

Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой

Никишина Н.Ю.¹, Ермолаева Е.В.¹, Меснянкина А.А.¹, Асеева Е.А.¹,
Соловьев С.К.², Исаева Б.Ш.³, Койлубаева Г.М.⁴, Лиля А.М.^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы; ⁴Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;
³Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Толе би, 94; ⁴Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и повреждением жизненно важных органов и систем. Несмотря на большие успехи, достигнутые в лечении СКВ, глюкокортикоиды (ГК) остаются одним из основных методов ее терапии. Индекс токсичности ГК является объективным методом оценки нежелательных явлений, связанных с их применением, и в будущих исследованиях может активно использоваться для контроля безопасности различных режимов терапии. Более широкое внедрение данного индекса у пациентов с СКВ позволит оптимизировать подходы к подбору доз ГК, рассматривать более раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов, до развития тяжелых необратимых повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; необратимые повреждения органов; индекс токсичности; глюкокортикоиды.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; Lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Ермолаева ЕВ, Меснянкина АА и др. Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2021;15(6):111–116.
DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-111-116

Objective assessment of the damaging effect of glucocorticoids (toxicity index) in patients with systemic lupus erythematosus

Nikishina N.Yu.¹, Ermolaeva E.V.¹, Mesnyankina A.A.¹, Aseeva E.A.¹, Soloviev S.K.²,
Isaeva B.Sh.³, Koylubayeva G.M.⁴, Lila A.M.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²JSC Group of companies MEDSI, Moscow;
³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; ⁴National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek;
⁵Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia;
³94, Tole Bi street, Almaty 050000, Kazakhstan; ⁴3, Togoloka Moldo street, Bishkek 720040, Republic of Kyrgyzstan;
⁵2/1, Barrikadnaya street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem disease characterized by chronic inflammation and damage to vital organs and systems. Despite the great success achieved in the treatment of SLE, glucocorticoids (GC) remain one of the main methods of therapy. The GC toxicity index is an objective method for assessing adverse events associated with their use, and in future studies can be actively used to monitor the safety of various therapy regimens. Wider introduction of this index in the management of patients with SLE will allow to optimize approaches to the selection of GC doses, to consider earlier prescription of biologic disease modifying antirheumatic drugs, before the development of severe irreversible damage.

Key words: systemic lupus erythematosus; irreversible organ damage; toxicity index; glucocorticoids.

Contact: Nina Yurievna Nikishina; Lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Ermolaeva EV, Mesnyankina AA, et al. Objective assessment of the damaging effect of glucocorticoids (toxicity index) in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):111–116.
DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-111-116

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое гетерогенное заболевание [1–3], сопровождающееся поражением жизненно важных органов, что приводит к потере продолжительности и качества жизни. Распространенность заболевания выше среди женщин, особенно детородного возраста [1]. До настоящего времени СКВ остается неизлечимым заболеванием, однако на фоне регулярной грамотно подобранной терапии удается снизить уровень смертности и частоту обострений. Несмотря на появление новых препаратов, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему наиболее востребованы в терапии СКВ [4, 5]. С момента появления ГК прошло более 65 лет, за это время их эффективность неоднократно подтверждалась при острых ситуациях и высокой активности заболевания [6, 7]. Однако в последние годы к длительному применению ГК относятся критически из-за его потенциально неблагоприятных последствий – развития серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с необратимыми повреждениями органов (НОП) [8, 9].

К настоящему времени выявлены различные дозозависимые механизмы действия ГК. Геномный путь (трансактивация) запускается при дозах преднизолона (ПЗ) >30 мг/сут [10]. С ним связано большинство НЯ, развивающихся на фоне терапии ГК, а при СКВ – это накопление повреждений [10–13]. Вместе с тем негеномные пути, обладающие более сильным и менее токсичным влиянием, становятся активными при дозах ГК >100 мг/сут [3]. Косвенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СКВ можно использовать более низкие дозы ГК, при этом пульс-терапия метилпреднизолоном является вариантом выбора при обострении заболевания [7, 14, 15]. В клинических и фармакологических исследованиях показано, что безопасная доза ПЗ может составлять до 7,5 мг/сут [2, 16], но эти данные нуждаются в подтверждении.

