

УДК: 616.72-002.77-008.8-615.252.453

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ХАРАКТЕРА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

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

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. Ревматоидли артрит (РА) беморларида иммунологик муносабатларнинг табиати ва синовиал суюқлик (СС) сезгирлигининг табиатини ўрганиш эди.

Материаллар ва усуллари. РА беморларининг СС нинг 36 намунаситектишилди. Панкреасдаги лимфоцитларни аниқлаш моноклонал антителолар усули билан амалга оширилди. ССда лейкоцитлар, лимфоцитларнинг нисбий ва мутлақ қийматлари, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25 ва CD95 аниқланди. Лимфоцитлар субпопуляциясини аниқлаш моноклонал антитаналар усули билан амалга оширилди. Преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон, триамсинолон, бетаметазон: олти тизимли глюкокортикоидларга сезувчанлик бир вақтнинг ўзида ССда аниқланди. Техниканинг принципи периферик қон лимфоцитларининг глюкокортикоидларга сезгирлигига асосланган. Сезувчанлик хусусиятига қараб, жуда паст, паст, ўрта, юқори ва жуда юқори сезувчанлик қайд этилди.

Хулосалар: 1. ССнинг иммунологик параметрларидаги фарқлар дориларга сез-гирлик хусусиятига қараб аниқланади.

2. Барча ҳолатларда, CD3, CD4 даражаларидаги фарқлар, шунинг-дек, маълум бир дори учун сезгирлик хусусиятига қараб CD16, CD20, CD23%, CD25% ва CD95% даражаларидаги фарқлар РА беморларининг ССда аниқланади.

Калит сўзлар: ревматоид артрит, синовиал суюқлик, глюкокортикоидлар, иммунологик параметрлар, глюкокортикоидларга сезгирлик, муносабатлар.

До настоящего времени остается актуальной проблема рецидивирующего синовита, встречающегося при различных ревматических заболеваниях и главным образом при ревматоидном артрите (РА), при котором во многих случаях отмечается резистентность к вводимым в полость сустава глюкокортикоидам [5,6,9]. Уже давно известно, что при этом отмечается наличие вторичной или же первичной резистентности к глюкокортикоидам [10]. Однако иммунологические аспекты этого явления не изучены, и тем более не изучен характер взаимосвязи между иммунологическими изменениями синовиальной жидкости (СЖ) и характером резистентности (нечувствительности) к

SUMMARY

The aim of the study was to study the nature of immunological relationships and the nature of synovial fluid sensitivity in RA patients.

Materials and methods. 36 samples of SF of RA patients were examined. The determination of lymphocytes in the pancreas was carried out by the method of monoclonal antibodies. Leukocytes, relative and absolute values of lymphocytes, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25 and CD95 were determined in the SF. The determination of lymphocyte subpopulations was carried out by the method of monoclonal antibodies. Sensitivity to six systemic glucocorticoids was simultaneously determined in the SF: prednisone, dexamethasone, methylprednisolone, hydrocortisone, triamcinolone, betamethasone. The principle of the technique is based on the sensitivity of peripheral blood lymphocytes to glucocorticoids. Depending on the nature of sensitivity, very low, low, medium, high and very high sensitivity are noted.

Conclusions: 1. Differences in immunological parameters of SF are revealed depending on the nature of sensitivity to drugs.

2. Differences in CD3, CD4 levels, as well as differences in CD16, CD20, CD23%, CD25% and CD95% levels, depending on the nature of sensitivity to a particular drug, are detected in the SF of RA patients in all cases.

Keywords: rheumatoid arthritis, synovial fluid, glucocorticoids, immunological parameters, sensitivity to glucocorticoids, relationship.

глюкокортикоидам (ГКС) [2,3].

Положение усугублялось тем, что до недавнего времени не существовало метода определения чувствительности к глюкокортикоидам в СЖ и разработкой авторами методов определения чувствительности стало возможным определение чувствительности к ГКС в СЖ. Вот почему дальнейшее изучение иммунологических показателей СЖ при РА и характера чувствительности к глюкокортикоидам представляется весьма актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение характера изменений иммунологических показателей и степени чувствительности к ГКС

