

ЛОГІКА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

Е. М. Ходош*^{1,2,A,C,D,F}, П. В. Нартов^{1,C,E}, О. К. Яковенко^{3,4,E}, І. М. Асоян^{1,B}, В. В. Сирота^{1,2,B}

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

²КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР, Харків Україна,

³КП «Волинська обласна клінічна лікарня» ВОР, Луцьк, Україна,

⁴Волинський національний університет ім. Лесі Українки, Луцьк, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія*. 2023. № 1. С. 63–71

Cited: *Asthma and allergy*. 2023; 1, P. 63–71

Резюме. Глюкокортикоїди, як і раніше, залишаються основними препаратами в терапевтичній стратегії запальних захворювань, незважаючи на те, що в останні роки з'явилися таргетні синтетичні молекули, які є найчастіше призначуваними ліками у світі через їх потужні імуномодулюючі властивості. У роботі представлені основні характеристики глюкокортикоїдів, їх механізм дії, адекватне дозування та вплив на імунну систему, враховуючи той факт, що вони знижують активацію, проліферацію, диференціювання та виживання запальних клітин. У цьому аспекті велике значення мають показання до призначення, доза, тривалість її застосування, режими зниження дози, а також побічні ефекти та методи терапевтичного моніторингу глюкокортикоїдів.

Ключові слова: глюкокортикоїди, рецептори, геномні та негеномні ефекти, дозування, шляхи та частота введення, пульс-терапія.

У середині минулого століття Едвард Келвін Кендалл (США) та Тадеуш Рейхштейн (Швейцарія) незалежно один від одного виділили кортикостероїди, названі на честь кори надниркових залоз, з якої вони були синтезовані. Едвард Кендалл виділив чотири стероїдні сполуки в 1946 році і назвав їх А, В, Е і F. У тому ж році L. Sarett з жовчі синтезував 17-гідрокси-11-дегідрокортикостерон, названий субстанцією Е, відомий в даний час як кортизон [6]. В 1948 році, завідувач ревматологічного відділення клініки Меїо (США) Філіп Хенч зробив першу внутрішньом'язову ін'єкцію субстанції Е 29-річній жінці з ревматоїдним артритом, прикутою до інвалідного візка. Після двох доз хвора змогла пересуватися. У 1950 р. Е.С. Kendall, Т. Reichsten, P.S. Hench були удостоєні Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття та використання цієї сполуки, яка стала повсюдною [1, 2]. Минуло 93 роки, але ми все ще вчимося розуміти і поводитися з цими потужними та незамінними, але водночас небезпечними терапевтичними препаратами — глюкокортикоїдами (ГК).

Тепер це вже лише історія, але історія, яка безпосередньо розкрила сьогодинське розуміння ГК-терапії, пов'язаної з протизапальним, імуносупресивним, протиалергічним та іншими ефектами, механізмом дії яких є два різні напрямки: геномний та негеномний [7].

Немає жодного сумніву, що геномні ефекти реалізуються в дозах 2,5 мг у преднізолонівому еквіваленті за допомогою зв'язування з внутрішньоклітинними цито-

зольними рецепторами (GR), а терапевтична дія розвивається не раніше ніж через 30 хв після утворення гормоно-рецепторного комплексу. За фармакокінетичною суттю після проходження клітинної мембрани ГК зв'язуються з cGR, який зазнає конфігураційних змін, вивільняючи пов'язаний мультибілковий комплекс для переміщення в ядро, де відбуваються дві різні дії. З одного боку, комплекс ГК-cGR пригнічує активність факторів транскрипції, таких як білок-активатор 1 (AP-1) та енхансер легкого ланцюга ядерного фактора каппа-активованих В-клітин (NF-κB). Результатом цієї так званої трансрепресії є зниження синтезу прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін ІЛ-6 і TNFα [8, 9]. Крім того, комплекс ГК-cGR зв'язується безпосередньо з певними послідовностями ДНК, званими елементами, що реагують на ГК, активуючи транскрипцію специфічних генів, тобто трансактивацію [10].

Вважалося, що більшість імунорегуляторних процесів ГК опосередкована трансрепресією, тоді як небажані метаболічні ефекти є наслідком трансактивації. Тепер зрозуміло, що це спрощене пояснення. Наприклад, ІЛ-10, що пригнічує прозапальні цитокіни, індукується трансактивацією, а деякі побічні ефекти можуть бути пов'язані з трансрепресією [11]. У будь-якому випадку, трансрепресія та трансактивація тісно пов'язані між собою, тому незалежно від того, чи задіяний якийсь із цих двох механізмів, пов'язана з ГК токсичність збільшується паралельно з протизапальною активністю у міру того, як геномний шлях стає активнішим.

Спочатку розумілося і те, що геномні механізми опосередковують більшість фармакологічних дій ГК, проте

було доведено, що негеномний шлях відіграє більш важливу імунорегуляторну роль [7], працюючи через три різні механізми: опосередкованих cGR, мембранопов'язаним ГК-рецептором та мембранами. У першому випадку комплекс ГК за допомогою незалежного від трансскрипції механізму безпосередньо блокує активацію фосфоліпази A2, тим самим зупиняючи вивільнення арахідонової кислоти. На рівні клітинної мембрани mGR може бути швидко активований ГК, що призводить до передачі сигналу в клітину через кіназу мітогенактивованої протеїнкінази р38 зі зниженням активності лімфоцитів. Неспецифічні взаємодії з клітинними мембранами імунних клітин призводять до зменшення трансмембранного циклу кальцію та натрію та інгібування продукції аденозинтрифосфату (АТФ) з подальшим зниженням активності. Кінцевим результатом є швидка та потужна протизапальна дія, вільна від геномноопосередкованої токсичності. Крім того, активація mGR також може змінювати експресію генів, тим самим готуючи імунні клітини до майбутніх геномних ефектів [9].

