

Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр»

А.В. Гордеев[✉], Е.В. Матьянова, Е.А. Галушко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Введение. В России, как и во всем мире, широко распространено использование глюкокортикоидов (ГК) в терапии ревматоидного артрита (РА), зачастую выходящее за рамки профессиональных рекомендаций как по продолжительности, так и по дозовому режиму, что обуславливает актуальность изучения отдаленных последствий такого «неправильного» (EULAR, 2022 г.) использования ГК в терапии РА. **Материалы и методы.** Из 1143 пациентов с активным РА (ACR/EULAR 2010 г.) сформированы две группы: А ($n=782$) – больные РА, имеющие опыт использования системных ГК более 6 мес; группа В ($n=245$) – без опыта приема ГК. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (CIRS).

Результаты. Больные в группе А были старше ($p<0,0001$), с большей длительностью РА ($p=0,0004$) и чаще с IV рентгенологической стадией РА ($p=0,02$). При сопоставимой (DAS28) активности РА у них чаще выявлялся D2T-вариант РА ($p=0,036$). Терапия РА в группе А характеризовалась большим количеством использованных базисных противовоспалительных препаратов ($p=0,0003$), более частым развитием метотрексат-индуцированного гепатита ($p=0,03$). В группе А интервал времени между дебютом РА и инициацией биологической терапии был больше ($p=0,0001$) и прямо коррелировал с длительностью ГК-терапии ($R_s=0,38$) при сопоставимой качественной структуре использованных генно-инженерных биологических препаратов. В этой же группе достоверно чаще диагностировались туберкулез, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, катаракта, остеопороз ($p<0,05$) и его осложнения при сопоставимой частоте сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, поражений желудочно-кишечного тракта. В группе А выявлялся более высокий индекс CIRS, а индекс тяжести CIRS был ниже, чем в группе В ($p<0,05$).

Заключение. Длительное использование ГК не приводило к снижению активности заболевания, торможению рентгенологического прогрессирования, оттягивало своевременное назначение генно-инженерных биологических препаратов и сопровождалось повышением мультиморбидной нагрузки.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, мультиморбидность, нежелательные реакции

Для цитирования: Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Галушко Е.А. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив. 2023;95(5):380–385. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202196

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame"

Andrey V. Gordeev[✉], Elena V. Matyanova, Elena A. Galushko

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. In Russia, as well as throughout the world, the use of glucocorticoids (GC) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is widespread, often going beyond the recommendations for both duration and dose regimen, which makes it relevant to study the long-term consequences of such a "wrong" (EULAR, 2022) use of GC in RA therapy.

Materials and methods. Of 1143 patients with active RA (ACR/EULAR 2010), two groups were formed: A ($n=782$) RA patients with more than 6 months of experience with systemic GC; group B ($n=245$) – no experience of taking GC. The cumulative disease index (CIRS) was used to assess the comorbidity profile.

Results. Patients in group A were older ($p<0.0001$), with a longer duration of RA ($p=0.0004$) and more often with IV radiological stage ($p=0.02$). With comparable (DAS28) RA activity, the D2T variant of RA was more often detected in them ($p=0.036$). RA therapy in group A was characterized by a large number of used disease-modifying anti-rheumatic drugs ($p=0.0003$), more frequent development of methotrexate-induced hepatitis ($p=0.03$). In group A, the time interval between the onset of RA and the initiation of biological therapy was longer ($p=0.0001$) and directly correlated with the duration of GC therapy ($R_s=0.38$) with a comparable qualitative structure of the used b/tsDMARDs. In the same group, tuberculosis, hypertension, chronic kidney disease, cataract and osteoporosis ($p<0.05$) and its complications were diagnosed significantly more often with a comparable frequency of cardiovascular disease, diabetes, and gastrointestinal lesions. In group A, a higher CIRS multimorbidity index was detected, and the CIRS severity index was lower than in group B ($p<0.05$).

Conclusion. Long-term use of GC did not lead to a decrease in disease activity, inhibition of radiographic progression, delayed the timely administration of b/tsDMARDs and was accompanied by an increase in the multimorbid load.

