

- tients. *European Heart Journal*. 2006; 27(7):779–788. doi:10.1093/eurheartj/ehi810.
6. Byrne R. A. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
 7. O’Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of American College Cardiology*. 2013;61(4):78–140. doi:10.1161/cir.0b013e-31828478ac.
 8. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *MedCare*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007. PMID: 3945130.
 9. Steg P. G., James S. K., Atar D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569- 2619. doi:10.21236/ada427523.
 10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*, 2015, 10(9): 1024-1094.

УДК: 615.252.453-015

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДРЕЗИСТЕНТОСТИ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА (обзор)

Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ушбу мақолада периферик қонда глюкокортикоидларга сезгирликни аниқлаш усулларини методологик асосга қараб танқидий таҳлил қилинган. Ҳозиргача глюкокортикоидларда сезгирликни аниқлашнинг барча мавжуд усуллари бир нечта мутахассисларнинг иштирокини этилишини талаб қилиб, бажарилишининг мураккаблиги ва кўп меҳнат талаб қилиши билан ажралиб туриши кўрсатилган; шу билан бирга унга мураккаб юқори технологияли қимматбаҳо ускуналар ва реагентларга эҳтиёж; олинган маълумотларни талқин қилишнинг қийинлиги ва сезгирлик/резистентликнинг градиациясининг йўқлиги; мавжуд бўлган барча тизимли глюкокортикоидларга сезгирликни бир вақтнинг ўзида аниқлашнинг иложи йўқлиги; усулни қўллашнинг универсаллигининг мавжуд эмаслиги, яъни методологиянинг фақат биргина касалликда (нефротик синдром, бронхиал астма, тизимли қизил югурук ва бошқалар) шилатилиши билан чегараланиб қолган.

Калим сўзлар: глюкокортикоидқаршилиқ, ревматоид артрит, тизимли қизил югурук, бронхиал астма, миастения.

В настоящее время ежегодно около 200–250 млн. человек во всем мире принимают различные глюкокортикоиды по поводу различных аутоиммунных ревматических заболеваний и бронхиальной астмы, причем во многих случаях они являются препаратами выбора. С появлением данной группы препаратов прежде не излечимые или даже смертельные заболевания (СКВ, системные васкулиты) перестали

SUMMARY

This review provides a critical analysis of the methods for determining sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood, depending on the methodological basis. It is shown that up to now practically all existing methods for determining sensitivity in glucocorticoids are characterized by complexity and laboriousness of implementation, requiring the participation of several specialists; necessity. the presence of complex high-tech expensive equipment and reagents to it; the difficulty of interpreting the data obtained and the lack of sensitivity/resistance gradation; impossibility of simultaneous determination of sensitivity to all available systemic glucocorticoids; lack of universality of application, i.e. attachment of the technique to a single disease (nephrotic syndrome, bronchial asthma, system lupus erythematousum, etc.)

Keywords: glucocorticoid resistance, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, bronchial asthma, myasthenia gravis.

представлять собой угрозу для жизни пациента. За прошедшие 65 лет с начала применения глюкокортикоидов в клинической практике накоплен огромный опыт их применения, но и отмечено достаточно много фактов, свидетельствующих о наличии у пациентов резистентности к тем или иным глюкокортикоидам. Причем отмечена как первичная резистентность, выявляющаяся сразу при приеме глюкокортикоидов, и

вторичная – возникающая на фоне определенного периода применения глюкокортикоидов. Зачастую эти признаки оказываются стертыми, что достаточно затрудняет диагностику этого состояния. Естественно, что развиваются осложнения терапии, порой превышающие тяжесть заболевания, приводящие порой к трагическому финалу. Все это вызывает необоснованный страх перед назначением глюкокортикоидной терапии и необоснованному отказу от назначения этой категории препаратов, что, в свою очередь, может приводить к утяжелению течения заболевания, в особенности СКВ и системных васкулитов, при которой гормоны являются препаратами выбора. Несмотря на столь длительный опыт применения, препараты ГК по-прежнему подвержены ряду неопределенностей, главным образом относительно дозы, а также вида глюкокортикоидного препарата [12,24].