Слід враховувати і те, що на клінічні результати ГК впливає ряд умов, у тому числі швидкість всмоктування та спорідненість конкретного ГК з відповідним рецептором. У той же час, основною детермінантою балансу між протизапальним та небажаним ефектами є диференціальна активація геномних та негеномних шляхів, яка залежить від дози [3].

Негеномні ефекти розвиваються протягом перших секунд та хвилин після введення ГК у високих дозах. Виділяють чотири основні групи негеномних ефектів: 1) стабілізація клітинних мембран та мембран органел, зниження проникності капілярного ендотелію, захист клітин від цитотоксичної дії; 2) пригнічення активності фагоцитуючих мононуклеарів; 3) пригнічення міграції лейкоцитів у вогнище запалення; 4) зниження функціональної активності ендотеліоцитів, моноцитів, макрофагів, нейтрофільних гранулоцитів та фібробластів [4].

Немає жодного сумніву, що для оптимізації терапевтичного підходу потрібна точна назва ГК-препарату, природний він або синтетичний, його дозування, шляхи введення та тривалість призначення, що часто пов'язано з великою лікарською невизначеністю. Тобто клінічна доля ГК не позбавила їх від лікарського непорозуміння, а саме: в якій дозі і на якому етапі захворювання вони повинні бути призначені. Щоправда, не виключена кумуляція (передозування) ГК в залежності від призначеної дози та тривалості прийому.

Як показав подальший розвиток подій, ГК з часу свого біосинтезу клінічно розцвіли, але життєвий шлях їх став далеко небездоганим, оскільки застосування даних сполук часто переходило межу терапевтичних можливостей. Цей шлях проб і помилок, зазвичай, пов'язується з незнанням фармакокінетики і фармакодинаміки ГК-препаратів, природні вони або синтетичні, галогеновмісні

або негалогеновмісні, фтор- або нефторовмісні, що таке геномний або негеномний механізм дії, як часто і як тривало їх застосовувати. Більш того, кожен препарат ГК-класу має різну активність і вираженість терапевтичного ефекту [5].

Геномні та негеномні ефекти ГК. Геномні їх ефекти опосередковані зв'язками з цитозольними рецепторами, які змінюють експресію специфічних генів. Специфічні негеномні ефекти виявляються протягом кількох хвилин і опосередковані стероїдселективними мембранними рецепторами. Неспецифічні негеномні ефекти виявляються протягом наступних секунд, але тільки при високих дозах ГК та, мабуть, виникають прямі наслідки у біологічних мембранах [12-14]. Зазначимо, що клінічна та терапевтична точність швидких ефектів ГК на сьогодні до кінця не з'ясована, хоча поточні результати фундаментальних досліджень були переконливими. І що стало відомим, так це те, що ефективність ГК, як правило, відповідає еквівалентній дозі, що наведено в таблиці 1.

Т а б л и ц я 1. Глюкокортикоїдні взаємодії дози-механізму-початку дії

Преднізолонний еквівалент (моль/л)	Механізм	Початок дії
Модуль 1 $>10^{12}$	Геномний ефект	Після 30 хв
Модуль 2 $> 10^9$	Додатковий негеномний медіатор-опосередкований ефект	Від секунд до 1-2 хв
Модуль 3 $> 10^4$	Додатковий негеномний фізіко-хімічний ефект	В межах секунд

Як видно з даних таблиці 1, в її лівій частині показані відомі кількості ГК для отримання класичних геномних ефектів. Ці значення оцінюються в очікуванні передбачуваних результатів, хоча експериментальні дані їхньої стійкості виявилися слабкими. Проте ці відносини можна використовувати у повсякденній клінічній роботі з урахуванням різних терапевтичних точок зору, але не їхнього догматичного застосування. Тому пропонуємо, щоб ці значення доз враховувалися доти, доки не з'являться більш точні їх обґрунтування. Різні дози ГК повинні бути прирівняні, тобто еквівалентні преднізону. Інші характеристики для вираження дози різних ГК рекомендуються в мг преднізолону, так як преднізолон так само активний, як і преднізон. Прирівнювання до еквівалентності преднізону рекомендується з історичних причин, оскільки преднізон став першим синтетичним та фармакологічно значущим ГК-препаратом, який був введений у клінічну медицину. Однак не слід забувати, що в деяких випадках ГК є проліками, наприклад, преднізон, який в організмі швидко перетворюється на преднізолон [15].

Відносна здатність різних ГК викликати геномні та неспецифічні негеномні ефекти загальновідома. Дані про класичні (геномні) ефекти були пов'язані з роботою

А. Г. Гілмана [9] і належать кортизолу. Дані про неспецифічні негеномні ефекти преднізолону були отримані Schmid et al. [16]. Для преднізолону було встановлено значення величини — 4, а значення для інших ГК були відповідним чином масштабовані, щоб можна було провести пряме порівняння з класичними патернами. Звертаємо увагу на те, що неспецифічні негеномні ефекти є особливо актуальними при більш високих дозах ГК.

Діапазон дозозалежної активації геномних та негеномних шляхів має клінічне значення. Низькі дози (до 7,5 мг/день) мають низьку протизапальну активність, але також і низьку частоту побічних ефектів. Як ефективність, так і токсичність неухильно зростають доти, поки дози преднізолону не перевищать 30 мг/добу. Після цього моменту, коли геномний шлях повністю насичений, токсичність близька до максимальної, як і геномозалежні протизапальні ефекти. Тим не менш, все ще залишається місце для додаткових терапевтичних ефектів з активацією негеномних механізмів при дозах преднізолону більше 100 мг/добу, що цікаво, без значного збільшення токсичності. Таким чином, коли дози від 250 до 500 мг/день вводяться протягом короткого періоду часу (пульс-терапія, зазвичай триває 3-5 днів), то досягається дуже швидка і сильна імунomodуюча дія з додатковою перевагою праймування мононуклеарних клітин для геномних ефектів наступних доз, що більш детально наведено в таблиці 2 [17].