в СЖ у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 36 образцов СЖ больных РА (из них 2 мужчин) в возрасте $57,24 \pm 3,09$ года, средняя продолжительность заболевания составила $5,77 \pm 1,57$ года. Диагноз РА устанавливался согласно критериям ACR/EULAR 2010 года. Активность заболевания устанавливалась в соответствии с рекомендациями В.А. Насоновой и М.Г. Астапенко (1989), а также по комбинированному индексу активности - DAS28 (Disease Activity Score), рекомендованному EURAL (А.М. Gestel и соавт., 1999). Все больные имели II степень активности заболевания (СОЭ- $39,72 \pm 2,78$ мм/ч, С-реактивный белок- $18,23 \pm 0,9$ мг/л). Больным в день поступления в асептических условиях проводилась пункция коленных суставов с эвакуацией СЖ, в пробирку с добавлением раствора цитрата натрия в соотношении 1:10, который тщательно перемешивался. Объем извлеченной жидкости составил от 3 до 50 мл. Выделение лимфоцитов из СЖ проводили по методу Vouum A. (1991) в градиенте плотности гледиола (1,077) (Институт Химии растительных веществ АН РУЗ). В СЖ проводилось определение лейкоцитов, относительного и абсолютного показателя лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25 и CD95. Определение субпопуляций лимфоцитов осуществлялось методом моноклональных антител. В СЖ осуществлялось одномоментное определение чувствительности к шести системным глюкокортикоидам: преднизолону, дексаметазону, метилпреднизолону, гидрокортизону, триамцинолону, бетаметазону. Принцип методики основан на чувствительности лимфоцитов периферической крови к глюкокортикоидам. В зависимости от характера чувствительности отмечается очень низкая, низкая, средняя, высокая и очень высокая чувствительность. (Способ определения чувствительности к глюкокортикоидам *in vitro*. Патент на полезную модель FAP 20220219) [1]

В настоящее время изучение субпопуляций Т-лимфоцитов в СЖ здоровых людей крайне сложно. Это связано с малым количеством СЖ в полости сустава здорового человека (не более 2 мл даже в самом крупном – коленном суставе, которая равномерно распределена по всей суставной полости) и её высокой вязкостью, что крайне затрудняет её аспирацию у здорового человека. В связи с этим, исследователи вынуждены сравнивать полученные данные либо с показателями периферической крови здоровых лиц, либо с показателями крови при данном заболевании, или же с показателями СЖ при других заболеваниях, сопровождающихся синовиальным выпотом (остеоартрит с реактивным синовитом, СКВ, реактивные артриты, анкилозирующий спондилоартрит), что обуславливает противоречивость полученных данных или же используется СЖ, извлечённая из суставов трупов лиц, погибших от случайных причин и не страдавших при жизни какой-либо суставной патологией. Однако эта выборка весьма невелика (не более

10-15 образцов), что также влияет на характер достоверности полученных данных. Однако, данная методика не совсем корректна, т. к. не позволяет оценить характер изменений в патологической СЖ. Поэтому нами разработана методика теоретического расчета субпопуляций лимфоцитов в нормальной СЖ.

В основе методики расчета нами положено нормальное содержание лейкоцитов в СЖ (до 200 в 1 мкл), а содержание лимфоцитов около 30%, от всего клеточного состава, т.е. абсолютное количество лимфоцитов в СЖ в норме составляет 60 клеток в 1 мкл. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- С.55;125. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология национальное руководство.- Москва: ГЭОТАР-Медиа,-2008.-714с.

По данным того же источника количество лимфоцитов периферической крови составляет 4500 клеток в 1 мкл. Определяем соотношение лимфоцитов в периферической крови и синовиальной жидкости: $4500:60=75$. Следовательно, в СЖ количество лимфоцитов в 75 раз меньше по сравнению с показателями крови. На основании этой разницы мы рассчитывали показатели субпопуляций лимфоцитов в СЖ здорового человека (теоретическая норма). Полученные данные позволяют оценивать характер изменений в СЖ при различных заболеваниях, сопровождающихся синовиальным выпотом. Данный способ оценки оформлен как рационализаторское предложение (рацпредложение №8 от 16.06.11г.).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows (версия 5.5)». Достоверность полученных величин определялась при помощи U- критерия Вилкинсона в модификации Манна – Уитни. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был последовательно изучен характер чувствительности к ГК и иммунологические показатели СЖ у больных РА.

В таблице 1 приведен характер иммунологических показателей СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к бетаметазону.

