



Стероидорезистентность при воспалительных заболеваниях кишечника: механизмы развития, тактика врача при выборе терапии для пациента

Л.В. Тарасова✉, Ю.В. Цыганова

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

✉tlarisagast18@mail.ru

Аннотация

Данный обзор освещает проблему стероидорезистентности в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Подробно описываются путь глюкокортикостероидов в организме человека, внегеномные и геномные эффекты препаратов. Проведен анализ и систематизированы возможные модели стероидорезистентности при воспалительных заболеваниях кишечника. Подчеркивается необходимость использования актуальных статистических данных при выборе препаратов для пациентов со стероидной резистентностью. Определено, что наиболее эффективным вариантом при подборе терапии в данном случае может выступать генно-инженерный биологический препарат устекинумаб.

Ключевые слова: стероидорезистентность, глюкокортикостероиды, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерные биологические препараты, устекинумаб.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Стероидорезистентность при воспалительных заболеваниях кишечника: механизмы развития, тактика врача при выборе терапии для пациента. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 41–44. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00548

Steroid resistance in inflammatory bowel diseases: mechanisms of development, physician's tactics in choosing therapy for a patient

Larisa V. Tarasova✉, Yulia V. Tsyganova

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

✉tlarisagast18@mail.ru

Abstract

This review highlights the problem of steroid resistance in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). The pathway of glucocorticosteroids in the human body, extragenomic and genomic effects of drugs are described in detail. The analysis and systematization of possible models of steroid resistance in IBD are carried out. The need to use current statistical data when choosing drugs for patients with steroid resistance is emphasized. It is determined that the most effective option for selecting therapy, in this case, may be the genetically engineered biological drug ustekinumab.

Key words: steroid resistance, glucocorticosteroids, inflammatory bowel diseases, biological therapy, ustekinumab.

For citation: Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Steroid resistance in inflammatory bowel diseases: mechanisms of development, physician's tactics in choosing therapy for a patient. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 41–44 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00548

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – широко распространенная проблема, требующая глубокого изучения в целях усовершенствования диагностического подхода и выбора максимально эффективных способов лечения. Средняя распространенность ВЗК в Европе составляет 505/100 тыс. населения для язвенного колита и 322/100 тыс. – для болезни Крона [1]. Распространенность и заболеваемость в Российской Федерации разнородна по регионам, зависит от характеристик среды проживания: так, в Московской области заболеваемость ВЗК оценивается в пределах 5,1/1 млн, распространенность – 60,7/100 тыс. [1], в Иркутске распространенность ВЗК составляет 74,9/100 тыс., в Республике Татарстан – 40/100 тыс. населения [1]. Средний показатель заболеваемости по РФ оценивается в пределах 4,1/100 тыс. населения для язвенного колита и 0,8/100 тыс. – для болезни Крона [2]. Ежегодный прирост заболеваемости составляет от 5 до 20 случаев

на 100 тыс. населения с устойчивой динамикой к увеличению (в 6 раз за последние 40 лет) [2].

Продолжительность и качество жизни пациента, прогноз для жизни, здоровья и трудоспособности в большей степени зависят от эффективности назначаемой терапии, ее побочных эффектов и стоимости. Согласно данным первого анализа национального Регистра ВЗК, при лечении ВЗК в РФ чаще всего используются стероиды (79,3% и 65% при язвенном колите и болезни Крона соответственно), за ними – препараты 5-аминосалициловой кислоты: в 47% при язвенном колите, 32,4% – при болезни Крона [1].

Таким образом, стероиды применяются у большинства пациентов с ВЗК. Действующими клиническими рекомендациями, одобренными научным советом Минздрава России, определено понятие стероидорезистентности, характеризующееся «отсутствием положительной динамики со стороны клинических и лабора-

торных показателей, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней в случае тяжелой атаки; в случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона в течение 2 недель» [3].

При этом известно, что средняя частота гормонорезистентного язвенного колита колеблется от 9% до 16%, при болезни Крона резистентность к ГКС встречается у 16–20% [3]. При остром тяжелом язвенном колите стероидрезистентными являются от трети до половины (по разным данным) пациентов [5, 6]. Точная оценка риска стероидрезистентности у пациентов с тяжелым язвенным колитом имеет первостепенное значение, поскольку отсрочка начала экстренной терапии является признанным фактором, определяющим заболеваемость и смертность [7].