Таблиця 2. Протизапальна активність та токсичність різних доз преднізолону залежно від активації геномного та негеномного механізмів

Доза	Дія	Токсичність
До 7,5 мг/день	+	+
7,5–30 мг/день	++	++
30–100 мг/день	+++	+++
≥100 мг/день*	++++	–/+
≥250 мг/день*	+++++	+

Додаткові клінічний досвід може бути отриманий з оцінки молекулярної основи ГК-ефектів: по-перше, за винятком тих пацієнтів, які значно виходять за межі звичайної маси тіла у бік її збільшення, доза преднізолону, що індивідуально розраховується, на кг (широко рекомендована) не є необхідною. По-друге, пульс-терапія у дозі понад 500 мг не дає додаткових переваг. Нарешті, дексаметазон і метилпреднізолон мають у п'ять і три рази більшу ефективність, ніж преднізон/преднізолон, відповідно, для того, щоб задіяти негеномні механізми [18], що робить їх кращими препаратами для пульс-терапії.

Слід зазначити, що використання еквівалентних доз допустиме лише в тому випадку, якщо призначаються дози менше ніж 100 мг преднізолону. При вищих дозах у грі беруть участь негеномні ефекти. Це важливо, тому що відносна ефективність різних ГК, що викликають ці неге-

номні ефекти, повністю залежать від класичних геномних ефектів [19]. В таблиці 3 наведені дані, які виправдані для емпіричного використання ГК в терапії системних захворювань сполучної тканини.

Таблиця 3. Фармакокінетичні характеристики основних глюкокортикоїдних препаратів

Препарати	Еквівалентна доза ГК	Відносна активність	Зв'язування з білками плазми	Період напів-виведення у плазмі (гоа)	Біологічний період напіввиведення (гоа)
Короткої дії					
Кортизон	25	0,8	Ні	0,5	8–12
Кортизол	20	1	Так	1,5–2	8–12
Проміжної дії					
Метилпреднізолон	4	5	Ні	>3,5	18–36
Преднізолон	5	4	Так	2,1–3,5	18–36
Преднізолон	5	4	Так	3,4–3,8	18–36
Триамцинолон	4	5	Так	2–5	18–36
Довго діючий					
Дексаметазон	0,75	20–30	Так	3–4,5	36–54
Бетаметазон	0,6	20–30	Так	3–5	36–54

При проведенні пульс-терапії пацієнтів з імунопо-середкованими захворюваннями перед преднізолоном певну перевагу має метилпреднізолон. Ці два препарати мають схожу геномну активність, але неспецифічний негеномний ефект метилпреднізолону більш ніж утричі сильніший. Це може пояснити клініко-емпіричну перевагу метилпреднізолону. Іншим викликом є дуже низька негеномна активність бетаметазону, що може бути однією з причин, через яку цей препарат рідко використовується системно, хоча він має таку ж геномну активність, що і дексаметазон. Таким чином, ефективність використання різних ГК чітко визначає їхнє клінічне значення, але однією з основних причин цього може бути їх негеномна активність. Слід зазначити, що в окремих пацієнтів рекомендується застосовувати дозу препарату замість розрахунку преднізолонової еквівалентності.

Дозування ГК. Доза ГК визначає чинність клінічного ефекту. Це пов'язано з насиченням ГК-рецепторів (чим більше рецепторів зайнято, тим сильніший ефект) і, можливо, з виділенням додаткових негеномних ефектів при більш високих дозах. Поточний погляд на дозозалежність геномних та негеномних ефектів дають аргументи в оптимізації дозувань препаратів ГК. У таблиці 4 узагальнено існуючі знання розвитку геномних і негеномних ефектів ГК з погляду залежності доза-реакції на прикладі пацієнтів з ревматологічною патологією. Це стало підставою для нашого дослідження з опису дозувань ГК, проте запропоновані обґрунтування дозувань ГК можуть бути прийняті до уваги не у всіх випадках. Слід підкреслити, що ні для геномних, ні для негеномних ефектів немає доведених положень про взаємозв'язок між дозуванням,

Таблиця 4. Взаємозв'язки між клінічним дозуванням та клітинною дією ГК

Термінологія	Клінічне застосування	Геномні дії (насичення рецепторів)	Негеномні дії	
			Неспецифічний	cGCR-опосередкований
Мала доза ($\leq 7,5$ мг/день)	Підтримуюча терапія багатьох ревматичних хвороб	+ (<50%)	-	?
Середня доза ($\geq 7,5$ до 30 мг/день)	Початкове лікування первинно-хронічного ревматичного захворювання	++ (від 50 до <100%)	(+)	(+)
Висока доза (>30 до 100 мг/день)	Початкове лікування підгострих ревматичних хвороб	++(+) (майже 100%)	+	+
Дуже висока доза (>100 мг/день)	Початкове лікування гострого та/або потенційно загрозливого для життя загострення ревматичних хвороб	+++ (майже 100%)	++	+(+2)
Імпульсна терапія (≥ 250 мг протягом 1 або декількох днів)	При особливо тяжких або потенційно небезпечних для життя формах ревматичного захворювання	+++ (100%)	+++	+(+?)

концентрацією, клітинними та біологічними ефектами [4]. У той же час, використовується доза та схеми лікування є результатом, який може бути оптимізований в даний час в лікувальних установах шляхом фундаментальних досліджень на основі клінічної практики.

