.— Vol.24, № 7.— P.333—335.
42. Loftus J., Allen R., Mesp J., David D.M., Reid D.J. Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisolone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effects of deflazacort // *Pediatrics.*— 1991.— Vol.88, № 3.— P.428—436.
43. Lund B., Egsmose C., Jorgensen S., Krogsgaard M.R. Establishment of the relative antiinflammatory potency of deflazacort and prednisone in polymyalgia rheumatica // *Calcif. Tissue Int.*— 1987.— Vol.41.— P.316—320.
44. Mackie E.J., Treschel U. Stimulation of bone formation *in vivo* by transforming growth factor- β : remodelling of women bone and lack of inhibition by indomethacin // *Bone.*— 1990.— Vol.11.— P.295.

45. Martin M.M., Gaboardi F., Podalsky S., Raiti S., Calcagno P.L. Intermitt steroid therapy. Ist effect on hypothalamic-pituitary-adrenal function and the response of plasma growth hormone and insulin to stimulation // *N. Engl. J. Med.*— 1968.— Vol.279.— P.273—278.
46. Martinelli E., Ferrari P., Ripamonti A., Tuan G., Perazzi A., Assandri A. Metabolism of deflazacort in the rat, dog and man // *Drug. Metab. Disp.*— 1979.— Vol.7.— P.335—339.
47. Mathur A., Kremer J.M. Immunopathology, muscu features and treatment of sarcoidosis // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 1993.— Vol.5, № 1.— P.90—94.
48. Mc Ewen B.S. Non-genomic and genimic effects of steroids on neutral activity // *Trends Pharmacol. Sci.*— 1991.— Vol.12.— P.141—147.
49. Meikle A.W., Clark D.M., Tyler F.H. Cushing syndrome from low doses of dexamethason // *J. Am. Med. Assoc.*— 1976.— Vol.235.— P.1592—1593.
50. Melby J.C. Systemic corticosteroid therapy: Pharmacologic and endocrinologic considerations // *Ann. Intern. Med.*— 1974.— Vol.81.— P.505—512.
51. Messina O.D., Barreira J.C., Zanchetta J.R., Maldonado-Cocco J.A., Bogado C.E., Sebastian O.N., Flores D., Riopedre A.M., Redondo G., Lazaro A. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*— 1992.— Vol.19, № 10.— P.1520—1526.
52. Montecucco C., Baldi F., Fortina A., Tomassini G., Caporali R., Cherie-Ligniere E.L., Fratino P. Serum osteocalcin (bone Gla-Protein) following corticosteroid therapy in postmenopausal women with rheumatoid athritis. Comparison of the effect of prednisone and deflazacort // *Clin. Rheumatol.*— 1988.— Vol.7, № 3.— P.366—371.
53. Montecucco C., Caporali R., Caprotti P., Caprotti M., Notario A. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids // *J. Rheumatol.*— 1992.— Vol.19, № 12.— P.1895—1900.
54. Mundy G.R. Lokal factors in bone remodelling // *Rec. Prog. Horm. Res.*— 1989.— Vol.45.— P.507—531.
55. Muruais C., Cordido F., Morales M.J., Casanueva F.T., Dieguez C. Corticosteroid-induced growth hormone secretion in normal and obese subjects // *Clin. Endocrinol.*— 1991.— Vol.35, № 6.— P.485—490.
56. Nelson A.M., Conn D.L. Series of pharmacology in practice. 9. Glucocorticoids in rheumatic disease // *Mayo Clin. Proc.*— 1980.— Vol.55.— P.758—769.
57. Nichols T., Nugent C.A., Tyler F.H. Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1965.— Vol.25.— P.343—349.
58. Nielsen H.K., Laubert P., Brixen K., Mosekilde L. Relation between diurnal variations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone and ionized calcium in normal individuals // *Acta Endocrinol.*— 1991.— Vol.124.— P.391—399.
59. Noda M., Camillere J.J. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factors-b // *Endocrinology* — 1989.— Vol.24.— P.2291.
60. Olefsky J.M. The insulin receptor: ist cell in insulin resistance of obesity and diabetes // *Diabetes.*— 1976.— Vol.25.— P.1091—1098.