Для оценки возможных механизмов стероидрезистентности должен быть рассмотрен обмен ГКС в организме. ГКС, поступая в системный кровоток, связываются с двумя типами белков: с кортикостероидсвязывающим глобулином и с альбумином (в меньшей степени). Проникая внутрь клетки-мишени, ГКС связываются с альфа-изоформой специфических глюкокортикоидных внутриклеточных рецепторов (ГР). Важную роль здесь играют белки теплового шока (heat shock protein, Hsp90 и Hsp70), обеспечивающие высокое сродство рецептора к ГКС посредством поддержания оптимальной конформации гормонсвязывающего домена рецептора [8]. Внутри цитоплазмы может происходить связывание ГКС с местными плазматическими (возможно, и митохондриальными) вариантами ГР и реализация внегеномных эффектов ГКС [9]. Геномный эффект реализуется внутри ядра клетки. Воздействие соединения «ГКС+рецептор» на ДНК клетки, а именно, промоторный фрагмент стероид-отвечающего гена (глюкокортикоид-отвечающий элемент (glucocorticoid response element – GRE)), активаторный белок транскрипции (AP-1), ядерный фактор каппа В (NF-κB) регулирует активность транскрипции некоторых других генов [8]. Результатом данной последовательности действий будет являться экспрессия или супрессия мРНК, регуляция множественных сигнальных каскадов, в том числе убиквитин-зависимых, и синтеза белков и ферментов, реализующих клеточные эффекты [8].

Влияние на формирование стероидрезистентности могут иметь ряд факторов: возраст, пол, продолжительность заболевания, пребывание в стационаре, частота стула, сопутствующие инфекции (цитомегаловирусная инфекция – ЦМВ, *Clostridium difficile*), анамнез приема лекарств и внекишечные проявления, абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, С-реактивный белок, СОЭ и альбумина сыворотки крови, эндоскопические предикторы до начала лечения, включая шкалу Мейо,

оценку эндоскопического индекса тяжести, сужение просвета и ректальное сохранение [10].

С целью обобщения факторов, влияющих на ответ организма больного ВЗК на воздействие ГКС, определим вероятные модели стероидрезистентности.

1. Снижение абсорбции ГКС из желудочно-кишечного тракта (имеются исследования, отрицающие правомерность данной модели) [8].

2. Кахексия. Белковая недостаточность ведет к нарушению транспорта ГКС [11].

3. Уменьшение количества ГР (имеются исследования, отрицающие правомерность данной модели) [8].

4. Нарушение соотношения изоформ ГР (активна лишь альфа-форма, одна из трех возможных). Согласно ряду исследований, гиперэкспрессия изоформы глюкокортикоидного рецептора бета (GR-β) связана со стероидрезистентным заболеванием [12].

5. Мутация гена, кодирующего образование ГР (дополнительными симптомами будут являться выраженная артериальная гипертензия и увеличение выработки тестостерона). SLC7A5 был идентифицирован как репрезентативный ген, ассоциированный с резистентностью к глюкокортикоидной терапии [13]. Белок Twist1 (TW1) является ингибитором апоптоза и обладает иммунными регуляторными функциями, влияющими на развитие стероидрезистентности у пациентов с ВЗК [14].

6. Наличие гена множественной лекарственной устойчивости (multiple drug resistancy, MDR1). Увеличение доли Р-гликопротеида 170 «выводит» лекарственные препараты из клетки [8].

7. Конститутивная эпителиальная активация провоспалительных медиаторов, включая NF-κB, приводящая к ингибированию транскрипционной активности глюкокортикоидных рецепторов [15].

8. Важным посттрансляционным моментом в развитии ВЗК является модификация убиквитирования [16]. Убиквитин-конъюгирующий фермент (E2) I типа (UBE2W) активирует сигнальный путь NF-κB [17]. Соответственно, также может иметь значение в развитии устойчивых к воздействию ГКС состояний.

9. Роль ЦМВ в развитии стероидной резистентности. ЦМВ-инфекция увеличивает риск развития стероидной резистентности или зависимости ($p=0,002$ и отношение шансов = 3,147; $p=0,002$ и отношение шансов = 5,085 соответственно) [18, 19].