Keywords: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, multimorbidity, adverse reactions

For citation: Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame". Therapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):380–385. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202196

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гордеев Андрей Викторович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита. Тел: +7(910)464-46-42; e-mail: andrewgordeew@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9820-8851

✉ **Andrey V. Gordeev.** E-mail: andrewgordeew@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9820-8851

Матьянова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Elena V. Matyanova. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0002-2776-4276

Elena A. Galushko. ORCID: 0000-0002-2776-4276

Введение

Глюкокортикоиды (ГК) используются для лечения многих пациентов с различными состояниями и, возможно, являются наиболее важным и наиболее часто используемым классом иммунодепрессантов во всем мире [1]. Ревматология, в частности, представляет собой дисциплину, в которой многим пациентам для успешного лечения требуется использование ГК, хотя отношение к этому классу лекарств не всегда было и остается благосклонным и благоприятным. Чуть более 70 лет назад именно пациенты с ревматоидным артритом (РА) стали первым «полигоном» успешного лечебного использования ГК (соединения Е) в клинической медицине [2]. Однако уже через несколько лет стало очевидным, что длительное применение ГК, особенно в высоких дозах, может привести к существенным побочным эффектам, включая остеопороз, артериальную гипертензию, склонность к инфекциям, сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение и целый ряд других, не менее тяжелых осложнений [3]. С тех пор многочисленные исследования представляют различные выводы о преимуществах и рисках этих препаратов, обобщенных в многочисленных рекомендациях по лечению РА в отношении их оптимального использования [4, 5]. Несмотря на это, мнения об использовании ГК в реальной клинической практике до сих пор колеблются между полным одобрением и резким неприятием, вплоть до исключения (ACR, 2021 г.) их из арсенала терапевтических средств для лечения РА [3, 6]. Однако в настоящее время амплитуда этих колебаний уменьшается по мере накопления большего количества данных о соотношении пользы [7] и риска при рациональном использовании этих препаратов.

Десятилетняя эволюция взглядов профессионального сообщества ревматологов на стратегию применения ГК в терапии РА претерпела известную трансформацию от «...полезности добавления ГК в **низких** или **умеренно высоких** дозах...» (EULAR, 2010 г.) через «...рассмотрение применения **низких** доз ГК в течение первых **6 месяцев** болезни, которые следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно...» (EULAR, 2013 г.) к рекомендациям EULAR от 2022 г. – «**краткосрочное** (<3 месяцев) использование ГК следует рассматривать при назначении или замене базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в различных **режимах** дозирования и **путях** введения, но их следует снижать и **прекращать** как можно быстрее...» [4, 5, 8, 9]. Хотя, по мнению экспертов EULAR, действительность выглядит несколько иначе: «...хроническая терапия ГК продолжает использоваться примерно у половины пациентов с РА, а возможно, даже и у большей ее части» [10].

Вместе с этим в реальной клинической практике терапии РА вопросы именно токсичности ГК зачастую выходят на первый план, хотя и не все разделяют подобную пессимистическую точку зрения [9]. Большинство исследований токсичности ГК имеют низкое качество и небольшую продолжительность. При этом рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные этому вопросу, немногочисленны и обычно разрабатываются и проводятся в основном для изучения именно пользы от терапии, являясь, таким образом, слишком короткими, или включают слишком мало участников, чтобы правильно оценить побочные эффекты, вызванные ГК [8, 10], в том числе связанные с большой длительностью их использования. Что касается безопасности «рекомендованного» и/или «неправильного» использования ГК, до сих пор остается нерешенным целый ряд вопросов. Имеет ли значение продолжительность лечения и суммарная дозовая нагрузка ГК? Одинаков ли риск, если пациенты получают 1500–2000 мг

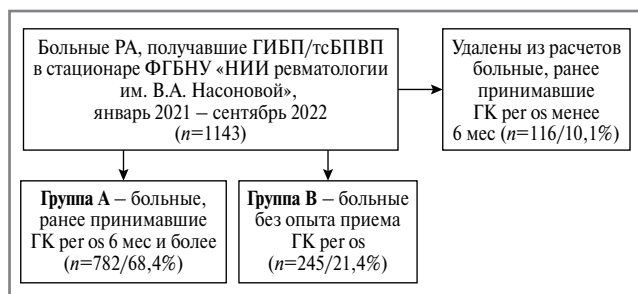


Рис. 1. Схема формирования изучаемых групп больных активным РА.