В настоящее время частота резистентности к ГК при различных заболеваниях неизвестна [29]. Имеются лишь отдельные исследования, посвященные частоте глюкокортикоидорезистентности при отдельных заболеваниях, охватывающие отдельные когорты пациентов. Также нет данных о частоте резистентности к конкретному глюкокортикоиду [23, 29]. Так более 40% пациентов с рассеянным склерозом демонстрируют недостаточный ответ на лечение ГК [9]. Согласно другому исследованию, при ревматической полимиалгии из 75 пациентов у 61 отмечалась стероидорезистентность, что составляет 81,3% [18]. При остром лимфобластном лейкозе, резистентность к ГК, согласно исследованию генетических мутаций, составляет от 8,9% до 54,4% [14,38]. При нефротическом синдроме частота глюкокортикоидорезистентности составляет 10-12% (из 166 пациентов) [20,24]. Мутации в генах подоцитов связаны со стероидорезистентным нефротическим синдромом и составляет 52% [10, 40]. При нейросенсорной тугоухости частота глюкокортикоидорезистентности составляет 25,8% [16]. При БА частота резистентности к ГК может составлять 65,7%, согласно другим данным – 22,8% [7,13]. При РА, согласно результатам исследования, лекарственная мультирезистентность составила 3,5% [19, 34, 36], а резистентность к метотрексату может превышать 50% [27, 28]

Кроме того, эффективность лечения глюкокортикоидами варьируется у разных людей в результате генетического полиморфизма и/или активности, связанной с заболеванием. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе передачи сигналов глюкокортикоидов, будет обуславливать понимание, во-первых, персонализацию глюкокортикоидной терапии, которая максимизирует пользу при минимизации побочных эффектов, и, во-вторых, разработки новых селективных агонистов глюкокортикоидных рецепторов (новых глюкокортикоидов), которые проявляют иммуносупрессивные свойства, но имеют минимальные побочные эффекты [12, 15, 22, 28, 29].

В связи с распространённостью резистентности

к ГК при различных заболеваниях с большой остротой становится вопрос о методах определения чувствительности к ГК у пациентов [31]. Попытки создания различных методик определения чувствительности к ГК предпринимаются с 80-х годов прошлого века. Однако эти методики не нашли широкого применения в клинической лабораторной практике, и применяются лишь в научных исследованиях.

В настоящее время все методики оценки чувствительности к ГК можно подразделить на несколько групп. Первая группа – это группа, связанная с определением полиморфизма гена, ответственного за глюкокортикоидочувствительность. В настоящее время идентифицировано несколько функциональных однонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора глюкокортикоидов *NR3C1*. Лица, несущие минорные аллели полиморфизмов ER22/23EK (rs6189 и rs6190) и/или GR-9β (rs6198), демонстрируют относительно сниженную чувствительность к глюкокортикоидам. Минорные аллели полиморфизмов *Bcl I* (rs41423247) и N363S (rs6195) связаны с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам [14, 26, 30, 39, 41]. Однако потенциальная клиническая значимость этих генетических вариаций для пациентов с аутоиммунными заболеваниями и нефротическим синдромом в значительной степени неизвестна [8,18,20,25,39, 41]. Однако недостатком данной методики является длительность выполнения исследования, отсутствие четкой градации чувствительности, а также тот факт, что все известные методики определения чувствительности к генам были привязаны к преднизолону или дексаметазону, хотя в настоящее время используется шесть глюкокортикоидов для системного применения. Важно отметить, что генетические факторы, влияющие на чувствительность к глюкокортикоидам, участвуют в предрасположенности к определенным заболеваниям, фенотипе воспалительных реакций, а также клиническом ответе на терапию глюкокортикоидами [29,30,36]. Это, в свою очередь, будет ограничивать использование данной группы методик.