Шляхи введення ГК. Перед початком терапії ГК слід визначитися з шляхом їх введення. Він може бути пероральним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньосуглобовим, місцевим (топічним) тощо. Але при цьому можна розглядати внутрішньосуглобове застосування як особливу форму місцевої терапії, коли при збільшенні дози досягаються локальні цілі, які включають найбільш важливі геномні ефекти, а також вплив негеномних ефектів. При виборі діапазону застосування, тобто шляхів введення ГК у конкретній клінічній ситуації, може існувати дилема: призначити ГК для місцевого застосування або для системного. Так, відомо, що внутрішньосуглобові ін'єкції ГК надзвичайно ефективні для досягнення оптимального терапевтичного результату.

Важливим методом лікування пацієнтів з респіраторною патологією є інгаляційне та інтраназального введення ГК. Перша публікація про успішне застосування топічних ГК датована 1971 роком і була присвячена застосуванню беклометазону дипропіонату при алергічному риніті, а в 1972 цей препарат був успішно застосований для лікування бронхіальної астми. У порівнянні з системними інгаляційні кортикостероїди (ІКС) мають високу спорідненість до рецепторів дихальних шляхів, виражену місцеву протизапальну активність, нижчі (~ у 100 разів) терапевтичні дози, меншу біодоступність та застосовуються у знижених дозах. Ці особливості визначають їхню високу ефективність за мінімальної системної активності. На сьогодні в клінічній практиці використовуються наступні ІКС: беклометазону дипропіонат (БДП), будесонід (БУД), флунізолід (ФЛУ), циклесонід, флютиказону пропіонат (ФП), мометазону фураат (МФ) та триамцинолону ацетонід (ТАА). Протизапальна активність ІКС багато в чому визначається їх спорідненістю до внутрішньоклітинних рецепторів та тривалістю зв'язування з ними. За протизапальним потенціалом ІКС можна роз-

поділити так: ФП = БУД > БДП > ТАА = ФЛУ. Топічна активність МФ продовжує вивчатися. Системна активність ІКС обумовлена їх фракцією, що надходить у кровотік. Вона складається з кількості, що осідає в ротовій порожнині, проковтується і всмоктується в кишечнику, а також з тієї частини, яка всмоктується з легенів. Еквівалентність різних топічних ГК визначається їхньою місцевою протизапальною активністю. Запропоновано і градацію їх доз на низькі, середні та високі.

Тривалість лікування ГК. Вона визначається у днях, тижнях, місяцях або навіть епізодах, що зобов'язує припустити ступінь вираженості глюкокортикоїдного та побічного ефектів. При необхідності тривалого введення великих доз після усунення гострих проявів захворювання може бути застосована схема, що пропонує альтернативне (наприклад, через день) введення препарату. При її використанні більша кількість препарату (наприклад, 100 мг преднізолону) дає мінімум негативного ефекту, оскільки між прийомами зберігається період для відновлення порушених ендокринних функцій, вироблення ендогенного кортизолу та ін. Перехід на альтернативну схему лікування ГК можливий тільки після встановлення контролю над захворюванням. Є схема:

для дози вище 30 мг/день — зменшення дози на 10 мг кожні 2-5 днів;

від 30 до 15 мг/день — зменшення дози до 5 мг кожен тиждень;

від 15 до 10 мг/день — зменшення на 2,5 мг кожні 1-2 тижні;

від 6 до 10 мг/день — зменшення на 1 мг кожні 2-4 тижні;

менше 6 мг/день до повного скасування — не більше 1/2 таблетки 1 раз на 1,5-2 місяці.

При виборі препарату для використання у великих дозах перевагу надають препаратам короткої дії з мінімальним мінералокортикоїдним ефектом (медрол). По можливості ліки призначають як одноразову ранкову дозу. Повідомлялося, що внутрішньовенне введення 1 г метилпреднізолону протягом 30-60 хвилин із місячним інтервалом дало позитивний ефект у кількох випадках ревматоїдного артриту. Однак показання для такої схеми не встановлені.

З точки зору оптимізації дозування та тривалості застосування необхідно розуміти періоди напіввиведення ГК. Найшвидше виводяться з організму кортизон та кортизол. До препаратів середньої тривалості дії відносять преднізолон, метилпреднізолон та тріамцинолон, до довготривалих — дексаметазон та бетаметазон. Не рекомендується призначати ГК з тривалим періодом напіввиведення для тривалого прийому, щоб уникнути пригнічення вироблення власних ГК. Тому дексаметазон та бетаметазон використовуються в основному для стартової та інтенсивної терапії. Якщо необхідна тривала терапія, перевага надається преднізолону та метилпреднізолону, які характеризуються оптимальним балансом протизапального ефекту та побічних дій.

Час прийому. В який час доби вводиться природний ГК? Це питання має особливе значення на тлі циркадного ритму продукції ендогенного кортизолу, який може змінюватися і з урахуванням добової мінливості симптомів, наприклад, ранкової скутості при ревматоїдному артриті. Незважаючи на те, що дослідження в галузі хронобіології все ще обмежені, деякі дані свідчать про те, що нинішні уявлення про терміни введення ГК необхідно встановити за допомогою досліджень як з точки зору ефективності, так і безпеки.

Частота введення. Як часто вводять ГК: один раз на день або обов'язкова кратність введення? При терапії ГК використовують багато різних схем їх призначення. У випадках необхідності постійно підтримувати підвищений рівень ГК для пригнічення виділення адренокортикотропного гормону використовують або парентеральне введення препарату, що повільно абсорбується (дексаметазон, бетаметазон), або часте введення невеликих доз. Протилежна ситуація виникає при необхідності застосування ГК для лікування запальних та алергічних захворювань. При однаковій сумарній кількості препарату введення порівняно високих доз у декілька прийомів може виявитися більш ефективним, ніж багаторазове введення маленьких доз або парентеральне введення великої дози, що повільно абсорбується.