Fig. 1. Scheme of assignment of study groups of patients with active rheumatoid arthritis (RA).

преднизолона, как рекомендуется, краткосрочно (в течение 3 мес), по сравнению с той же общей дозой, применяемой с перерывами или в течение многих лет? Как относиться к ситуации, когда пациенты по рекомендации ревматологов или самостоятельно постоянно в течение многих лет принимают ГК, и каково тогда их лекарственное сопровождение и мультиморбидное окружение у больных РА?

Материалы и методы

В анализ включены 1143 госпитализированных в стационар пациента с активным РА (ACR/EULAR 2010 г.), не ответивших на традиционные БПВП и нуждающиеся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических БПВП (тсБПВП).

Всем пациентам проводились общепринятые клинико-инструментальные обследования [11]. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS [12, 13]).

На **рис. 1** показана схема формирования исследуемых групп. Группу А ($n=782$) составили больные РА, которые получали пероральные ГК в течение 6 мес и более (от 6 до 383 мес). Медиана длительности приема ГК составила 44 [19; 96] мес. Максимальная доза (в пересчете на преднизолон) в среднем была $12,6 \pm 9,7$ мг/сут. На момент включения в исследование 586 (74,9%) пациентов продолжали принимать ГК в средней дозе $6,7 \pm 4,2$ мг/сут, медиана периода их непрерывного приема к моменту включения в исследование составила 37 [15; 104] мес. В группу В ($n=245$) включены больные с активным РА, которые никогда ранее не получали пероральные ГК.

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего статистического значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при неправильном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения групп с неправильным распределением признака применялся тест Манна-Уитни (MW). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции R_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, длительно получавшие ГК (группа А), в среднем старше по возрасту и имели большую длительность РА (от момента дебюта суставного синдрома) по сравнению с

Таблица 1. Характеристика больных РА, включенных в исследование (n=1027)**Table 1. Characteristics of patients with RA included in the study (n=1027)**

Показатели		А (n=782)	В (n=245)	p
Возраст, M±SD, лет		52,1±13,5	47,9±16,6	<0,0001
Муж./жен., абс., %		139/643, 17,8/82,2	38/207, 15,5/84,5	н/д
Длительность РА, M±SD, лет		13,2±9,9	10,7±7,9	0,0004
Дебют РА до 18 лет, абс./%		53/6,8	38/15,5	<0,0001
D2T-вариант РА, абс./%		67/8,6	11/4,5	0,036
РФ+, абс./%		641/82	198/80,8	н/д
АЦЦП+, абс./%		588/75,2	189/77,1	н/д
Рентгенологическая стадия РА, абс./%	I	24/3,1	16/6,5	0,01
	II	349/44,6	112/45,7	н/д
	III	216/27,6	75/30,6	н/д
	IV	192/24,6	42/17,1	0,02
	Всего	431/55,1	137/55,9	н/д
Наличие системных проявлений РА, абс./%	Синдром Шегрена	241/30,8	70/28,6	н/д
	Ревматические узлы	176/22,5	69/28,2	н/д
	Интерстициальное поражение легких в рамках РА	52/6,6	19/7,8	н/д

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

аналогичными показателями у больных группы В (табл. 1). Среди пациентов группы А показатель продолжительности пероральной ГК-терапии прямо коррелировал с длительностью РА ($R_s=0,48$). Долевое (%) распределение пациентов по рентгенологическим стадиям достоверно различалось: у больных группы А достоверно чаще отмечалась IV рентгенологическая стадия и реже – I стадия РА. Несмотря на меньшую продолжительность РА среди пациентов группы В, суставной синдром у них чаще дебютировал в возрасте до 18 лет. Частота выявления труднолечимого (D2T) варианта РА среди больных в группе А была в 2 раза выше, чем среди больных в группе В.