Установлено, что больные ВЗК с симптомами тревоги/депрессии имели более высокий риск развития стероидной резистентности и плохих исходов, связанных с ВЗК, что, по всей видимости, может быть связано со снижением экспрессии мРНК GR у пациентов с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством [20–22].

Стандартное лечение стероидрезистентных форм ВЗК заключается в назначении препаратов циклоспорин и инфликсимаб [23, 24]. Циклоспорин может быть более полезным, чем инфликсимаб, поскольку его действие не зависит от взаимодействия с белковыми молекулами

кулами и не будет теряться через воспаленный кишечник с повышенной проницаемостью стенки [23]. Около 11% пациентов со стероидзависимой формой иммуноопосредованного колита являются инфликсимаб-рефрактерными и нуждаются в дополнительных иммуносупрессивных препаратах [24].

В данном случае принципиально важным становится вопрос выживаемости пациентов при использовании тех или иных видов терапии. Выживаемость определяется как время от момента назначения генно-инженерных биологических препаратов до момента прекращения приема препарата или до момента переключения на другой препарат [1]. Самая высокая 2-летняя выживаемость отмечена для устекинумаба при болезни Крона (96%), для тофацитиниба – при язвенном колите (89,3%), для ведолизумаба – при язвенном колите и болезни Крона (92,5% и 88,4% соответственно) [1].

Устекинумаб представляет собой к-моноклональное антитело IgG1, направленное против общей субъединицы p40 интерлейкина-12 и интерлейкина-23, которые активируют Th1- и Th17-опосредованные иммун-

ные реакции соответственно. Доказана его эффективность при краткосрочной и долгосрочной эффективности устекинумаба как при сравнительно низкой активности заболевания, так и в течении умеренного и тяжелого язвенного колита [25]. Тактика врача при выборе препарата для лечения стероидорезистентных форм ВЗК с использованием устекинумаба является оправданной.

Заключение

Стероидорезистентность в терапии ВЗК является нередким явлением, требующим максимально быстрого и эффективного ответа со стороны врача. Тактика ведения пациента должна базироваться на таких статистических данных, как выживаемость, актуальных для данной популяции. Наиболее целесообразным вариантом при подборе терапии в данном случае представляется использование генно-инженерного биологического препарата устекинумаб.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Белюсова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в Российской Федерации. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колопроктология*. 2023;22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82
- Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation. The first results of the analysis of the national Register. *Coloproctology*. 2023;22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 (in Russian).
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66 – 73. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. The current state of the problem (literature review). *Evidence-based gastroenterology*. 2020;9(2):66 – 73 (in Russian).
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;1(83):10-44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A. et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Coloproctology*. 2023;1(83):10-44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 (in Russian).
- Харитонов А.Г., Шукина О.Б., Кондрашина Э.А. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):734-43. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743 Kharitonov A.G., Shchukina O.B., Kondrashina E.A. Hormonal resistance in inflammatory bowel diseases. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):734-43. DOI: 10.18786/2072-05-2016-44-6-734-743 (in Russian).
- Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue Therapies for Steroid-refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Review. *J Crohns Colitis* 2023;17(6):972-994. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad004
- Daetwyler E, Wallrabenstein T, König D et al. Corticosteroid-resistant immune-related adverse events: a systematic review. *J Immunother Cancer* 2024;12(1):e007409. DOI: 10.1136/jitc-2023-007409
- Revés J, Bravo AC, Nascimento CN et al. Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis in Infliximab-Experienced Patients. *GE Port J Gastroenterol* 2024;31(5):314-24. DOI: 10.1159/000537693
- Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии. 2-е издание, доп. и перераб. М.: Прима Принт, 2022. Golovenko O.V., Khomeriki S.G., Ivanova E.V. et al. Inflammatory bowel diseases: clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis, principles of modern therapy. 2nd edition, additional and revised, Moscow: Prima Print, 2022 (in Russian).
- Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахметова О.Г. и др. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки*. 2017;12(1):27-33. DOI 10.23868/201703003 Todosenko N.M., Koroleva Yu.A., Khaziakhmetova O.G. et al. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes and cells*. 2017;12(1):27-33. DOI 10.23868/201703003 (in Russian).
- Bamias G, Kokkoti G, Gizis M et al. Predictors of Response to Vedolizumab in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Greek VEDO-IBD Cohort. *Dig Dis Sci* 2022;67(3):1007-17. DOI: 10.1007/s10620-021-06907-5
- Li J, Wang F, Zhang, HJ et al. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: clinical response and predictors. *World J Gastroenterol* 2015;21:3005-15. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3005
- Hasan MM, Tory S. Association between glucocorticoid receptor beta and steroid resistance: A systematic review. *Immun Inflamm Dis* 2024;12(1):e1137. DOI: 10.1002/iid3.1137
- Li Q, Liu Y, Li B et al. Bioinformatics analysis of oxidative stress genes in the pathogenesis of ulcerative colitis based on a competing endogenous RNA regulatory network. *Peer J* 2024;12:e17213. DOI: 10.7717/peerj.17213
- Liu C, Mo LH, Feng BS et al. Twist1 contributes to developing and sustaining corticosteroid resistance in ulcerative colitis. *Theranostics* 2021;11(16):7797-812. DOI: 10.7150/thno.62256
- Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003;178(3):339-46. DOI: 10.1677/joe.0.1780339
- Zou M, Zeng QS, Nie J et al. The Role of E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinases in Inflammatory Bowel Disease: Friend or Foe? *Front Immunol* 2021;12:769167. DOI: 10.3389/fimmu.2021.769167
- Wang S, Pu J, Li X et al. UBE2W Improves the Experimental Colitis by Inhibiting the NF-κB Signaling Pathway. *Dig Dis Sci* 2022;67(12):5529-5539. DOI: 10.1007/s10620-022-07453-4
- Gerçeker E, Saygılı F, Avcı A, Yuceyar H. Steroid Resistance/Dependence Might Be an Alarming Feature for Cytomegalovirus Infection Among Ulcerative Colitis Patients With Increased Disease Activity. *Cureus* 2022;14(10):e30873. DOI: 10.7759/cureus.30873

