

Индекс токсичности глюкокортикоидов у пациентов с системной красной волчанкой (предварительные данные)

Ермолаева Е.В.¹, Асеева Е.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Попкова Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Цель исследования – изучить вклад глюкокортикоидов (ГК) в развитие необратимых повреждений органов у больных системной красной волчанкой (СКВ) с помощью индекса токсичности ГК (ИТГ).

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов с СКВ, соответствовавших классификационным критериям SLICC 2012 г. У всех пациентов оценивали ИТГ, активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, индекс повреждения (ИП) SLICC, проводили стандартное лабораторное и иммунологическое обследование.

Результаты и обсуждение. Пациенты были преимущественно женского пола ($n=56$, 86%), медиана длительности заболевания составляла 76 [2; 288] мес, SLEDAI-2K – 8,8 [0; 26], ИП SLICC – 1,0 [0; 5], ИП SLICC >0 выявлен у 28 (43%) пациентов.

Медиана длительности терапии ГК за период болезни равнялась 66,0 [0; 288] мес, максимальной дозы ГК – 32,7 [0; 80] мг, суммарной дозы ГК при внутривенном введении – 2942 [0; 17 812,5] мг, ИТГ на момент включения в исследование – 19 [0; 37] баллам. ИТГ >0 имелся у 47 (72%) из 65 пациентов. ИТГ коррелировал с длительностью заболевания ($r=0,33$; $p<0,008$); максимальной дозой ГК, назначавшихся перорально ($r=0,31$; $p<0,012$); длительностью приема ГК ($r=0,35$; $p<0,005$); ИП SLICC ($r=-0,43$; $p<0,0001$). У пациентов со средней длительностью заболевания более 3 лет ИТГ был значимо выше, чем у пациентов с длительностью болезни 1–3 года ($p=0,023$).

Заключение. У 72% пациентов с СКВ выявлен ИТГ >0, который значительно возрастал с увеличением длительности заболевания. На величину ИТГ влияли длительность СКВ, продолжительность лечения ГК и максимальная доза ГК за период болезни. Обнаружена статистически значимая корреляция ИТГ и ИП SLICC, что позволяет использовать его как дополнительный компонент оценки вклада ГК в развитие необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ. Рекомендуется оценивать ИТГ у всех пациентов с СКВ, длительно получающих ГК, с целью коррекции дозы.

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

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Ермолаева ЕВ, Асеева ЕА, Никишина НЮ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Индекс токсичности глюкокортикоидов у пациентов с системной красной волчанкой (предварительные данные). Современная ревматология. 2024;18(1):28–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-28-34

Glucocorticoid toxicity index in patients with systemic lupus erythematosus (preliminary data)

Ermolaeva E.V.¹, Aseeva E.A.¹, Nikishina N.Yu.¹, Popkova T.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to investigate the contribution of glucocorticoids (GC) to the development of irreversible organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using the GC toxicity index (GTI).

Material and methods. The study included 65 patients with SLE who met the 2012 SLICC classification criteria. GTI, disease activity according to the SLEDAI-2K index and the SLICC damage index (DI) were determined in all patients, and standard laboratory and immunological tests were performed.

Results and discussion. Patients were predominantly female ($n=56$, 86%), median disease duration was 76 [2; 288] months, SLEDAI-2K – 8.8 [0; 26], DI SLICC – 1.0 [0; 5], DI SLICC >0 was found in 28 (43%) patients.

The median duration of GC therapy during the disease period was 66.0 [0; 288] months, maximum dose of GC – 32.7 [0; 80] mg, median of total GC dose during intravenous administration was 2942 [0; 17 812.5] mg, GTI at the time of enrolment in the study – 19 [0; 37] points. GTI >0 was present in 47 (72%) of 65 patients. GTI correlated with disease duration ($r=0.33$; $p<0.008$); maximum dose of oral GCs ($r=0.31$; $p<0.012$); duration of GC use ($r=0.35$; $p<0.005$); DI SLICC ($r=-0.43$; $p<0.0001$). In patients with an average disease duration of more than 3 years, GTI

was significantly higher than in patients with a disease duration of 1–3 years ($p=0.023$).

Conclusion. An $GTI>0$ was found in 72% of SLE patients, which increased significantly with disease duration. The GTI value was influenced by the duration of SLE, the duration of GC treatment and the maximum GC dose during the disease period. A statistically significant correlation was found between the GTI and the $SLICC$ DI , allowing the GTI value to be used as an additional component in the assessment of the contribution of GCs to the development of irreversible organ damage in patients with SLE. It is recommended that GTI is assessed in all patients with SLE receiving long-term GC treatment for the purpose of dose adjustment.