Частота НЯ при применении ГК точно не установлена [17]. Для ее снижения необходим индивидуальный подход к терапии с учетом имеющихся у пациента факторов риска. Кроме того, сократить использование ГК позволяет внедрение новых иммуномодулирующих препаратов [18, 19]. Но, чтобы определить истинную пользу новых лекарств, нужны инструменты для оценки их стероидсберегающих свойств и способности предотвращать или купировать эффекты, связанные с применением ГК. К сожалению, пока не разработано ни одного надежного метода широкого и точного измерения токсичности ГК [16, 20, 21]. В исследованиях, посвященных этой проблеме, были проанализированы различные комбинации НЯ и их связь с определенными событиями/явлениями [16, 22].

Связь между ГК и повреждениями изучалась несколькими исследовательскими группами. В 1998 г. J.C. Nossent [23] была оценена ассоциация между индексом повреждений (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) и терапией ГК у 90 пациентов с СКВ. Было обнаружено, что средний балл ИП SLICC коррелировал с активностью заболевания и числом обострений, но не с длительностью и интенсивностью терапии ГК. Небольшой размер выборки, географическое положение (Нидерландские Антильские острова) и очень низкая выживаемость когорты (у 62% больных – 10 лет, у 52% – 15 лет) затрудняли обобщение результатов.

В 2000 г. A. Zonana-Nacach и соавт. [11] с помощью модели, зависящей от времени и скорректированной с учетом

пола, расы и возраста на момент установления диагноза, обнаружили связь между кумулятивной дозой ГК и специфическими НОП: остеопоротическими переломами, остеонекрозом, катарактой, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (СД). Последующий анализ выявил ассоциацию кумулятивной дозы ПЗ с остеопоротическими переломами, ишемической болезнью сердца и катарактой, в то время как риск остеонекроза и инсульта соотносился с высокими дозами препарата.

Позже M. Thamer и соавт. [12] создали взвешенную модель, в которой риск накопления повреждений нарастал с увеличением кумулятивной дозы ПЗ даже после корректировки по нескольким переменным, включая исходную активность СКВ. Наблюдение показало, что низкие дозы ПЗ не приводят к существенному увеличению риска НПО. В этой работе не анализировались конкретные подтипы повреждений.

Общепризнано, что вероятность развития НЯ на фоне терапии ГК зависит как от дозы и продолжительности лечения, так и от индивидуальных факторов риска. Гипергликемия/СД, инфекции, изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из наиболее ожидаемых истораживающих состояний, которые могут быть вызваны ГК [24]. Так T. Santiago и J.A. da Silva [25], сравнив лечение ревматоидного артрита (РА) с применением низких доз ГК и без такового, выявили значительное увеличение среднего уровня глюкозы в сыворотке крови у пациентов, получавших ГК. В других исследованиях такие различия не подтверждены.

Приведенные выше данные диктуют необходимость индивидуальной оценки риска развития повреждений при длительной терапии ГК. С этой целью С. Strehl и соавт. [24] предложили дифференцировать группы больных в зависимости от получаемой дозы ГК и имеющихся факторов риска. Авторы пришли к выводу, что при дозе ГК <5 мг/сут обычно имеется приемлемо низкий уровень вреда в отношении гипергликемии/СД, инфекций или изменений МПК. Однако лица с высоким уровнем риска ССЗ, могут нуждаться в профилактических мероприятиях. У больных, принимающих ГК >10 мг/сут, уровень вреда нарастает, независимо от наличия факторов риска, тогда как доза >5 мг/сут, но <10 мг/сут связана с риском, во многом зависящим от индивидуальных факторов.

Распространенным заблуждением является утверждение, что при назначении как высоких (>30 мг/сут в пересчете на ПЗ), так и низких (≤7,5 мг/сут в пересчете на ПЗ) доз ГК НЯ встречаются с одинаковой частотой. В последние годы международная рабочая группа [26] занималась стандартизацией номенклатуры и подготовкой обзора НЯ, связанных с лечением РА низкими дозами ГК [17].