19. Wu XW, Wu L, Ji HZ, Wang FY. Relationship Between Cytomegalovirus Infection and Steroid Resistance in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60(11):3203-8. DOI: 10.1007/s10620-015-3733-6
20. Duan S, Yang Y, Cao Y et al. Symptoms of anxiety and depression associated with steroid efficacy and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Front Psychiatry* 2023;14:1029467. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1029467
21. Cattaneo A, Ferrari C, Turner L et al. Whole-blood expression of Inflammation- and glucocorticoid-related Mnas correctly separates treatment-resistant depressed patients from drug-free and responsive patients in the biodep study. *Transl Psychiatry* 2020; 10:232. DOI: 10.1038/s41398-020-00874-7
22. Gola H, Engler A, Morath J et al. Reduced peripheral expression of the glucocorticoid receptor alpha isoform in individuals with posttraumatic stress disorder: a cumulative effect of trauma burden. *PLoS One* 2014;9:e86333. DOI: 10.1371/journal.pone.0086333
23. Alam MF, Longo M, Cohen D et al. Infliximab versus ciclosporin in steroid resistant acute severe ulcerative colitis: a model-based cost-utility analysis of data from CONSTRUCT pragmatic trial. *BMC Health Serv Res* 2023;23(1):226. DOI: 10.1186/s12913-023-09233-w
24. Yu S, Li H, Li Y et al. Development and validation of novel models for the prediction of intravenous corticosteroid resistance in acute severe ulcerative colitis using logistic regression and machine learning. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2022;10:goac053. DOI: 10.1093/gastro/goac053
25. Komeda Y, Tribonias G, Kono M et al. Real-World Data on Short-Term and Long-Term Treatment Results of Ustekinumab in Patients with Steroid-Resistant/Dependent Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis* 2023;8(4):161-66. DOI: 10.1159/000534457

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: tlarisagast18@mail.ru

Цыганова Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

Поступила в редакцию: 24.01.2025

Поступила после рецензирования: 29.01.2025

Принята к публикации: 30.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Tarasova – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanov Chuvash State University. E-mail: tlarisagast18@mail.ru

Yulia V. Tsyganova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanov Chuvash State University. E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

Received: 24.01.2025

Revised: 29.01.2025

Accepted: 30.01.2025