Вторая группа – это оценка чувствительности к ГК, основанные на определении уровня естественного глюкокортикоида кортизола в периферической крови, кортикостероид-связывающего глобулина, фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы, ответственного за превращение неактивного кортизона в активный кортизол [26, 32, 34]. Эти методы основаны на том, что у пациентов с первичной глюкокортикоидорезистентностью отмечается высокий уровень в крови эндогенного кортизола. Однако этот метод не дает информации об уровне чувствительности к другим синтетическим глюкокортикоидам и невозможно создать градацию степени чувствительности к глюкокортикоиду. Следует также отметить, что кортизол обладает высокой липофильностью и поэтому в крови в основном связан с кортикостероид-связывающим глобулином (КБГ). Примерно 90% цирку-

лирующего кортизола связано с КБГ, 6% связано с низким сродством к альбумину и только 4% является свободным и биологически активным. Кортизон является биологически неактивной формой кортизола и может действовать как резервуар неактивного стероида-предшественника. Соотношение кортизон/кортизол тканеспецифично, и регулируется уровнями экспрессии и активностью ферментов 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -HSD). 11 β -HSD типа 1 (11 β -HSD1) может (локально) превращать кортизон в активный кортизол, тогда как 11 β -HSD2 может инактивировать кортизол и локально предотвращать действие ГК в определенных тканях [32,33]. Однако определение данного фермента и его изоформы весьма трудоемкий и дорогостоящий процесс, применимый лишь в научных исследованиях, занимающий не менее 10-12 часов рабочего времени и требующий участия нескольких специалистов. Кроме того, данные методики, в которых определялся кортизол и активность ферментов 11 β -HSD, определяли факт чувствительности/нечувствительности по отдельности лишь к преднизолону или дексаметазону, не включая другие системные глюкокортикоиды.

Третья группа – косвенная оценка чувствительности к ГКС путем оценки влияния ГКС на уровень глюкозы, цитокинов (Ил 6, ФНО), однако градация чувствительности к ГКС, путем оценки влияния на продукты обмена и показатели воспаления весьма затруднительна, т.к. не может давать полной информации о степени чувствительности к ГКС. Кроме того, определение уровня цитокинов довольно трудоемкий и довольно дорогостоящий процесс. Наиболее часто изучаемой системой является воспалительная система, в которой митоген-активируемый воспалительный каскад подвергается воздействию различных концентраций ГК *in vitro*, а выработка воспалительных цитокинов измеряется после инкубационного периода, обычно продолжающегося от 6 до 24 часов [6,7, 33,35]. Для этого используется анализ цельной крови, при котором разбавленная цельная кровь инкубируется с липополисахаридом (LPS) и от одной до шести различных концентраций дексаметазона или гидрокортизона с использованием в качестве контроля физиологического раствора. Следует также отметить, что уровень цитокинов у больных весьма variabelен, а приведенное число исследований с использованием определения уровня цитокинов невелико (выборка в пределах 30 больных), что затрудняет интерпретацию исследований. Также для исследования можно использовать отдельные мононуклеарные клетки периферической крови (моноциты, макрофаги), но этот метод применяется реже из-за более трудоемкого и дорогостоящего приготовления. Недостатком данных методик является необходимость использования большого числа различных реагентов, трудоемкость выполнения исследования, невозможности одномоментного определения ко всем системным глюкокортикоидам, а также отсутствие градации степени

чувствительности/нечувствительности. Следует отметить, что при иммунных нарушениях провоспалительные цитокины индуцируют устойчивость тканей к глюкокортикоидам, нарушая местную доступность глюкокортикоидов, глюкокортикоидный рецептор и его сигнальный путь, а также взаимодействие глюкокортикоидного рецептора с генами-мишенями. Это, в свою очередь, затрудняет интерпретацию полученных данных и существенно ограничивает использование данных методов [35].

К нему примыкает методы определения изоформ ферментов 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, уровня кортизола/кортизона, их метаболитов, аминокислот методом хроматографии (колоночной и жидкостной), а также уровня глюкокортикоидов и их метаболитов в периферической крови ИФА-методом. Однако результаты этих методов, несмотря на то что, достаточно просты в исполнении, особенно ИФА, не дают представления об истинной картине чувствительности к ГК. Это обусловлено тем, что клиническое (биологическое) действие глюкокортикоидов определяется не только их концентрацией в крови и тканях, но и индивидуальной и тканевой чувствительностью к глюкокортикоидам [29,37]. Во-вторых, чувствительность к глюкокортикоидам модулируется генетическими и приобретенными факторами, связанными с конкретным заболеванием.