Поскольку ряд осложнений, вызванных ГК, можно предотвратить или вылечить, их идентификация может иметь большое значение в повседневной клинической практике. Следует учитывать, что влияние на развитие НЯ может оказывать основное заболевание. Например, психоэмоциональные нарушения, остеопороз могут быть следствием как лечения ГК, так и активности основного заболевания (СКВ, РА) [27, 28]. Не меньший вклад может вносить сопутствующая патология. Большая продолжительность системных заболеваний сопровождается большей коморбидностью, что может привести к полипрагмазии [29]. К эффек-

Индекс токсичности глюкокортикоидов
Glucocorticoids toxicity index

Композитный список	Комментарии	Баллы	Специальный список
1. ИМТ			
Снижение	Приближение к нормальному диапазону более чем на 2 единицы (норма 18,5–24,9 кг/м ²)	-8	Значительное увеличение ИМТ
Нет изменений	Отклонение на ± 2 единицы по сравнению с исходным уровнем <i>или</i> ИМТ в пределах нормы	0	
Умеренное увеличение	Увеличение на >2 , но <5 единиц по сравнению с верхним пределом нормы (24,9 кг/м ²)	21	
Значительное увеличение	Увеличение как минимум на 5, но <8 единиц по сравнению с нормой (24,9 кг/м ²)	36	
2. Толерантность к глюкозе			
Улучшение	Снижение уровня HbA1c $>10\%$ по сравнению с исходным без увеличения числа лекарств <i>или</i> уменьшение приема лекарств при СД без повышения уровня HbA1c $>10\%$ либо уровень HbA1c $<5,7\%$	-8	Диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая невропатия
Нет изменений	Отклонение уровня HbA1c в пределах 10% по сравнению с исходным либо уровень HbA1c $<5,7\%$ без изменений в лечении, <i>или</i> увеличение уровня HbA1c $>10\%$ по сравнению с исходным при уменьшении приема лекарств, <i>или</i> снижение уровня HbA1c на $>10\%$ по сравнению с исходным при увеличении приема лекарств	0	
Ухудшение	Повышение уровня HbA1c от $>5,7\%$ до $>10\%$ по сравнению с исходным без изменений в приеме лекарств <i>или</i> увеличение числа препаратов для лечения СД с нарастанием уровня HbA1c $<10\%$	32	
Ухудшение, несмотря на лечение	Увеличение уровня HbA1c от $>5,7\%$ до $>10\%$ по сравнению с исходным при увеличении числа препаратов для лечения СД	44	
3. АД			
Улучшение	Снижение АД $>10\%$ по сравнению с исходным без увеличения числа препаратов, кроме случаев, когда исходное САД ≤ 120 и ДАД ≤ 85 мм рт.ст. <i>или</i> уменьшение приема лекарств без повышения АД $>10\%$, если исходное САД не ≤ 120 мм рт. ст. и ДАД ≤ 85 мм рт. ст.	-10	Неотложная гипертензия, задний обратимый синдром энцефалопатии
Нет изменений	Отклонение АД в пределах 10% по сравнению с исходным либо САД ≤ 120 мм рт. ст. и ДАД ≤ 85 мм рт. ст. без изменений в приеме лекарств, <i>или</i> повышение САД либо ДАД $>10\%$ при уменьшении приема лекарств, <i>или</i> изменение САД или ДАД в сторону улучшения $>10\%$ при увеличении приема лекарств	0	
Ухудшение	Повышение АД $>10\%$ при САД >120 мм рт. ст., <i>или</i> ДАД >85 мм рт. ст. без изменения препарата, <i>или</i> увеличение приема антигипертензивных средств сопровождается стабильностью либо отсутствием значительных изменений и САД, и ДАД	19	
Ухудшение, несмотря на лечение	Повышение АД $>10\%$ при САД >20 мм рт. ст. <i>или</i> ДАД >85 мм рт. ст. на фоне увеличения приема лекарств	44	
4. Липиды			
Снижение уровня	Снижение концентрации ЛПНП $>10\%$ по сравнению с исходной и приближение к целевому уровню без увеличения приема лекарств <i>или</i> уменьшение приема лекарств без увеличения уровня ЛПНП $>10\%$ либо уровень ЛПНП в пределах целевого	-9	
Отсутствие гиперлипидемии	Уровень ЛПНП в пределах 10% по сравнению с исходным либо в пределах целевого диапазона без изменений в лечении, <i>или</i> повышение содержания ЛПНП $>10\%$ при уменьшении приема лекарств, <i>или</i> снижение уровня ЛПНП $>10\%$ при увеличении числа лекарств	0	