Keywords: systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; irreversible organ damage; glucocorticoid toxicity index.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Ermolaeva EV, Aseeva EA, Nikishina NYu, Popkova TV, Lila AM. Glucocorticoid toxicity index in patients with systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):28–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-28-34

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В последние 50 лет основными препаратами для лечения этого грозного, тяжелого заболевания являются глюкокортикоиды (ГК). Однако наряду с информацией о негативном действии ГК накапливаются данные об их высокой эффективности при СКВ [2].

D. Apostolopoulos и соавт. [3] у пациентов с СКВ, получающих ГК, выявили необратимые повреждения органов в 42% случаев, тогда как у больных, не принимавших эти препараты, такие изменения регистрировались лишь в 15% наблюдений. К наиболее частым и тяжелым проявлениям токсичности ГК относятся остеопороз, остеопоротические переломы, в том числе компрессионные переломы позвонков, остеонекроз, миопатия, сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия (АГ) и катаракта [4].

Многие зарубежные и отечественные исследователи показали, что высокие дозы ГК оказывают значимое влияние на скорость нарастания числа повреждений наравне с высокой активностью заболевания [4–6]. По другим данным, средняя доза ГК >20 мг/сут более чем в 2 раза увеличивает риск развития катаракты, остеопоротических переломов и сердечно-сосудистых катастроф [4–7]. Дозы преднизолона $>7,5$ мг/сут ассоциируются со значительной потерей минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и нарушением толерантности к глюкозе [4–7]. Прием высоких доз ГК на 20% увеличивает риск развития аваскулярного остеонекроза [8]. В российской когорте больные СКВ с индексом повреждения (ИП) $SLICC$ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) ≥ 1 дольше получали ГК, а в дебюте заболевания им назначали значимо более высокие дозы ГК [6]. Нарастание кумулятивной дозы преднизолона также увеличивало риск остеопоротических переломов, катаракты, ишемической болезни сердца, аваскулярного некроза и сахарного диабета 2-го типа [4]. Дозы преднизолона ≤ 5 мг/сут были относительно безопасными, как и краткосрочная пульс-терапия ГК. Однако выраженность токсичности низких доз ГК требует дальнейшего изучения на больших когортах пациентов. В настоящее время, несмотря на широкое использование иммунодепрессантов, появление новых схем лечения и внедрение в реальную клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ритуксимаба и белимумаба, более двух третей пациентов никогда не прекращают прием ГК [2], что с течением

времени значительно увеличивает число необратимых органических поражений.

В арсенале врачей до сих пор нет надежного и простого инструмента для количественной оценки нежелательных реакций ГК. Таким инструментом может стать индекс токсичности ГК (ИТГ), предложенный Е.М. Miloslavsky и соавт. [9] (табл. 1). Этот индекс включает результаты оценки 9 доменов: индекс массы тела (ИМТ); толерантность к глюкозе; АГ; липидный обмен; МПК; стероидная миопатия; поражение кожи (угревая сыпь, синяки, гирсутизм, атрофия/стрии, эрозии/изъязвления); нейропсихические нарушения (нарушение сна, депрессия, мании, когнитивные расстройства) и инфекции (кандидоз полости рта/влагалища, или опоясывающий лишай без постгерпетической невралгии, или поражение глаз, инфекции требующие госпитализации, или поражение глаз, внутривенное – в/в – введение антибиотиков, противогрибковых или противовирусных препаратов, опоясывающий лишай, осложненный постгерпетической невралгией или поражением глаз) [5]. В каждом из этих доменов с помощью математических коэффициентов патология классифицируется как улучшение, отсутствие изменений, нарушения средней степени, тяжелые нарушения. Более подробно методика определения ИТГ представлена в статье Н.Ю. Никишиной и соавт. [10].

Дополнительно к количественной оценке общей токсичности ГК рекомендовано отдельно указать ряд наиболее тяжелых осложнений, вызванных терапией ГК, но количественно не оцениваемых (остеопоротические переломы, остеонекроз, катаракта, разрыв связок и др.). [10]. Для моментной оценки пациентов с СКВ используется совокупный показатель токсичности (СПТ) ГК (Cumulative Worsening Score). При отсутствии токсичности СПТ ГК будет равен 0. При выявлении у пациента симптомов токсичности ГК (см. табл. 1) СПТ ГК складывается из суммы соответствующих оценок. При дальнейшем наблюдении пациентов случаи новой токсичности добавляются к ранее выявленному значению СПТ ГК. ИТГ был валидирован и с успехом применялся в исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой и системными васкулитами [9, 11].