Пациенты в исследуемых группах сопоставимы по полу, частоте выявления феномена серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду, наличию системных проявлений РА.

Обращало на себя внимание следующее обстоятельство: наличие таких системных проявлений РА, как сухой синдром, ревматоидные узелки и интерстициальное поражение легких, было сопоставимо в обеих группах, что косвенно может указывать на отсутствие у врачей потребности в использовании ГК для купирования вышеуказанных суставных проявлений РА либо на неэффективность терапии ГК при данных состояниях.

Оценка показателей активности РА (табл. 2) показала, что длительный прием ГК на момент исследования не привел к статистически значимому улучшению показателей местной воспалительной реакции (число болезненных суставов, число припухших суставов), а также системного воспалительного ответа в виде скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При этом в группах различались показатели сыровоточного уровня С-реактивного белка (СРБ) и продолжительность утренней скованности.

Анализ сопутствующих заболеваний (табл. 3) выявил, что у больных группы А достоверно чаще диагностировались туберкулез, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек (ХБП) и катаракта.

Таблица 2. Сравнительная характеристика активности РА у пациентов исследуемых групп**Table 2. Comparative characteristics of RA activity in patients of the study groups**

Показатели	А (n=782)	В (n=245)	p
ЧБС, M±SD	9,1±5,3	9,8±8,2	н/д
ЧПС, Me [25; 75%]	4 [2; 8]	5 [3; 8]	н/д
ОСЗБ по ВАШ, M±SD, мм	62,5±14,8	61,1±13,1	н/д
СОЭ, Me [25; 75%], мм/ч	20 [11; 42]	18 [11; 45]	н/д
СРБ, Me [25; 75%], г/л	9,8 [2,7; 28,5]	5,4 [1,2; 18,8]	0,002
DAS28 ^{СОЭ} , Me [25; 75%]	5,3 [4,3; 6,0]	5,3 [4,2; 6,2]	н/д
DAS28 ^{СРБ} , Me [25; 75%]	4,9 [4,2; 5,6]	4,9 [4,0; 5,6]	н/д
Утренняя скованность, Me [25; 75%], мин	70 [30; 180]	60 [30; 120]	0,005

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ОСЗБ – оценка состояния здоровья больных, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Ожидаемо, что частота сниженной минеральной плотности костной ткани по данным рентгенологической денситометрии до уровня остеопороза среди больных группы А в 3 раза выше, чем среди больных группы В. При этом оказалось, что анамнестическая частота низкоэнергетических переломов в сравниваемых группах статистически сопоставима (см. табл. 3). Удельный вес пациентов, перенесших операции на суставах, в группе А выше, чем среди больных группы В, как за счет оперативных пособий на костях и эн-

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у больных РА, включенных в исследование (n=1027)**Table 3. Comorbidities in patients with RA included in the study (n=1027)**

Показатели	A (n=782)	B (n=245)	p
Гипертоническая болезнь, абс./%	387/49,5	97/39,6	0,007
Ишемическая болезнь сердца, абс./%	61/7,8	13/5,3	н/д
Инфаркт миокарда, абс./%	17/2,2	0	–
Тромбозы, абс./%	17/2,2	7/2,9	н/д
Ишемическая энцефалопатия, абс./%	81/10,4	18/7,3	н/д
Полинейропатия, абс./%	61/7,8	21/8,6	н/д
Хронический гастрит, абс./%	249/31,8	80/32,7	н/д
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, абс./%	55/7	18/7,3	н/д
Вирусный гепатит, абс./%	27/3,5	5/2	н/д
Бронхиальная астма, абс./%	24/3,1	11/4,5	н/д
Интерстициальное поражение легких/ХОБЛ, абс./%	68/8,7	24/9,8	н/д
Туберкулез, абс./%	79/10,1	11/4,5	0,007
Катаракта, абс./%	232/29,7	49/20	0,003
ХБП, абс./%	41/5,2	5/2	0,03
СД, абс./%	45/5,8	15/6,1	н/д
Патология щитовидной железы, абс./%	129/16,5	46/18,8	н/д
Остеопороз, абс./%	192/24,6	22/9	<0,0001
Низкоэнергетические переломы, абс./%	111/14,2	31/12,7	н/д
T-критерий, M±SD	-1,85±0,8	-1,52±1	0,038
Операции на костях и суставах, абс./%	164/21	26/10,6	0,0003
Эндопротезирование суставов, абс./%	96/12,3	12/4,9	0,001
Артропластика, абс./%	88/11,3	16/6,5	0,03
ИМТ, M±SD	25,8±5,4	25,6±6	н/д