Тяжкий перебіг аутоімунних захворювань, що залучають життєво важливі органи, потребує інтенсивної терапії. У цих випадках недостатня доза така ж небезпечна, як і передозування ГК. Для мінімізації формування імунних комплексів, викиду лейкоцитів та макрофагів можна розпочинати терапію із введення 1 мг/кг на день преднізолону у декілька прийомів. Такий режим проводять доти, доки зберігаються важкі прояви захворювання. Потім дозу можна поступово знижувати.

У свою чергу при тривалому лікуванні, враховуючи циркадний фізіологічний ритм виділення ГК, не рекомендується ділити добову дозу ГК на 3-4 частини і приймати через рівні проміжки часу, тому що при цьому зростає ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. У зв'язку з цим прийом ГК у ранкові години

знижує небезпеку пригнічення вказаної системи та розвитку остеопорозу, оскільки вранці дана система найменш чутлива до супресивної дії екзогенних ГК. У більшості випадків ці препарати слід приймати у вигляді однієї ранкової дози, що особливо стосується засобів тривалої дії. Другим варіантом є прийом більшої частини препарату (2/3-3/4) вранці і меншої частини, що залишилася, близько полудня.

Слід звернути увагу на те, що кожен період лікування ГК («схема лікування») повинен бути чітко описаний у зрозумілих поняттях, а «зниження» частоти прийому є необхідною процедурою або для наближення до підтримуючої дози, або для повернення до початкової (більш високої) дози ГК. Ця клініко-терапевтична проблема має виключно важливе значення, оскільки при виборі режиму прийому ГК лікарі повинні брати до уваги тяжкість (стадію, ступінь) захворювання, кількість препарату, необхідну для отримання терапевтичного ефекту, його добову дозу та передбачувану тривалість терапії. При деяких захворюваннях кількість препарату, що необхідна для підтримки позитивного терапевтичного результату, нижча за ту, яка потрібна для отримання початкового ефекту. Мінімальну підтримуючу дозу можна визначити поступовим зниженням до посилення ознак або симптомів захворювання.

Як відомо, синтетичні ГК активніші, ніж природні, тому діють у менших дозах. При подібній спрямованості дії синтетичні ГК характеризуються різним співвідношенням глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних властивостей, тому відповідно, відрізняється і вираженість їх протизапальної дії, і профілі побічних ефектів [20]. Виходячи з цих відмінностей складено таблиці відносної ефективності та еквівалентних доз ГК, де 5 мг преднізолону відповідають 4 мг метилпреднізолону, 0,75 мг дексаметазону або бетаметазону. Мінералокортикоїдна активність, тобто здатність затримувати натрій, викликати набряки, підвищення артеріального тиску, практично відсутня у метилпреднізолону, дексаметазону та бетаметазону, але незначно виражена у преднізолону, а найвища — у кортизону та гідрокортизону. У зв'язку з цим кортизон і гідрокортизон, з яких розпочинався терапевтичний триумф ГК, нині застосовуються для лікування захворювань із гіпофункцією надниркових залоз, а не з протизапальною метою.

Сумарна доза. Багато наслідків лікування ГК є результатом їх кумулятивної дії на тканини (наприклад, розвиток остеоонекрозу, остеопорозу та ін.). Тому й пропонується описувати кумулятивну дозу ГК як результат тривалої терапії ними. В даний час розрахунки кумулятивних доз почали використовувати досить часто. Так, нами пропонується режим терапії ГК розраховувати за такою формулою: X мг преднізолону перорально один раз на день (о 8:00 год ранку) протягом двох тижнів, потім доза зменшується до У мг преднізолону на день, а

надалі слід описувати кожен крок зменшення в мг, відзначаючи тривалість прийому, досягнувши нуля, наприклад, через рік (загальна тривалість), вказуючи сумарну дозу = Z мг преднізолону.

Визначення доз ГК. Термінологічно дози ГК класифікуються як низька — $\leq 7,5$ мг преднізолону на добу; середня — $> 7,5$ мг, але менше 30 мг на добу; висока — > 30 мг, але ≤ 100 мг преднізолону на добу і дуже висока — > 100 мг преднізолону на добу, а також пульс-терапія — ≥ 250 мг преднізолону на добу протягом одного або декількох днів [21].

Як згадувалося вище, ГК викликають геномні та негеномні ефекти. Для геномних ефектів рівень насичення цитозольних рецепторів змінюється як прямий модулятор інтенсивності терапевтичного ефекту. На жаль, немає точних методик, що описують взаємозв'язок між введеною дозою ГК та блокуванням рецепторів. Крім того, необхідно взяти до уваги широку індивідуальну відмінність у концентраціях плазми крові при застосуванні однієї і тієї ж разової (пероральної) дози ГК. Однак на основі залежності постійного зв'язування було встановлено, що пероральні дози 7,5 мг та 15 мг преднізолону призводять до насичення рецепторів препаратом на 42 % та 63 % через вісім годин після введення. Згідно з цим розрахунком, більш високі дози (наприклад, 100 мг або більше) споживаються для майже повного насичення рецепторів [22]. Такі дозування разом з можливими ускладненнями терапії обумовлені тим фактом, що клініцисти у своїй повсякденній практиці індивідуально визначають дози ГК, вибір яких суто емпіричний, але чітко згрупований навколо 7,5, 30 і 100 мг в еквіваленті преднізолону в добу.

Низька доза. Лікування низькими дозами ГК розглядається як лікування преднізолоном або його еквівалентом $\leq 7,5$ мг на день, тому що ця доза насичує менше 50 % рецепторів. Цей діапазон доз часто використовується для підтримуючої терапії багатьох ревматологічних та інших захворювань, що потребують призначення ГК. При такій дозі очікується невелика кількість побічних ефектів (таких, наприклад, як остеопороз). Визнання того, що відносний гіпокортицизм спостерігається при ГК-терапії хронічних запальних захворювань (наприклад, ревматоїдний артрит, ревматична поліміалгія), це змушує деяких дослідників призначати низькі дози ГК як замісну терапію при зниженій функції надниркових залоз. Дози від 7,5 до 30 мг преднізолону ефективні, якщо вони призначаються на початку різних захворювань. Однак, у цьому плані є «природний бар'єр», оскільки вузькі фахівці не починають лікувати більшість пацієнтів з саркоїдозом, неускладненим ревматоїдним артритом, ревматичною поліміалгією з таких доз, а призначають їм дози вище 30 мг на добу в еквіваленті на преднізолон.