61. Olgaard K., Strom T., Wowern N.V., Daugaard M., Egjford M., Lewin E., Brandi L. Bone mineral content during treatment with deflazacort versus prednisone in nephrotic patients // *Official Satellite Symposium to the 22-nd European Symposium on Calcified Tissues.*— Vienna, 1991.— P.10.
62. Olgaard K., Strom T., Wowern N.V., Daugaard M., Egjford M., Lewin E., Brandi L. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort // *Calcif. Tissue Int.*— 1992.— Vol.50.— P.490—497.
63. Olgaard K., Strom T., Wowern N.V., Daugaard M., Egjford M., Lewin E., Brandi L. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort // *Br. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol.32, Suppl.2.— P.15—23.
64. Pagano G., Bruno A., Cavallo-Perin P., Cesco L., Imbimbo B. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects // *Arch. Intern. Med.*— 1989.— Vol.149.— P.1098—1101.
65. Prummel M.F., Wiersinga W.M., Lips P., Sanders G.T., Sauerwein H.P. The coerse of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol.72.— P.328—336.
66. Rabinovitch A., Suarez W.L., Power R.F. Combination therapy with an antioxidant and a corticosteroid prevents autoimmune diabetes in NOD mice // *Life Sci.*— 1992.— Vol.51.— P.1937—1943.
67. Raisz L.G. Steroids and ostoporosis: an unsolved problem? // Klerekope M. et al. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism.*— Amsterdam: Mary Ann Liebert, 1989.— P.211—217.
68. Reid J.R. Steroid osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.*— 1989.— Vol.45.— P.63—67.
69. Reid D.M., Kennedy N.S.I., Smith M.A., Tothill P., Nuki G. Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment // *Br. Med. J.*— 1982.— Vol.285.— P.330—332.
70. Reifenstein E.C. The relationships of steroid hormones to the development of the management of osteoporosis in aging people // *Clin. Orthopaed. Relat. Res.*— 1957.— Vol.1.— P.206—253.
71. Rizzato G., Fraioli P. Natural and corticosteroid induced osteoporosis in sarcoidosis: prevention, treatment, follow up and reversibility (editorial) // *Sarcoidosis.*— 1990.— Vol.7, № 2.— P.89—92.
72. Russell R.G.G., Dieppe P. Osteoarthritis.— London: IBC, 1991.
73. Russell R.G.G. Cellular regulatory mechanisms that may underlie the effects of corticosteroids on bone // *Br. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol.32, № 2.— P.6—10.
74. Russell R.G.G., Krane S.M. Editorial // *Ibid.*— P.1—2.
75. Streck W.F., Lockwood D.M. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids // *Am. J. Med.*— 1979.— Vol.66.— P.910—914.
76. Trnavsky K. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in 1992 // *Cas. Lek. Cesk.*— 1992.— Vol.13, № 19.— P.588—592.
77. Vignolo M., Milani S., Imbimbo B., Naselli A., Di-Batista E., Piaggio G. Statural growth and skeletal maturation in rheumatic prepubertal children treated with a third generation glucocorticoid (deflazacort) versus prednisone. An interim study // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 1991.— Vol.9, № 6.— P.41—45.
78. Vollmer M., Babadjanova G., Monig H., Reincke M., Karl M., Allolio B., Schulte H.M. Pharmacodynamic effects of deflazacort versus prednisolone in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol.24, Suppl.2.— P.52.
79. Wajchenberg B.L., Cesar F.P., Okada H., Torres J., Lerario A.C., Borghi V.C., Malerbo D.A.C., Filho A.G., Liberman B., Gianella D. Glucocorticoids, glucose metabolism and hypothalamic-pituitary-adrenal axic // *Glucocorticoid Effects and Their Biological Cosequences* / Eds L.V.Avioli, C.Gennari, B.Imbimbo.— New York: Plenum Press, 1984.— P.25—44.
80. Wozney J.M. Bone morphogenetic proteins // *Prog. Growth Factor Res.*— 1989.— Vol.1.— P.267.
81. Zwaldo-Klarwasser G., Bent S., Haubeck H.D., Sorg S., Schmutzler W. Glucocorticoid-induced appearance of macrophage sub-type RM 3/1 + in peripheral blood of man // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*— 1990.— Vol.91.— P.175—180.

Поступила 16.10.97.