Цель исследования – изучить вклад ГК в развитие необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ с помощью ИТГ.

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов с СКВ, соответствовавших классификационным критериям $SLICC$ 2012 г. [12], находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2021–2022 гг. Обязательными условиями включения в исследование были наличие

Таблица 1. ИТГ [9]
Table 1. GTI [9]

Домены ИТГ	Баллы	Наиболее тяжелые проявления токсичности
ИМТ		
Снижение	-8	Значительное увеличение ИМТ
Нет изменений	0	
Умеренное увеличение	21	
Значительное увеличение	36	
Толерантность к глюкозе		
Улучшение	-8	Диабетическая ретинопатия, нефропатия, невропатия
Нет изменений	0	
Ухудшение	32	
Ухудшение, несмотря на лечение	44	
АГ		
Улучшение	-10	Неотложная АГ, задний обратимый синдром энцефалопатии
Нет изменений	0	
Прогрессирование	19	
Прогрессирование, несмотря на лечение	44	
Липидный обмен		
Снижение уровня липидов в крови	-9	
Отсутствие гиперлипидемии	0	
Нарастание гиперлипидемии	10	
Нарастание гиперлипидемии, несмотря на лечение	30	
МПК		
Увеличение	-1	Значительное снижение МПК, остеопоротические переломы
Нет изменений	0	
Снижение	29	
Стероидная миопатия		
Отсутствие	0	Тяжелая стероидная миопатия
Легкая	9	
Умеренная или более выраженная	63	
Поражение кожи		
Отсутствует	0	Тяжелая кожная токсичность
Умеренное	8	
Средней степени или более выраженное	26	
Нейропсихические нарушения		
Отсутствуют	0	Психоз, ассоциированная с ГК агрессия, другие тяжелые нейропсихические проявления
Легкие	11	
Умеренные или более выраженные	74	
Инфекции		
Отсутствуют	0	Инфекции IV и V степени
Кандидоз полости рта/влагалища или неосложненный опоясывающий лишай	19	
Инфекция \geq III степени	93	
Эндокринные нарушения		Недостаточность надпочечников
Поражение ЖКТ		Язвенная болезнь
Скелетно-мышечные изменения		Аваскулярный некроз, разрыв сухожилия
Поражение глаз		Центральная серозная ретинопатия, повышение внутриглазного давления, задняя субкапсулярная катаракта
Общий счет от 36 до 439 баллов		
Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.		

подписанного информированного согласия, возраст старше 18 лет, достоверный диагноз СКВ согласно классификационным критериям SLICC 2012 г., длительность заболевания от момента появления первых симптомов до установления диагноза СКВ не более 12 мес.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, рекомендованное Ассоциацией ревматологов России, определялись ИТГ, ИП SLICC, активность заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K) [13]. Кроме того, для каждого па-

Таблица 2. Характеристика пациентов (n=65)
Table 2. Characteristics of the patients (n=65)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	9 (14) 56 (86)
Возраст на момент визита, годы, M±σ	34,5±11,4
Возраст на момент дебюта СКВ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [11; 57]
Длительность болезни на момент установления диагноза, мес, M±σ	8,5±7,7
Длительность болезни на момент визита, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	76 [2; 288]
Максимальная доза ГК перорально за период болезни, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	32,7 [0; 80]
Суммарная доза ГК в/в за период болезни, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	2942 [0; 17 812,5]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,8 [0; 26]
ИП SLICC на момент визита, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 5]
ИП SLICC=0, n (%)	37 (57)
ИП SLICC ≥1, n (%)	28 (43)