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела.

допротезирования крупных суставов, так и за счет проведенных реконструктивных операций на мелких суставах.

Частоты встречаемости ишемической болезни сердца, тромбозов в анамнезе, интерстициальных поражений легких и других видов хронической обструктивной болезни легких, СД 2-го типа, патологии желудочно-кишечного тракта, включая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, патологии щитовидной железы в изучаемых нами группах статистически значимо не различались ($p>0,05$).

Сравнение мультиморбидной «нагрузки» на РА имеющихся у пациентов сопутствующими заболеваниями показало, что при длительном приеме ГК наблюдалось большее количество вовлеченных в патологический процесс категорий систем и органов (рис. 2, а), а также индекс мультиморбидности CIRS (рис. 2, с). Однако, несмотря на более старший возраст, индекс тяжести CIRS (рис. 2, d) у них был ниже, чем у пациентов группы В.

На момент исследования структура БПВП в группах была сопоставима (рис. 3), но при длительном приеме ГК 1/4 больных «обходились» без БПВП. Количество ранее использованных БПВП в группе А было большим ($p=0,0003$), чем среди пациентов группы В ($2,7\pm 1,1$ и $2,4\pm 0,9$ соответственно). В обеих группах первым назначаемым БПВП чаще всего являлся метотрексат (МТ). На фоне длительного приема ГК нежелательные реакции (НР) на МТ в виде тошноты и рвоты, потребовавшие снижения дозы или отмены препарата, наблюдалась реже, чем в группе В [отно-

шение шансов 0,5 (0,3; 0,6); $p<0,0001$]. С другой стороны, НР в виде повышения печеночных трансаминаз, потребовавшие временной или окончательной отмены МТ, в группе А отмечались достоверно чаще, чем в группе В [отношение шансов 1,6 (1,0; 2,6); $p=0,03$].

Качественная структура исходной биологической терапии РА в группах А и В значимо не различалась. В обеих группах первым ГИБП чаще всего назначался ритуксимаб (44,1–49,2%), несколько реже – ингибиторы фактора некроза опухоли α (33,8–36,7%). Длительность ГК-терапии прямо коррелировала с интервалом времени между дебютом суставного синдрома и инициацией биологической терапии ($R_s=0,38$). Структура причин временного или окончательного прекращения использования ГИБП/тсБПВП в группах была статистически сопоставимой: неэффективность – 29,4–33,1%, НР – 9,2–14,2%, административные причины – 78–83% ($p>0,05$). При этом длительность терапии ГИБП/тсБПВП в обеих группах также значимо не различалась ($p>0,05$).

Обсуждение

По данным популяционного исследования, проведенного в 2009 г., частота использования системных ГК больными РА в России составила 65,9% [14]. В исследуемой нами группе доля подобных больных составила 78,6%. Более частый прием ГК мог быть обусловлен особенностями формирования изучаемой группы: это были исключительно пациенты с активным РА и неэффективностью пред-

шествующей терапии стандартными БПВП, а у многих – и различными ГИБП.