Из данных таблицы 1 видно наличие достоверных различий уровня CD3,% и CD4,% между очень высокочувствительными и высокочувствительными к бетаметазону пациентами ($p < 0,05$). Выявляются достоверные различия CD16,% между очень высокочувствительными и низкочувствительными пациентами ($p < 0,05$). Следовательно, выявляются различия по 3 показателям в зависимости от характера чувствительности к бетаметазону.

Следует также отметить, что обнаруживается многократное повышение всех относительных показателей в десятки и сотни раз в сравнении с теоретической нормой.

Таблица 1

Иммунологические показатели СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к бетаметазону

№	Показатель	Очень высокочувствительные (n=15)	Высокочувствительные (n=8)	Низко чувствительные (n=5)	Очень низкочувствительные (n=6)	Теоретическая норма
1	CD3,%	43,83±1,12	51±2,04	32,1±2,7	60,33±2,12	0,48
2	CD4,%	21,07±1,01	28±2,41	20,6±0,97	30,29±1,61	0,48
3	CD8,%	18,36±0,96	24,25±4,33	23,1±0,98	25,12±1,78	0,48
4	CD4/CD8	1,19±0,09	1,22±0,21	0,9±0,1	1,25±0,11	
5	CD16,%	19,92±1,34	20±1,22	25,5±0,75	22,67±1,33	0,16
6	CD20,%	22,83±1,03	28,5±4,17	23,1±0,76	30,13±2,06	0,3
7	CD 23,%	20,25±1,80	26,75±7,72	28,5±0,5	21,33±,30	0,26
8	CD 25,%	17,33±1,21	22,33±3,28	24±2,10	24,2±0,67	0,27
9	CD95,%	19±1,40	19±1,40	26,5±1,98	24,7±0,33	0,37

Далее изучалась взаимосвязь иммунологических показателей СЖ в зависимости от характера чувствительности к метилпреднизолону. В таблице приведена взаимосвязь иммунологических показателей СЖ в зависимости от характера чувствительности к метилпреднизолону.

Из результатов таблицы 2, видны достоверные

различия относительных показателей CD3,% , CD4,% и CD8,% между очень высокочувствительными и очень низкочувствительными к метилпреднизолону пациентами (p<0,05). Также выявляются различия CD16,% между очень высокочувствительными и высокочувствительными пациентами (p<0,05).

Таблица 2

Иммунологические показатели СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к метилпреднизолону

№	Показатель	Очень высокочувствительные (n=16)	Высокочувствительные (n=2)	Низко чувствительные (n=4)	Очень низкочувствительные (n=12)	Теоретическая норма
1	CD3,%	43,62±1,26	33,0±1,4	42,6±1,71	52,89±2,51	0,48
2	CD4,%	21,62±1,11	20,5±0,25	29,37±4,56	27,8±1,39	0,48
3	CD8,%	17,5±1,09	22,0±1,28	28,31±3,28	25,22±1,44	0,48
4	CD4/CD8	1,28±0,11	0,9±0,1	1,07±0,03	1,17±0,12	
5	CD16,%	19,4±0,57	23,7±0,36	23,5±1,43	20,89±0,35	0,16
6	CD20,%	22,75±1,12	26,5±1,1	21,02±1,20	28,37±1,02	0,3
7	CD 23,%	19,35±1,04	26,75±1,5	22,43±3,01	24,02±1,12	0,26
8	CD 25,%	16,35±1,11	19,4±1,12	23,77±4,15	21,77±0,81	0,27
9	CD95,%	19,88±1,17	31,89±1,1	21,15±1,89	21,98±0,94	0,37

Также изучалась взаимосвязь иммунологических показателей СЖ в зависимости от характера чувствительности к дексаметазону. В таблице 3 приведена

взаимосвязь иммунологических показателей СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к дексаметазону.

Таблица 3

Иммунологические показатели СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к дексаметазону

№	Показатель	Очень высокочувствительные (n=17)	Высоко чувствительные (n=2)	Низко чувствительные (n=6)	Очень низкочувствительные (n=9)	Теоретическая норма
1	CD3,%	47,18±1,02	45,0±3,5	46,9±3,09	44,13±0,77	0,48
2	CD4,%	21,35±0,94	27,0±2,0	32,7±2,07	22,76±1,05	0,48
3	CD8,%	23,28±2,70	16,0±2,0	27,3±2,38	19,34±0,78	0,48
4	CD4/CD8	0,96±0,09	1,77±0,02	1,20±0,13	1,15±0,04	
5	CD16,%	19,04±0,40	18,6±1,4	20,98±1,54	22,34±0,94	0,16
6	CD20,%	25,11±0,85	29,0±7,1	24,83±2,16	22,34±0,79	0,3
7	CD 23,%	18,49±1,13	33,1±11,0	24,35±1,18	23,11±0,75	0,26
8	CD 25,%	18,7±0,79	20,0±2,0	28,4±2,13	18,36±0,88	0,27
10	CD95,%	19,76±1,25	20,0±3,0	24,33±1,33	21,16±1,35	0,37