Еще один метод оценки чувствительности к ГК – это определение экспрессии и связывания глюкокортикоидных рецепторов у стероид-чувствительных и стероид-резистентных пациентов с помощью проточной цитометрии. В настоящее время проводятся работы, посвященные выявлению экспрессии рецепторов глюкокортикоидорезистентности на моноцитах и лимфоцитах методом проточной цитометрии. Однако данный метод трудоемок, требует большого числа дорогостоящих реагентов, специального программного обеспечения, продолжителен при выполнении, отсутствуют градации чувствительности, возможности определения лишь к одному препарату (в опубликованном исследовании – к дексаметазону) и зависимость от марки прибора – проточного цитометра [24,25]. Данная методика не позволяет проводить одномоментного исследования к нескольким глюкокортикоидам и позволяет оценить лишь факт резистентности у пациентов.

Другим видом исследования экспрессии глюкокортикоидных рецепторов является выявление рецепторов глюкокортикоидочувствительности методом вестерн-блота. Данный метод, несмотря на свою высокую чувствительность, позволяет лишь выявлять наличие рецепторов, однако это не позволяет определить их функциональность, и тем более выявить чувствительность к конкретному глюкокортикоиду. Недостатком методом вестерн-блота является его высокая трудоемкость и многоэтапность выполнения, что требует длительного времени для выполнения исследования, а также большого числа различных

реагентов. Родственным методом является определение ткане-специфичной экспрессии гена глюкокортикоидо-резистентности путем измерения ГР-кДНК, полученной из нескольких образцов тканей, или с помощью нозерн-блоттинга. Однако его недостатки аналогичны методу вестерн-блоттинга [8].

По принципу исследования близко примыкает метод иммуноморфологического исследования, направленный на определения рецепторов к глюкокортикоидам в тканях [4,5]. Однако сам по себе иммуноморфологический метод длителен по выполнению (до 10-12 дней), позволяет лишь оценить наличие рецепторов в тканях, число которых в тканях зависит от вида ткани, возраста пациента и закономерности распределения которых до настоящего времени полностью не изучены, требует большого числа различных реагентов, включая меченые изотопы и различного сложного дорогостоящего оборудования. В связи с чем данная методика применима лишь в фундаментальных исследованиях и неприменима в клинической практике.

Ввиду того, что давно известно действие ГК и ИД на клетки периферической крови – лимфоциты, моноциты, макрофаги на протяжении создавались и патентовались различные методики определения чувствительности к глюкокортикоидам в периферической крови.

Так в патенте «Способ определения чувствительности организма к глюкокортикоидам при гломерулонефрите у детей» [3], включающий обработку лимфоцитов больного *in vitro* различными концентрациями глюкокортикоида с последующей оценкой изменения специфического связывания гормона с лимфоцитами по сравнению с контролем, не содержащим глюкокортикоида, отличающийся тем, что, с целью повышения точности и упрощения способа, оценку связывания гормона с лимфоцитами проводят путем регистрации перераспределения под влиянием гормона субпопуляций лимфоцитов чувствительных и резистентных к теофиллину и при увеличении теофиллин-чувствительной субпопуляции лимфоцитов определяют чувствительность индивидуума к глюкокортикоидам, а при отсутствии нарастания теофиллин-чувствительной субпопуляции лимфоцитов определяют резистентность. Однако основным существенным недостатком является то, что осуществляется определение чувствительности лишь к одному преднизолону. Также используется теофиллин, среда 199, эритроциты барана, и используется окраска по Браше, а также применяется 6 пробирок для одного только преднизолону.

В патенте «Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикоидами» [2] включающий исследование *in vitro* моноцитов периферической крови, обработанных преднизолоном методом фазово-интерференционной микроскопии, определение морфометрических параметров моноцитов, анализ полученных результатов, отличающийся тем, что

перед обработкой преднизолоном моноциты активируют в течение 10-20 мин гелий-неоновым лазером при мощности (0,5-1,0)10³Вт/см², регистрируют оптическую толщину ядер моноцитов, затем обрабатывают преднизолоном и повторно регистрируют оптическую толщину ядер моноцитов, и при увеличении этого показателя на 30% и более прогнозируют эффективность лечения глюкокортикоидами. Здесь также используется определение чувствительности лишь к преднизолону и применяются гелий-неоновый лазер и фазово-контрастный микроскоп, являющиеся сложным оборудованием.