Композитный список	Комментарии	Баллы	Специальный список
Нарастание гиперлипидемии	Повышение содержания ЛПНП >10% от целевого значения без изменения числа лекарств, <i>или</i> увеличение числа препаратов при изменении уровня ЛПНП <10%	10	
Нарастание гиперлипидемии, несмотря на лечение	Повышение уровня ЛПНП >10% и увеличение приема лекарств	30	
5. МПК			
Увеличение	Увеличение на >3%	-1	Значительное снижение МПК, остеопоротические переломы
Нет изменений	МПК от -3% до +3%	0	
Снижение	Уменьшение на >3%	29	
Стероидная миопатия			
Отсутствие	—	0	Тяжелая стероидная миопатия
Легкая степень	Слабость без функциональных ограничений	9	
Умеренная или более выраженная степень	Слабость с функциональными ограничениями	63	
Поражение кожи			
Отсутствие	—	0	Тяжелая кожная токсичность
Легкой степени	—	8	
Средней степени или выше (умеренная кожная токсичность)	—	26	
Нейропсихическая токсичность			
Отсутствует	—	0	Психоз, ГК-ассоциированная агрессия, другие тяжелые нейропсихические проявления
Легкие симптомы	—	11	
Умеренные или более выраженные симптомы	—	74	
Инфекция			
Отсутствует	—	0	Инфекция IV или V степени
Кандидоз полости рта/вагиналища или неосложненный опоясывающий лишай	—	19	
Инфекция ≥III степени	—	93	
Общий счет — от -36 до 439 баллов			
Эндокринные нарушения	—		Недостаточность надпочечников
ЖКТ	—		ЯБ
Скелетно-мышечные нарушения	—		Аваскулярный некроз, разрыв сухожилия
Офтальмологические симптомы	—		Центральная серозная ретинопатия, повышение внутриглазного давления, задняя субкапсулярная катаракта

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликированный гемоглобин; АД — артериальное давление; САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЯБ — язвенная болезнь.

там ГК можно ошибочно отнести токсичность других препаратов. Помимо этого, взаимодействие между лекарствами способно увеличить риск возникновения НЯ, например, сочетание ГК и НПВП может спровоцировать развитие язвы желудка.

Длительное время предпринимались попытки разработать индекс токсичности ГК (ИТГ), который мог быть использован во всех медицинских дисциплинах для оценки влияния этих препаратов на разные органы и системы.

В 2007 г. междисциплинарным комитетом EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были сформулированы 10 рекомендаций по безопасному применению ГК при ревматических заболеваниях. В них был сделан акцент на необходимости предоставления пациентам полной информации о данной терапии и особенностях приема препаратов, а также на минимизации дозы при достижении низкой активности или ремиссии заболевания, постоянном мониторинге и профилактике НЯ [30].

Позже были опубликованы рекомендации по мониторингу НЯ при применении низких доз ГК как в клинических испытаниях, так и в повседневной практике [21].

Снижение токсичности должно быть основным принципом терапии ГК. Выбор препарата, его начальная и поддерживающая дозы, длительность применения должны определяться с учетом активности заболевания, факторов риска и индивидуальной чувствительности. В связи с этим важным шагом является разработка ИТГ, предназначенного для количественной оценки токсичности и сравнения безопасности разных доз и режимов применения ГК. Предложенный группой экспертов ИТГ представляет собой комбинированный показатель, состоящий из двух взаимодополняющих инструментов — составного и специального списков. *Составной, или композитный, список* предназначен для определения общих токсических эффектов различных кумулятивных доз ГК в течение периода наблюдения. *Специальный список* учитывает редкие поражения, представляющие угрозу для здоровья (см. таблицу) [31].

Выбор разделов для составного ИТГ был основан на следующих принципах:

- 1) >5% вероятность возникновения у пациента токсических эффектов на фоне терапии ГК;
- 2) независимость признаков;

3) равнозначность признаков (несколько проявлений токсичности ГК могут быть объединены при условии, что они находятся в одной клинической области и эквивалентны по степени токсичности);

4) токсичность, скорее всего, связана с эффектом терапии ГК, чем с самой болезнью;

5) токсичность вряд ли будет результатом терапии ГК до включения в исследование (например, остеопоротический перелом);

6) измерения обычно не требуют инвазивных процедур или визуализации.