Обнаруживаются различия показателя CD20,% между очень высокочувствительными и очень низкочувствительными пациентами (p<0,05). Также выявлено различие показателей CD 23,% CD 25,% и между очень высокочувствительными и высоко

чувствительными пациентами (p<0,05). Выявляются различия по 8 показателям СЖ в зависимости от характера чувствительности к метилпреднизолону. Обнаруживается многократное повышение всех относительных показателей в десятки и сотни раз в

сравнении с теоретической нормой.

Полученные результаты показывают наличие достоверных различий показателей CD4,% между очень высокочувствительными и низкочувствительными пациентами ($p < 0,05$). Обнаруживается различие уровня показателя CD8,% между очень высокочувствительными и высокочувствительными пациентами и высокочувствительными и низкочувствительными пациентами ($p < 0,05$). Также выявлены различия показателя CD 25, % между очень высокочувствительными и низкочувствительными ($p < 0,05$)

и низкочувствительными и очень низкочувствительными ($p < 0,05$). Таким образом, выявляются различия по 3 показателям в зависимости от характера чувствительности к дексаметазону.

Затем изучалась взаимосвязь между иммунологическими показателями и характером чувствительности к преднизолону. В таблице 4 указана взаимосвязь иммунологических показателей СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к преднизолону.

Таблица 4

Иммунологические показатели СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к преднизолону

№	показатель	очень высокочувствительные (n=15)	высокочувствительные (n=5)	низкочувствительные (n=6)	очень низкочувствительные (n=8)	теоретическая норма
1	CD3,%	44,26±0,89	48,5±8,5	43,25±3,64	48,44±5,40	0,48
2	CD4,%	19,78±0,78	26,0±4,0	31,5±5,98	25,44±2,15	0,48
3	CD8,%	19,24±0,76	25,5±11,5	24±6,22	22,66±1,96	0,48
4	CD4/CD8	1,08±0,12	1,2±0,4	1,36±0,14	1,15±0,09	
5	CD16,%	20,43±1,95	17,0±2,1	19,0±0,58	22,55±1,35	0,16
6	CD20,%	23,86±1,24	22,5±4,5	23,5±5,56	26,11±1,05	0,3
7	CD 23,%	18,0±2,05	14,5±3,5	30,0±6,22	24,89±1,76	0,26
8	CD 25,%	15,0±0,85	21,5±5,5	24,0±4,96	22,88±1,03	0,27
9	CD95,%	20,0±1,90	12,5±1,5	24,25±3,47	24,78±0,71	0,37

Данные таблицы показывают наличие достоверных различий показателя CD4,% между очень высокочувствительными и низкочувствительными пациентами. Также обнаруживается различие показателя CD 23, % между высокочувствительными и низкочувствительными пациентами ($p < 0,05$). Выявлено достоверное различие показателя CD95,% между очень высокочувствительными и высокочувствительными и высокочувствительными и низкочувствительными

пациентами ($p < 0,05$). Следовательно, выявляются различия по 3 показателям в зависимости от характера чувствительности к преднизолону в СЖ.

Нами изучалась взаимосвязь иммунологических показателей в СЖ в зависимости от характера чувствительности к гидрокортизону. В таблице приведена взаимосвязь иммунологических показателей СЖ и характера чувствительности к гидрокортизону.