Поскольку РКИ, как правило, не предназначены для оценки результатов безопасности, часто исключают пациентов с высоким риском НР и в основном имеют относительно короткий период наблюдения, то результаты РКИ по безопасности препаратов, в том числе ГК, зачастую трудно интерпретировать. Обсервационные исследования, подобно нашему, включающие большое число пациентов с более длительным периодом наблюдения, могут позволить лучше интерпретировать данные по безопасности. В целом результаты нашего исследования во многом подтверждают и совпадают с данными, представленными в систематическом обзоре литературы по использованию ГК, подготовленном для очередных рекомендаций EULAR (2022 г.) по терапии РА. «Риск остеопороза, остеопоротических переломов, серьезных инфекций, артериальной гипертензии и СД был повышен для пользователей ГК во всех включенных в обзор исследованиях. В целом этот риск, по-видимому, увеличивался при более высоких суточных дозах ГК и большей продолжительности их использования, но мнения по конкретным величинам этих параметров весьма противоречивы» [8]. В основном эти противоречия касаются рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний – от высокого, связанного с высокими суточными и/или кумулятивными дозами ГК, до его отсутствия [15]. Последнее полностью совпадает с результатами нашего исследования. Нам не удалось подтвердить, что многолетний прием низких доз ГК негативным образом влиял на желудочно-кишечный тракт, включая язвенную болезнь, способствовал более частому развитию СД. Подтверждением полученных нами данных о приемлемости профиля безопасности длительного приема низких доз ГК служат результаты целого ряда исследований, включивших в себя более 10 тыс. пациентов с РА [15–18] и данные целевой группы EULAR [3].

Выявленное нами достоверное увеличение частоты встречаемости ХБП при длительном приеме ГК требует дальнейшего изучения, хотя уже сегодня хорошо известно о наличии пересекающихся путей и механизмов системного и мишень-специфического воспаления при этих двух состояниях. Несмотря на сказанное выше, мультиморбидное окружение, несомненно *in situ* оказывающее влияние на выбор стратегии терапии РА, у пациентов в группе А было более значимым, что нашло отражение в достоверно более высоких, чем у больных группы В, значениях суммы баллов и индекса мультиморбидности CIRS. Хотя необходимо напомнить, что пациенты группы А были достоверно старше и имели большую продолжительность РА, что может являться отягчающими факторами для прогрессирования деструкции суставов и накопления собственно сопутствующих заболеваний [9, 13, 19].

Полученные нами результаты не смогли подтвердить того факта, что многолетнее применение низких доз ГК в сочетании с БПВП/ГИБП привносит дополнительный позитивный эффект в снижение активности, частоты развития отдельных внесуставных проявлений РА, рентгенологическое прогрессирование заболевания, несмотря на доказанный болезнь-модифицирующий эффект ГК [7], поскольку в обеих группах больных РА перечисленные выше параметры достоверно не различались. Аналогичным образом длительный прием ГК существенно не влиял на качественную структуру используемых в обеих группах для терапии РА современных БПВП/ГИБП/тсБПВП.

Одним из критериев «труднолечимого» РА (D2T) является невозможность отмены системных ГК [20]. В наблю-

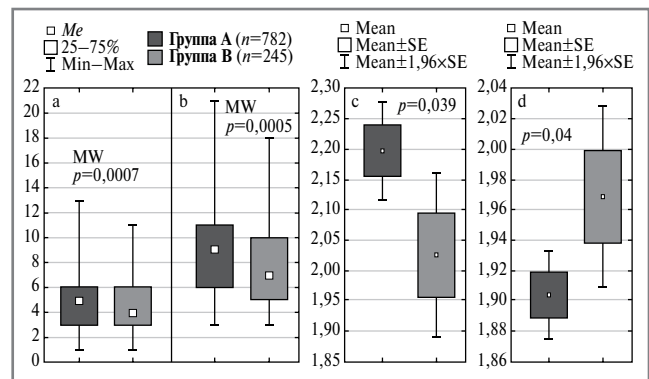


Рис. 2. Медианы значения индекса CIRS в исследуемых группах: а – количество вовлеченных категорий систем, б – сумма баллов CIRS, с – индекс мультиморбидности CIRS, д – индекс тяжести CIRS.

Fig. 2. Median values of the The Cumulative Illness Rating Scale in the study groups: а – number of categories of systems involved, б – CIRS score, с – CIRS multi-morbidity index, д – CIRS gravity index.