Проявления токсичности ГК, которые не соответствовали перечисленным критериям, но считались значимыми и не были связаны с основным или сопутствующими заболеваниями, были включены в специальный список.

В результате в составной ИТГ вошли 9 доменов и 31 пункт; в специальный список — 11 доменов и 23 пункта (см. таблицу). Параметры были сгруппированы по клиническим областям в порядке возрастания токсичности, так что у конкретного пациента в каждой области мог учитываться только один из них. Такие изменения, как атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт, не внесены в ИТГ, поскольку они могут быть проявлением коморбидного состояния или последствиями основного заболевания. Из составного ИТГ были исключены 14 элементов, требующих визуального подтверждения, кроме МПК.

В 2019 г. группа российских исследователей [32] предложила модифицированный комбинированный ИТГ ГК (МКИТ ГК). Анализ данных показал, что МКИТ ГК коррелирует с кумулятивной дозой (позволяя установить ее критический уровень), длительностью лечения и возрастом больных, что является основанием для дальнейшего изучения возможности его применения в клинической практике для оценки, прогнозирования и предупреждения НЯ.

Таким образом, ИТГ — объективный метод оценки НЯ, вызванных ГК, в связи с чем в будущих исследованиях он может использоваться для контроля безопасности различных режимов терапии. Более широкое внедрение данного индекса у пациентов с СКВ позволит оптимизировать подходы к увеличению доз ГК, рассматривать более раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов, не допуская развития тяжелых необратимых повреждений.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Connelly K, Morand EF, Hoi AY. Asian ethnicity in systemic lupus erythematosus: an Australian perspective. *Intern Med J*. 2013 Jun;43(6):618-24. doi: 10.1111/imj.12070.
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359.
3. Yen EY, Singh RR. Brief report: lupus-an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Aug;70(8):1251-5. doi: 10.1002/art.40512. Epub 2018 Jun 27.
4. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410. Epub 2012 Jan 23.
5. Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):S4. doi: 10.1186/ar3919.
6. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3408-17. doi: 10.1002/art.20583.
7. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1145-53. doi: 10.1093/rheumatology/ker410.
8. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Mar;20(2):131-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f51031.
9. Sarnes E, Crofford L, Watson M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2011 Oct;33(10):1413-32. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009.
10. Kirschke E, Goswami D, Southworth D, et al. Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles. *Cell*. 2014 Jun 19;157(7):1685-97. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.038.
11. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O.
12. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent

- organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828.
13. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.
14. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol*. 2012 Nov;39(11):2111-7. doi: 10.3899/jrheum.120537.
15. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Jun;32(6):370-7. doi: 10.1053/sarh.2002.50003.
16. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul;63(7):797-803. doi: 10.1136/ard.2003.014050.
17. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):285-93. doi: 10.1136/ard.2005.038638.
18. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
19. Fortunet C, Maillefert JF. Comment on: tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):751-2. doi: 10.1093/rheumatology/keu468.
20. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Mar;20(2):131-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f51031.
21. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1913-9. doi: 10.1136/ard.2009.124958.
22. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3371-80. doi: 10.1002/art.21421.
23. Nossent JC. SLICC/ACR Damage Index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus: changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy, and prognosis. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):654-9.
24. 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 Jun;75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916.
25. Santiago T, da Silva JA. Safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: evidence from recent clinical trials. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):57-65. doi: 10.1159/000362726. Epub 2014 Sep 12.
26. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):718-22. doi: 10.1136/ard.61.8.718.
27. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: cognitive function, mood, and self-report. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):998-1003.
28. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2035-45. doi: 10.1002/art.1780391213.
29. Treharne GJ, Douglas KM, Iwaszko J, et al. Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. *Musculoskeletal Care*. 2007 Dec;5(4):175-90. doi: 10.1002/msc.112.
30. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157.
31. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):543-6. doi: 10.1136/annrheumdis2016-210002.
32. Лебедева ВВ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ. Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):26-30. [Lebedeva VV, Muravyev YuV, Glukhova SI. Evaluation of the modified combined glucocorticoid toxicity index in rheumatoid arthritis: Preliminary data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):26-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.09.2021/1.11.2021/4.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Ермолаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-5238-3644>

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Сольев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Исаева Б.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>