Середня доза. Доза $> 7,5$ мг, але ≤ 30 мг преднізолону на добу вважається середньою, тому що концентрація

препарату призводить до значно більшого зв'язування з рецепторами в межах від 50 %, але нижче 100 % їх кількості.

Високі дози. Високою вважається доза ГК від > 30 мг до ≤ 100 мг в еквіваленті преднізолону на добу. Це пов'язано з тим, що дані дозування препаратів ГК максимально зв'язуються з рецепторами, тобто призводять до майже повного їх насичення приблизно при 100 мг/день, тоді як 100 % геномних ефектів ГК можуть проявлятися при дозі 10 мг/добу. Як визначено вище, зазвичай і успішно ці дозування застосовують як початковий період лікування підгострих ревматичних захворювань, таких як безпечні для життя загострення або вісцеральні ускладнення ревматоїдного артриту або інші ураження сполучної тканини. Ці дози не можна призначати для тривалої терапії через побічні ефекти ГК.

Дуже висока доза. Добову дозу > 100 мг в еквіваленті на преднізолон слід рахувати як дуже високу, тому що при прийомі вище 100 мг ГК відбувається практично 100 % зв'язок (насичення) його з цитозольними рецепторами. Таким чином, збільшення дози може впливати на фармакодинаміку (наприклад, збільшення кількості рецепторів та їхнє подальше насичення), прискорений синтез рецепторів, але також може додаватися додатковий терапевтичний ефект за рахунок інших ефектів. Це передбачає, що додаткова терапевтична користь дуже високої дози може бути отримана за рахунок якісних негеномних ефектів. Ці ефекти або опосередковуються мембранозв'язуючими рецепторами, або ініціюються фізико-хімічними взаємодіями з клітинними мембранами [23]. Поки неясно, чи мають вони значне терапевтичне значення, але експериментальні дані свідчать, що ці ефекти проявляються дедалі більше при дозах 100 мг/день.

Пульс-терапія. Вона розглядається як специфічне терапевтичне дозування, яке стосується введення ≥ 250 мг ГК в еквіваленті преднізолону на день (зазвичай внутрішньовенно) протягом одного або декількох (зазвичай ≤ 5) днів. При такому виді ГК-терапії, безумовно, використовуються дуже високі дози ГК, але на короткий час. Автори даної публікації мають власні аргументи на підтримку цього положення. По-перше, у звичайній клінічній практиці дози 250 мг/добу та вище використовуються лише в рамках пульс-терапії. Таким чином, ці концентрації вводяться виключно за кілька днів, але потім відразу ж і повністю елімінуються. Другий аргумент полягає в тому, що збільшення доз корелює з негеномними можливостями ГК. Цілком природно, що це призводить до бажаних клінічних результатів. Часте використання та пульс-терапія ГК зазвичай ефективні при загостреннях імуніопосередкованих захворювань.

Додаткові дози ГК, що інгібують надлишкові імунні процеси, безумовно, роблять внесок у досягнення терапевтичного результату, допомагаючи усувати прояви загострень відповідної патології. Часті призначення або пульс-

терапія ГК обґрунтовані при саркоїдозі, деяких ідіопатичних інтерстиціальних захворюваннях легень, системному червоному вовчаку, системному васкуліті, поліміозиті та ревматоїдному артриті, оскільки їх перебіг характеризується частими загостреннями. Неопосередковані ефекти, викликані дуже високими дозами ГК, можуть бути пов'язані з геномним ефектом, що в свою чергу пов'язаний із цитозольними ГК-рецепторами. Пульс-терапія застосовується у випадках тяжких загострень, коли можна збільшити період введення метилпреднізолону до 7 днів. Така тактика може призвести до частого регресу клінічної симптоматики при відносно низькій частоті побічних ефектів. Негеномні механізми дії ГК також пояснюють позитивний терапевтичний ефект пульс-терапії й при неревматичних захворюваннях. До них відносяться травми хребта, імунна тромбоцитопенія, ювенільний дерматомиозит, ювенільний хронічний артрит, неврит зорового нерва, гломерулонефрит, що швидко прогресує, вульгарна пухирчатка тощо. Негеномні ефекти мають свої характеристики, такі як дуже рання клінічна відповідь, яка екстраполює ефекти від дози-реакції при тривалій терапії низькими дозами [24, 25].

Висновки

У цій роботі наведена спроба пов'язати розрізнені літературні дані та покласти їх в основу детального розуміння логіки призначення ГК. Вивчення системи понять та термінів, а також характеристик окремих ГК-препаратів здійснювалися в надії на те, що додатковий аналіз розкриє багато сторін цієї проблеми в аспекті механізму дії та клінічного застосування ГК. Автори публікації наполягають на тому, що їх дослідницький підхід є особистою точкою зору, але узгоджується з рекомендаціями сучасних міжнародних протоколів. Незважаючи на те, що ГК мають велику терапевтичне значення і широко використовуються, багато питань ще потрібно з'ясувати. До них належать оптимізація контролю та обґрунтованість призначення різних доз та режимів, а також зниження побічних ефектів ГК-терапії. Цілковито природно, що необхідні подальші дослідження в цьому напрямку з метою поглибленого розуміння даної проблеми, і це визначатиме майбутній перегляд номенклатури та консенсусів щодо оптимального використання ГК в терапевтичній практиці.