Учитывая сложность исполнения, отсутствие возможности выполнения одномоментного выполнения к нескольким глюкокортикоидам, трудности интерпретации полученных данных и отсутствие четкой градации чувствительности/резистентности заставляют комбинировать вышеперечисленные методики.

Так в работе «Чувствительность к глюкокортикоидам *in vitro* связана с клиническим результатом глюкокортикоидной терапии при ревматоидном артрите» Quax 2012 г [28,29] используется классическое выделение мононуклеарных клеток крови, их окрашивание трипановым синим, инкубация с различными концентрациями дексаметазона, включая радиоактивно меченый, стимуляцией фитогемоглютининном и определением общей РНК клеток на ПЦР-анализаторе. Использовался сцинтилляционный счетчик для определения радиоактивности проб. Специфическое связывание рассчитывали путем вычитания неспецифического связывания из общего связывания. Значения ЕС 50, количество рецепторов и аффинность к лиганду (1/К D) рассчитывали с использованием метода нелинейной регрессии. Исследование трудоемко, требует большого числа реагентов, приборов и позволяет оценивать степень чувствительности к дексаметазону.

Имеется также весьма близкая по методике определения работа Burnsides и др. 2012 «Стимуляция цельной крови *ex vivo* как средство определения чувствительности к глюкокортикоидам» [11], где также дополнительно определяли уровень ИЛ6, IFN γ и ФНО α методом ИФА, результаты исследования оказались противоречивыми и сложными для интерпретации, что признают сами авторы.

Таким образом, существенным недостатком всех вышеперечисленных методик определения чувствительности к глюкокортикоидам является:

1. Сложность и трудоемкость выполнения, требующая участия нескольких специалистов.
2. Необходимость наличия сложного высокотехнологического дорогостоящего оборудования и реагентов к нему.
3. Трудность интерпретации полученных данных и отсутствие градации чувствительности/резистентности.
4. Невозможность одномоментного определения

чувствительности ко всем имеющимся системным глюкокортикоидам.

5. Отсутствие универсальности применения, т.е. привязанность методики к одному заболеванию (нефротический синдром, бронхиальная астма, СКВ и т.п.)

Вот почему продолжают и будут продолжаться создаваться новые методики определения чувствительности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам.

Созданная и запатентованная авторами данной работы методика, как нам кажется, лишена приведённых вышеперечисленных недостатков [1]. Принцип методики основан на реакции лимфоцитов периферической крови, обработанных растворами шести глюкокортикоидов с учетом биоэквивалентности и имеет степени градации чувствительности. Она позволяет одновременно проводить определения чувствительности к шести глюкокортикоидам в периферической крови, имеет градацию степени чувствительности, не требует сложного оборудования и реагентов, проста в исполнении и может быть выполнена одним лаборантом в течении относительно непродолжительного времени (1,5-2 часа), не требует подготовки пациента и не зависит от приема пищи и лекарственных средств. С её помощью впервые удалось оценить характер чувствительности к шести системным глюкокортикоидам при ревматоидном артрите, СКВ, ССД и некоторых других заболеваниях. Были выявлены закономерности в различии характера чувствительности при ревматоидном артрите в зависимости от серологического варианта, стадии и пола пациента. Данная методика универсальна и может использоваться для диагностики глюкокортикоидорезистентности при всех аутоиммунных ревматических заболеваниях, а её небольшая модификация успешно используется в диагностике данного состояния при бронхиальной астме. Удалось выявить различия в характере чувствительности между ревматоидным артритом и СКВ, ревматоидным артритом и ССД. Это позволило впервые оценить характер чувствительности к ГКС при данных заболеваниях.

Эффективность нашей методики, т.е. совпадение с клиническими данными оказалась близка к 100%. Единичные случаи несовпадения, обусловлены, вероятно, неполнотой наших знаний о механизмах развития глюкокортикоидорезистентности и участия других, еще не изученных механизмов (клеточных и гуморальных) в развитии этого явления.