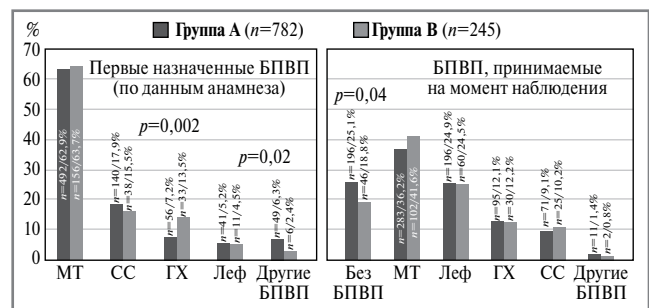


Рис. 3. БПВП – изначально назначенные и принимаемые больными РА на момент включения в исследование.

Примечание. CC – сульфасалазин, GX – гидроксихлорохин, Леф – лефлуномид.

Fig. 3. Disease-modifying anti-rheumatic drugs: initially prescribed and taken by patients with rheumatoid arthritis at the time of enrollment in the study.

даемой нами выборке пациенты группы А, вынужденно принимавшие ГК дольше рекомендуемых сроков [11], ожидаемо чаще формировали D2T-вариант РА по сравнению с больными, не получавшими ГК вообще.

Заключение

Десятилетия использования ГК в комплексной терапии РА все еще оставляют окончательно не решенными вопросы оптимально безопасной дозы, продолжительности их использования [8] и, более того, целесообразности отмены вообще [9, 21]. Результаты нашего и других исследований [15–18] показывают, что даже многолетний прием, но рекомендуемых низких доз ГК может сопровождаться приемлемым профилем безопасности. Наше исследование, как и многие другие, не смогло ответить на вопрос, является ли комбинированная терапия БПВП/ГИБП и низкими дозами ГК более эффективной, чем только БПВП/ГИБП в долгосрочной перспективе. По уже имеющимся предварительным данным (РКИ SEMIRA), продолжение приема ГК обеспечивает лучший контроль над РА, чем постепенное снижение дозы и полная их отмена [21]. Очевидно, что для окончательного решения остающихся вопросов потребуются дальнейшие исследования, как РКИ, так и обсервационные, подобные нашему.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008 (номер государственного задания: 1021051503137-7).

Funding source. The study was carried out within the framework of the state assignment on topic No. 1021051503137-7.

Список сокращений

БПВП – базисный противовоспалительный препарат
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГК – глюкокортикоиды
 МТ – метотрексат
 НР – нежелательные реакции
 РА – ревматоидный артрит
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 тсБПВП – таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат
 ХБП – хроническая болезнь почек
 CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – кумулятивный индекс заболеваний

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415. DOI:10.1136/bmj.j1415
- 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 adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin*. 1949;24:181-97.
- Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208916
- Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):47-49 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):47-49 (in Russian)].
- Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. *Современная ревматология*. 2014;8(2):28-34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):28-34 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
- Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):543-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210002
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD006356. DOI:10.1002/14651858.CD006356
- Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94. DOI:10.1136/ard-2022-223358
- Buttgereit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239-46. DOI:10.1038/s41584-020-0370-z
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (in Russian)].
- Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48. DOI:10.1016/0165-1781(92)90005
- Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10/14412/1996-7012-2019-3-10-16
- Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А., и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):50-60 [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological practice in Russia: the severity of the disease in the Russian patient population. Single-stage (cross-sectional) epidemiological study (RAISER). *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50-60 (in Russian)].
- Buttgereit F, Bijlsma JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the picture is shaping up. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1785-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211187
- Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1797-802. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210135
- Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, et al. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol*. 2016;75(1):90-6 (in German). DOI:10.1007/s00393-015-0019-5
- Black RJ, Lester S, Buchbinder R, et al. Factors associated with oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis: a drug use study from a prospective national biologics registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):253. DOI:10.1186/s13075-017-1461-3
- Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8:e002387. DOI:10.1136/rmdopen-2022-002387
- Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, 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):267-76. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30636-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2022