THE LOGIC OF GLUCOCORTICOID THERAPY

E. M. Khodosh, P. V. Nartov, O. K. Yakovenko, I. M. Asoyan, V. V. Sirota

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, KNP «City Clinical Hospital № 13» KhMC, Kharkiv, Ukraine, Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

Abstract. Glucocorticoids, as before, remain the main drugs in the therapeutic strategy of inflammatory diseases, despite the fact that in recent years, targeted synthetic molecules have appeared, which are the most frequently prescribed drugs in the world due to their powerful immunomodulatory properties. The work presents the main characteristics of glucocorticoids, their mechanism of action, adequate dosing and effects on the immune system, considering the fact that they reduce the activation, proliferation, differentiation and survival of inflammatory cells. In this aspect, indications for administration, dosage, duration of its use, dose reduction regimens, as well as side effects and methods of therapeutic monitoring of glucocorticoids are of great importance.

Key words: glucocorticoids, receptors, genomic and non-genomic effects, dosage, route and frequency of administration, pulse-therapy.

ЛОГИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Э. М. Ходош, П. В. Нартов, О. К. Яковенко, И. Н. Асоян, В. В. Сирота

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина, КНП «ГКБ № 13» ХГС, Харьков, Украина, Волынский региональный клинический госпиталь, Луцк, Украина

Резюме. Глюкокортикоиды, по-прежнему, остаются основными препаратами в терапевтической стратегии воспалительных заболеваний, несмотря на то, что в последние годы появились таргетные синтетические молекулы, которые являются наиболее часто назначаемыми лекарствами в мире из-за их мощных иммуномодулирующих свойств. В работе представлены основные характеристики глюкокортикоидов, их механизм действия, адекватная дозировка и влияние на иммунную систему, учитывая тот факт, что они снижают активацию, пролиферацию, дифференцировку и выживаемость воспалительных клеток. В этом аспекте большое значение имеют показания к назначению, дозировка, продолжительность ее применения, режимы снижения дозы, а также побочные эффекты и методы терапевтического мониторинга глюкокортикоидов.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, рецепторы, геномные и негеномные эффекты, дозировка, пути и частота введения, пульс-терапия.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавришук ВК, Гуменюк ГЛ. Глюкокортикоїди у лікуванні хворих на бронхообструктивні та інтерстиціальні захворювання легень Укр пульмонологічний журнал. 2015;2:34–36.
2. Биченко ОВ, Литвиненко АВ. Системна глюкокортикоидна терапія. Укр пульмонологічний журнал. 2017;4:62–67.
3. Коваленко ВН, Яременко ОБ, Шуба НМ, і др. Принципи применения глюкокортикоидов в лечении ревматических болезней с учетом их эффективности и безопасности. Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». 2018;1(56):24–26.
4. Тодосенко НМ, Корольова ЮА, Хазіяхматова ОГ, та ін. Геномні та негеномні ефекти глюкокортикоїдів. Гени&клітини. 2017; XII(1):27–33.
5. Мохорт ТВ. Глюкокортикоиди у загальнолікарській практиці: зважений підхід та особливості тривалого ведення пацієнтів. Міжнародні огляди: клінічна практика та здоров'я. 2021;2:82–93.
6. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. doi: 10.1136/ard.8.2.97.
7. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(10):525–33. doi: 10.1038/ncprheum0898.
8. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y.
9. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.
10. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216(2):384–406. doi: 10.1084/jem.20180595.
11. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):511–9. doi: 10.1038/sj.bjp.0704474.
12. Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, et al. Therapeutic benefit of dissociated glucocorticoid i relevance in vitro separation transrepression from transactivation activity. *J Immunol.* 2001;166(3):1975–82. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.1975.
13. Altomonte MO, Sasse SK, Phang TL, Gerber AN. Context-dependent cooperation between nuclear factor κB (NF-κB) and glucocorticoid receptor on TNFAIP3 intron activity: a mechanism to maintain negative feedback control of inflammation. *J Biol Chem.* 2014;289:8231–8239. DOI: 10.1074/jbc.M113.545178.
14. Almawi WY, Melemedjian OK. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *J Leukoc Biol.* 2002;71(1):9–15.
15. Bertram G. Katzung. Basic and clinical pharmacology in 2 volumes. Volume 2. Transl from English. St Petersburg: Binom-Nevsky Dialect. 1990. 670 p.
16. Haslund-Krog SS, Schmidt M, Mathot R, Kryger Jensen A, Jørgensen IM, Holst H. Pharmacokinetics of prednisolone in children: an open-label, randomised, two-treatment cross-over trial investigating the bioequivalence of different prednisolone formulations in children with airway disease. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000520. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000520.
17. Jiang CL, Liu L, Li Z, Buttgerit F. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms. *Steroids.* 2015;102:27–31. doi: 10.1016/j.steroi.2015.06.015.
18. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* 2019;38:336–339. DOI: 10.1097/NOR.0000000000000595.
19. Shimba A, Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:2143. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143.
20. Chotiarmwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:437–447. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0.
21. Gensler LS. Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist.* 2013;3(2):92–7. doi: 10.1177/1941874412458678.
22. Burmester GR, et al; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267–276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
23. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol.* 2002;135:511–519. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704474.
24. Ratman D, Berghe WV, Dejager L, et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: A scope beyond tethering. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2013;380(1–2):41–54. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.014.
25. Muşetescu AE, et al. Applications of Corticosteroid Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases. Chapter in: Corticosteroids - A Paradigmatic Drug Class. ISBN978-1-83969-481-3. 2021. DOI: 10.5772/intechopen.98720.