Накопление данных о характере глюкокортикоидорезистентности к ГК при различных заболеваниях позволит понимать характер глюкокортикоидорезистентности к конкретному ГК и улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арипова Т.У, Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. Способ определения

чувствительности к глюкокортикоидам in vitro Патент на полезную модель FAP 2022 0219

2. Василенко И.А., Палеев Н.Р., Тычинский В.П., Вышенская Т.В., Кретушев А.В., Терпигорев С.А., Кастрикина И. С., Эльзейн Б. А. Способ прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами. патент РФ № 2382364.- 2008.
3. Иванов Д. Д. Способ прогнозирования эффективности иммунодепрессивной терапии у детей с нефротической формой гломерулонефрита //патент Украины №6506, 1994.
4. Пантелеева О.Г., Батырбекова Ф.Х., Саакян С.В., Цыганков А.Ю., и др. Взаимосвязь между уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона, полиморфизмом гена глюкокортикоидного рецептора и ответом на глюкокортикоидную терапию у больных эндокринной офтальмопатией //Эффективная фармакотерапия.2020.- Т.16.- №35.- С.14-21.
5. Сухарева Е. В. Особенности регуляции глюкокортикоидами ключевого фермента синтеза катехоламинов – тирозингидроксилазы мозга крыс в раннем онтогенезе. Дисс. канд. биологич.наук. Новосибирск 2016 .93С.
6. Талаев В.Ю., Рубцова И.Е., Лебедева И.Е. Способ определения функциональной активности цитокинов, подавляющих Т-лимфоциты новорожденных. Патент РФ №2246732, 2003.
7. Шимановский Н. Л., Духанин А. С., Теплюк Н. П., Алтаева А. А. Способ выявления стероидной резистентности у больных истинной акантолитической пузырьчаткой на основании исследования системы вторичных мессенджеров. Патент РФ №2473911, 2011
8. Abe K., Ishikawa Y., Kita Y., Yajima N. et al. Association of low-dose glucocorticoid use and infection occurrence in systemic lupus erythematosus patients: a prospective cohort study// Arthritis Res Ther 2022 Jul 28;24(1):179. doi: 10.1186 /s13075-022-02869-9.
9. Bagnoud M., Remlinger J., Joly S., Massy M. et al. Predicting glucocorticoid resistance in multiple sclerosis relapse via a whole blood transcriptomic analysis// NS Neurosci Ther 2024 Feb;30(2):e14484.doi: 10.1111/cns.14484. Epub 2023 Oct 10.
10. Büscher A. K, Kranz B., Büscher R., Hildebrandt F. et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome// Clin J Am Soc Nephrol 2010 Nov;5(11):2075-84.doi: 10.2215 /CJN. 01190210. Epub 2010 Aug 26.
11. Burnsides C., Corry J., Alexander J., Balint C. et al Ex vivo stimulation of whole blood as a means to determine glucocorticoid sensitivity //Journal of Inflammation Research Volume 5, 2012 – Issue P. 89-97.
12. Caporali R., Alberto Scirè C., Todoerti M., Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the biologic era //Clin Exp