Таблица 5

Иммунологические показатели СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к гидрокортизону

№	показатель	очень высокочувствительные (n=22)	высокочувствительные (n=5)	низкочувствительные (n=3)	очень низкочувствительные (n=4)	теоретическая норма
1	CD3,%	43,09±0,25	47,66±0,88	21,3±1,78	65,3±4,07	0,48
2	CD4,%	23,15±0,74	25,33±2,33	20,78±1,21	33,44±3,03	0,48
3	CD8,%	20,04±0,55	19,33±1,76	25,3±1,98	32,3±2,15	0,48
4	CD4/CD8	1,21±0,03	1,30±0,18	0,8±0,3	1,03±0,12	
5	CD16,%	19,93±1,17	20,33±1,45	24±2,34	22,57±2,13	0,16
6	CD20,%	23,28±1,60	22,33±2,33	24,5±2	31,45±2,15	0,3
7	CD 23,%	22,28±2,42	25,33±1,33	28,5±1,5	16,14±1,06	0,26
8	CD 25,%	19,43±1,86	16,0±2,0	32,3±3,0	25,34±0,75	0,27
9	CD95,%	19,57±1,15	26,33±3,18	32,3±3,0	19,78±1,33	0,37

Данные таблицы 5 свидетельствуют о наличии достоверных различий показателей CD3,%, CD4,% CD20,% и CD 25,% между очень высокочувствительных и очень низкочувствительных пациентов СЖ. Таким образом, выявляются различия по 4 показателям в СЖ в зависимости от характера чувствительности к гидрокортизону.

приведены различия иммунологических показателей СЖ в зависимости от характера чувствительности к триамцинолону.

Данные таблицы свидетельствуют о наличии достоверных различий показателей CD3,%, CD4,% и CD20,% между очень высокочувствительных и низкочувствительных пациентов СЖ. Таким образом, выявляются различия по 3 показателям между очень высокочувствительными и низкочувствительными пациентами.

Далее изучались взаимосвязи иммунологических показателей СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к триамцинолону. В таблице 6

Иммунологические показатели СЖ больных РА в зависимости от характера чувствительности к триамцинолону

№	показатель	очень высокочувствительные (n=24)	высокочувствительные (n=5)	среднечувствительные (n=1)	низкочувствительные (n=4)	теоретическая норма
1	CD3,%	43,05±0,87	48,54±2,51	57	66,75±4,75	0,48
2	CD4,%	23,12±0,62	29,45±1,98	30	36,55±2,51	0,48
3	CD8,%	20,16±1056	21,34±1,23	37	26,76±3,51	0,48
4	CD4/CD8	1,15±0,07	1,13±0,75	0,8	1,48±0,28	
5	CD16,%	20,54±0,91	21,66±0,65	17	23,56±2,51	0,16
6	CD20,%	22,55±0,88	20,54±0,34	27	40,5±0,5	0,3
7	CD 23,%	22,13±0,61	24,3±1,35	11	32,5±4,5	0,26
8	CD 25,%	20,11±0,71	16,45±0,95	27	18,5±2,5	0,27
9	CD95,%	21,33±0,57	28,61±0,98	31	25,5±1,1	0,37

Сравнивая препараты, влияющие на количество показателей СЖ можно сделать вывод, что отмечается с одной стороны, однонаправленное влияние на иммунологические показатели, а с другой стороны, отмечается определенная зависимость между видом ГКС, которая зависит от продолжительности действия лекарственного средства. Так гидрокортизон и метилпреднизолон, являясь препаратами короткого действия влияют на большое число показателей СЖ по сравнению с препаратами более длительного действия. Кроме того, возможно, содержащийся в составе бетаметазона, дексаметазона и триамцинолона атом фтора, также возможно ограничивают влияние на число показателей [10,12,13,14].

Таким образом, все ГКС оказывают влияние на CD3%, CD4%, CD8% СЖ между очень высокочувствительными и низко (очень низко) чувствительными пациентами, что обусловлено чувствительностью рецепторов к лекарственным средствам.

Важной причиной является проблема синовита, при котором отмечается рецидивирующее скопление жидкости в пораженном суставе. Известно, что синовиальная оболочка является полунепроницаемой мембраной. Механизмы развития этого состояния весьма сложны и полностью не изучены. Следует отметить, что лимфоциты в СЖ, вырабатываются клетками СЖ и их рецепторы отличаются по характеру чувствительности. Естественно, что характер чувствительности к ГК будет отличаться от чувствительности в периферической крови. Полученные данные позволяют использовать полученные данные, проводя при необходимости определение чувствительности к ГК в СЖ, что позволяет более эффективно купировать явления синовита внутрисуставным введением ГК с максимальной степенью чувствительности [4,7,15].