REFERENCES

1. Gavryshuk VK, Gumeniuk GL. Glucocorticosteroids in treatment of patients with obstructive and interstitial lung diseases. *Ukr Pulmonol J.* 2015;2:34–36.
2. Bychenko OV, Lytvynenko AV. Systemic glucocorticosteroid therapy. *Ukr Pulmonol J.* 2017;4:62–67.
3. Kovalenko VN, Yaremenko OB, Shuba NM, i dr. Printsipy primenyeniya glyukokortikoidov v lechenii revmaticheskikh boleznay s uchetom ikh effektivnosti i bezopasnosti (Principles of the use of the glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases with regard to their effectiveness and safety). *Zdorov'ya Ukrainy. Tematichnyy nomer «Kardiologiya, Revmatologiya, Kardiokhirurhiya».* 2018;1(56):24–26.
4. Todosenko NM, Koroleva YuA, Khaziakhmatova OG, ta in. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes&Cells.* 2017; XII(1):27–33.
5. Mohort TV. Glucocorticosteroids in general medical practice: a balanced approach and features of long-term management of patients. *International reviews: clinical practice and health.* 2021;2:82–93.
6. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. doi: 10.1136/ard.8.2.97.
7. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(10):525–33. doi: 10.1038/ncprheum0898.
8. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y.
9. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.
10. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216(2):384–406. doi: 10.1084/jem.20180595.
11. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):511–9. doi: 10.1038/sj.bjp.0704474.
12. Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, et al. Therapeutic benefit of dissociated glucocorticoid i relevance in vitro separation transrepression from transactivation activity. *J Immunol.* 2001;166(3):1975–82. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.1975.
13. Altomonte MO, Sasse SK, Phang TL, Gerber AN. Context-dependent cooperation between nuclear factor κB (NF-κB) and glucocorticoid receptor on TNFAIP3 intron activity: a mechanism to maintain negative feedback control of inflammation. *J Biol Chem.* 2014;289:8231–8239. DOI: 10.1074/jbc.M113.545178.
14. Almawi WY, Melemedjian OK. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *J Leukoc Biol.* 2002;71(1):9–15.
15. Bertram G. Katzung. Basic and clinical pharmacology in 2 volumes. Volume 2. Transl from English. St Petersburg: Binom-Nevsky Dialect. 1990. 670 p.
16. Haslund-Krog SS, Schmidt M, Mathot R, Kryger Jensen A, Jørgensen IM, Holst H. Pharmacokinetics of prednisolone in children: an open-label, randomised, two-treatment cross-over trial investigating the bioequivalence of different prednisolone formulations in children with airway disease. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000520. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000520.
17. Jiang CL, Liu L, Li Z, Buttgerit F. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms. *Steroids.* 2015;102:27–31. doi: 10.1016/j.steroi.2015.06.015.
18. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* 2019;38:336–339. DOI: 10.1097/NOR.0000000000000595.
19. Shimba A, Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:2143. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143.
20. Chotiarmwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:437–447. DOI: 10.1038/s41574-020-0341-0.
21. Gensler LS. Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist.* 2013;3(2):92–7. doi: 10.1177/1941874412458678.
22. Burmester GR, et al; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267–276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X.
23. Croxtall JD, van Hal PT, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol.* 2002;135:511–519. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704474.
24. Ratman D, Berghe WV, Dejager L, et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: A scope beyond tethering. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2013;380(1–2):41–54. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.014.
25. Muşetescu AE, et al. Applications of Corticosteroid Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases. Chapter in: Corticosteroids - A Paradigmatic Drug Class. ISBN978-1-83969-481-3. 2021. DOI: 10.5772/intechopen.98720.

Відомості про авторів

Е. М. Ходош

канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фізіотерапії та пульмонології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, завідувач 1-им пульмонологічним відділенням КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР
4, проспект Науки, м. Харків, 61022, Україна
+38067 254 88 55, e-mail: gen.khodosh@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0572-4932>

П. В. Нартов

доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фізіотерапії та пульмонології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, Харків, Україна, Генеральний директор КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ХОР
4, проспект Науки, м. Харків, 61022, Україна
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-8292-8192>

О. К. Яковенко

Завідувач відділення пульмонології КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна, Волинський національний університет ім. Л. Українки, м. Луцьк, Україна, Канд. мед. наук.
21, просп. Грушевського, м. Луцьк, 43005, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9865-4314

І. М. Асоян

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фізіотерапії та пульмонології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету
4, проспект Науки, м. Харків, 61022, Україна
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0266-0411>

В. В. Сирота

канд. мед. наук, асистент кафедри хірургії №1 Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, медичний директор КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР
4, проспект Науки, м. Харків, 61022, Україна
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4830-3783>

Information about authors

E. M. Khodosh

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor department of infectious diseases, children infectious diseases, phthisiology and pulmonology Primary-Scientific Institute of Postgraduate Studies of Kharkiv National Medical University, Head of the 1st Pulmonology according to KNP «Miska klinichna likarnya No. 13» HMP
4, Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine
+38067 254 88 55, e-mail: gen.khodosh@gmail.com

P. V. Nartov

PhD in Medicine, professor, Head of the Department of Infectious Diseases sickness, childish infectious diseases, phthisiology and pulmonology Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, General Director of KNP "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" CHOR
4, Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine

O. K. Yakovenko

Candidate of Medical Sciences, Head of Pulmonology to the KP Volynska regional clinical likarnya" VOR, senior vikladach Department of Clinical Medicine Volynsky National University named after. Lesi Ukrainians.
21, Presidenta Hrushevskiyi avenue
Lutsk, 43000, Ukraine

I. M. Asoyan

Candidate of Medical Sciences, associate professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Children's infectious diseases, phthisiology and pulmonology Postgraduate educational and scientific institute Kharkiv National Medical School of education university
4, Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine

V. V. Sirota

candidate of medical sciences, assistant of the Department of Surgery No. 1 Postgraduate educational and scientific institute of education of the Kharkiv National Medical University, medical director of the KNP «City Clinical Hospital №13» KhMR
4, Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 20.12.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 30.01.2023 р.