- Rheumatol 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S9-13. Epub 2013 Oct 3.
13. Chambers E.S., Nanzer A.M., Pfeffer P.E., Richards D.F. et al. Dendritic cell phenotype in severe asthma reflects clinical responsiveness to glucocorticoids // *Clin Exp Allergy*. 2018 Jan;48(1):13-22. doi: 10.1111/cea.13061. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29130617
 14. Du, J., Li, M., Zhang, D. et al. Flow cytometry analysis of glucocorticoid receptor expression and binding in steroid-sensitive and steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus. // *Arthritis Res Ther* 11, R108 (2009). <https://doi.org/10.1186/ar2763>
 15. Fiehn C. Glucocorticoid-free and low-dose glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis// *Z Rheumatol* 2021 May;80(4):305-313. doi: 10.1007/s00393-021-00973-w. Epub 2021 Mar 10
 16. van der Goes M. C Low dosed prednisolone in older patients with rheumatoid arthritis// *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2022 Nov 30;166:D7091
 17. Lee S.-G., Moon K. W. Epidemiology and treatment of systemic sclerosis in Korea // *J Rheum Dis* 2022; 29(4): 200-214
 18. Lengton R, Iyer AM, van der Valk ES et al. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. // *Obesity Reviews*. 2022;23(3):e13401. doi: 10.1111/obr.13401
 19. Leon L, Madrid-Garcia A, Lopez-Viejo P, González-Álvarez I et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2T RA): clinical issues at early stages of disease. // *RMD Open*. 2023 Mar;9(1):e002842. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002842. PMID: 36889800; PMCID: PMC10008455.
 20. Little J., Parker B., Lunt M., Hanly J.G., et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. // *Rheumatology*. 2018;57:677–687. doi: 10.1093/rheumatology/kex444.
 21. Nagy G, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis* 2021;80:31–35. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217344
 22. Nakai T., Honda N., Soga E., Fukui S. et al. Effect of remission, clinical remission with active serology, and glucocorticoid dosage on the pregnancy outcome of pregnant patients with systemic lupus erythematosus// *Arthritis Res Ther* 2024 Mar 9;26(1):63. doi: 10.1186/s13075-024-03298-6.
 23. Paredes-Ruiz D., Martín-Iglesias D., Ruiz-Irastorza G. Balancing risks and benefits in the use of hydroxychloroquine and glucocorticoids in systemic lupus erythematosus *Expert Rev// Clin Immunol* 2024 Apr;20(4):359-373. doi: 10.1080/1744666X.2023.2294938. Epub 2023 Dec 25
 24. Parodis I., Depascale R., Doria A. When should targeted therapies be used in the treatment of lupus nephritis: Early in the disease course or in refractory patients? // *Autoimmunity Reviews* Available online 23 August 2023, 103418
 25. Peres RS, Donate PB, Talbot J, Cecilio NT, et al. TGF- β signalling defect is linked to low CD39 expression on regulatory T cells and methotrexate resistance in rheumatoid arthritis. // *J Autoimmun*. 2018 Jun;90:49-58. doi: 10.1016/j.jaut.2018. 01.004. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29426578.
 26. Pongratz G. Glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis – pro // *Dtsch Med Wochenschr*. 2016 Oct;141(22):1650. doi: 10.1055/s-0042-110983. Epub 2016 Nov 4.
 27. Quax R. AM, Koper J.W, Jong P. HP de, R. van Heerebeek, Angélique E Weel, et al. In vitro glucocorticoid sensitivity is associated with clinical glucocorticoid therapy outcome in rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R195
 28. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, Hazes JM, Lamberts SW, van Rossum EF, Feelders RA Glucocorticoid sensitivity in health and disease. // *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Nov;9(11):670-86.
 29. Quax R.A, Koper J.W, Huisman A.M, Weel A, Hazes J.M, Lamberts S.W, Feelders R.A. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and in the glucocorticoid-induced transcript 1 gene are associated with disease activity and response to glucocorticoid bridging therapy in rheumatoid arthritis. // *Rheumatol Int*. 2015 Aug;35(8):1325-33.
 30. Ruysse-Witrand A., Constantin A. Controversies in rheumatoid arthritis glucocorticoid therapy // *Joint Bone Spine* 2018 Jul;85(4):417-422. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.002. Epub 2017 Dec 12
 31. Serrano-Combarro A., Prieto-Peña D., Martínez-Rodríguez I., Martínez-Amador N., Loricera J., Blanco R. The usefulness of 18F-FDG-PET/CT in detecting musculoskeletal and vascular involvement in patients with polymyalgia rheumatica receiving glucocorticoids// *Eur J Intern Med*. 2024 Jan 31:S0953-6205(24) 00029-3. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.022
 32. Slauenwhite D., McAlpine S. M, Hanly J. G, Malik A., Haidl I. D., Marshall J. S, Issekutz T. B. Association of a type 2-polarized t cell phenotype with methotrexate nonresponse in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol* 2020 Jul;72(7):1091-1102. doi: 10.1002/art.41223. Epub 2020 May 29.
 33. Takahashi S., Kaneko Y., Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice, // *Rheumatology*, Vol. 60, Issue 11, November 2021, P. 5247–5256, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab209>
 34. Tanaka Y., Hirata S., Saleem B., Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S22-7. Epub 2013 Oct 3
 35. Watanabe R, Okano T, Gon T, Yoshida N, Fukumoto K, Yamada S, Hashimoto M. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved

- problems. //Front Med (Lausanne). 2022 Oct 24;9:1049875. doi: 10.3389/fmed.2022.1049875. PMID: 36353219; PMCID: PMC9637686.
36. Williams, E.L., Stimpson, M.L., Collins, P.L. et al. Development and validation of a novel bioassay to determine glucocorticoid sensitivity. //Biomark Res 4, 26 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40364-016-0079-y>
37. Zhang J.F., Zeng L.J., Wang Y.L., Pan J.W. et al. Gene mutations related to glucocorticoid resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia // Front Pediatr 2022 Jun 6:10:831229. doi: 10.3389/fped.2022.831229. eCollection 2022
38. Zhao F., Zhou G., Ouyang H., Liu Y., Wang A., Cai L., Ti X. et al. Association of the glucocorticoid receptor D641V variant with steroid-resistant asthma: a case-control study //Pharmacogenet Genomics 2015 Jun;25(6):289-95. doi: 10.1097/FPC.000000000000130
39. Zheng F., Zhong B., Chen L., Jiang M., Guo X. et al. A single-center, cross-sectional study of children with steroid-resistant nephrotic syndrome in Southern China //Iran J Kidney Dis 2021 Mar;1(2):101-108
40. Zhu W.-Y., Jin X., Ma Y.-C., Liu Z.-B. Correlations of MIF polymorphism and serum levels of MIF with glucocorticoid sensitivity of sudden sensorineural hearing loss //Int Med Res 2020 Apr;48(4):300060519893870. doi: 10.1177/0300060519893870. Epub 2019 Dec 31.

УДК: 616.34-007.271-089-053.3

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Хамдамов Б.З., Худойбердиев С.С.
Бухарский медицинский институт

ХУЛОСА

Долзарблик. Кекса ва қари ёшдаги беморларда ўтқир ичак тутилишининг операциядан кейинги асоратларини башорат қилиш учун қондаги яллиғланиш маркёрлари, тромб ҳосил бўлиши тезлиги ҳамда эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари мезонларини ўрганиш тавсия этилади.

Тадқиқот мақсади: қари ва кекса ёшдаги беморларни даволаш натижаларини операциядан кейинги асоратларни башоратлаш ва олдини олишнинг самарали ва патогенетик асосланган усулларини ишлаб чиқиш орқали яхшилашдан иборат.

Материаллар ва усуллар. Кекса ва қари ёшдаги 105 нафар беморни ретроспектив ва проспектив тадқиқот натижалари таҳлил қилинган.

Натижалар ва хулосалар: қари ва кекса ёшдаги беморларда ўтқир ичак тутилишининг операциядан кейинги асоратларини башоратлаш ва олдини олишга асосланган даволаш-диагностика алгоритмини қўллаш ҳар хил патологик жараёнлар, айниқса биринчи навбатда тромб ҳосил бўлиш жараёнининг тезлашуви сабабли ўпка артерияси тромбоэмболиялари сабабли кузатиладиган ўлим ҳолатларини сезиларли равишда камайишига имкон яратди.

Калим сўзлар: ўтқир ичак тутилиши, кекса ва қари ёш, башоратлаш, операциядан сўнги асоратлар.

Острая кишечная непроходимость - заболевание характеризующееся нарушением пассажа кишеч-

SUMMARY

Relevance. In order to predict postoperative complications of acute intestinal obstruction in elderly and senile patients, it is recommended to study such blood parameters as markers of the inflammatory response, indicators of the rate of thrombus formation and endothelial dysfunction.

Objective. To improve results of treatment of patients with acute intestinal obstruction in elderly and senile age by development of effective and pathogenetically substantiated methods for prediction and prevention of postoperative complications.

Materials and methods. The results of a retrospective and prospective study of 105 patients with acute intestinal obstruction in old age and in old age were analyzed.

Results and conclusion: application of the developed therapeutic and diagnostic algorithm based on prediction and prevention of postoperative complications of acute intestinal obstruction in elderly and senile patients allowed to considerably reduce cases of death, especially from various pathologies associated with increased thrombosis and, first of all, from pulmonary embolism.

Keywords: acute intestinal obstruction, elderly and senile age, prognosis, postoperative complications.

ного содержимого по желудочно-кишечному тракту [1,2,3,4,5,6]. Статистические сведения показывают,