Изучение влияния ГК на иммунологические показатели СЖ также выявило с одной стороны общее влияние в зависимости от характера чувствительности на CD3%, CD4% (за исключением преднизолона), а с другой влияние на отдельные показатели, присущие конкретному препарату. Выявляется различие уровня CD16% в зависимости от степени чувствительности, оказываемыми бетаметазоном и

метилпреднизолоном в СЖ на данный показатель. Обнаруживается влияние метилпреднизолона и дексаметазона на уровень CD8% в зависимости от степени чувствительности в СЖ. Было выявлено влияние в зависимости от степени чувствительности в СЖ со стороны метилпреднизолона, антипролиферативным эффектом данных препаратов гидрокортизону и триамцинолону на уровень В-лимфоцитов (CD20%), что обусловлено действием этих ЛС на синовиальную оболочку, и как следствие - выработку ими В-лимфоцитов, а также межклеточную кооперацию иммунного ответа в пораженном суставе. Нами было выявлено влияние в СЖ в зависимости от степени чувствительности дексаметазона и гидрокортизона на значения CD25%. И, наконец, обнаруживается влияние лишь на один показатель, присущее лишь одному препарату. Так выявляется влияние в зависимости от характера чувствительности метилпреднизолона на показатель CD23%, а преднизолона – на CD95%.

Сопоставляя влияние на ГКС на субпопуляции лимфоцитов в СЖ можно сделать вывод о том, что имеется, во-первых, общий механизм, объясняющий различия в чувствительности и проявляющийся различием числа CD3 и CD4 в СЖ между очень высоко и очень низкочувствительными к препаратам пациентами, а во-вторых, наличием влияния лишь на единичные показатели, присущие конкретному препарату и зависящие от его химической структуры (фторированная группа) [6,8,14,15].

Полученные данные свидетельствуют о том, что именно в суставах происходят наиболее значимые изменения. Это говорит о том, что суставы являются основным плацдармом развития заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. Выявляются различия иммунологических показателей СЖ в зависимости от характера чувствительности к лекарственным средствам.

2. В СЖ больных РА выявляются во всех случаях различия уровней CD3% и CD4%, а также различия в уровнях CD16%, CD20%, CD23%, CD25% и CD95%, зависящие от характера чувствительности к конкретному препарату.

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 20220219
2. Котёлкина А.А., Стручко Г.Ю., Л.М. Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Тимофеева Н.Ю. Характеристика синовиальной жидкости в норме и при некоторых патологических процессах. // *Acta medica Eurasica*. 2017. № 4С.74-78.
3. Матвеева Е.Л., Чепелева М.В. Взаимосвязь некоторых иммунологических и биохимических показателей в синовиальной жидкости больных дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 12. С. 258–263.
4. Barnes PJ. Glucocorticosteroids Handb // *Exp Pharmacol*. 2017;237:93-115.
5. Branco RG, Garcia PC, Tasker RC. Another step in understanding glucocorticoid resistance in critical illness // *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5):489-490.
6. 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
7. Helen L. Wright, Max Lyon, Elinor A. Chapman, Robert J. Moots, Steven W. Edwards Rheumatoid arthritis synovial fluid neutrophils drive inflammation through production of chemokines, reactive oxygen species, and neutrophil extracellular traps. // *Front Immunol*. 2020; 11: 584116. Published online 2021 Jan 5. doi: 10.3389/fimmu.2020.584116
8. Macfarlane E, Seibel MJ, Zhou H. Arthritis and the role of endogenous glucocorticoids. *Bone Res*. 2020 Sep 8;8:33. doi: 10.1038/s41413-020-00112-2. PMID: 32963891; PMCID: PMC7478967.
9. 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
10. Paugh SW, Bonten EJ, Evans WE. Inflammation mediated glucocorticoid resistance: The receptor rheostat. // *Mol Cell Oncol*. 2015 Nov 11;3(1)
11. 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.
12. Qiang Guo, Yuxiang Wang, Dan Xu, Johannes Nossent, Nathan J. Pavlos, Jiakexu Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies // *Bone Res*. 2018; 6: 15. Published online 2018 Apr 27. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9
13. Straub RH, Cutolo M. Glucocorticoids and chronic inflammation. // *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(suppl 2):ii6-ii14. Review
14. Timmermans S., Souffriau J., Libert C.A General Introduction to Glucocorticoid Biology // *Front Immunol*. 2019; 10: 1545. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545
15. Wilkinson L., Verhoog N J D, Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance // *Endocr Connect*. 2018 Dec; 7(12): R328–R349 doi: 10.1530/EC-18-0421.