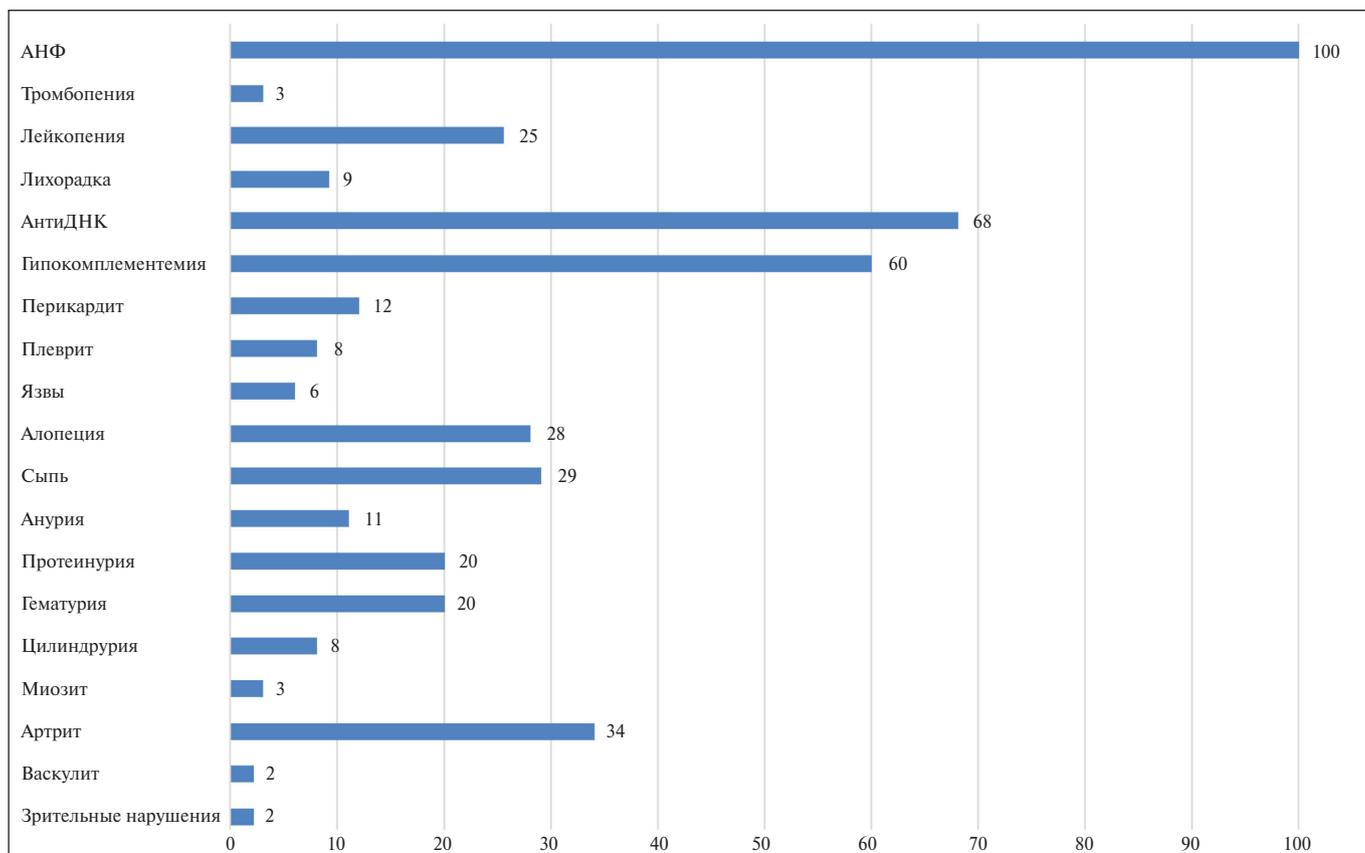


Рис. 1. Частота клинических и иммунологических признаков СКВ, %
Fig. 1. Frequency of clinical and immunological signs of SLE, %

циента вычислялись длительность терапии ГК и суммарная доза ГК, вводимых в/в [14].

Статистический анализ осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения показателей

нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиану и интерквартильный интервал

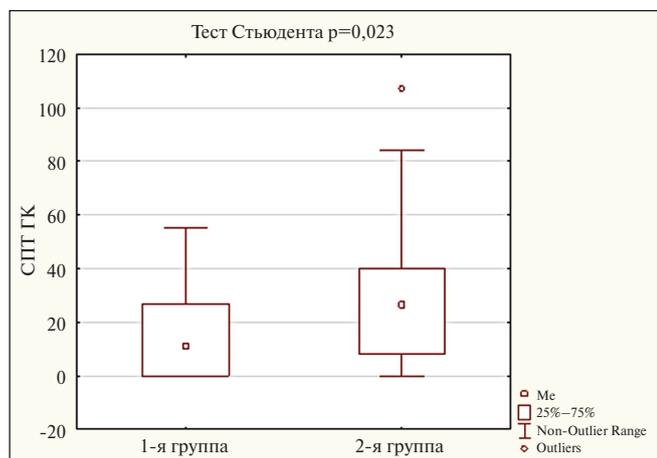


Рис. 2. СПТ ГК у пациентов с разной длительностью СКВ
Fig. 2. GC Cumulative Worsening Score in patients with different duration of SLE

Таблица 3. Частота признаков, входящих в домены ИТГ (n=65), n (%)
Table 3. Frequency of features included in the GTI domains (n=65), n (%)

Домен	Значение
Повышение ИМТ	15 (24)
Снижение толерантности к глюкозе	3 (5)
АГ	10 (15)
Изменение уровня липидов крови	15 (23)
Стероидная миопатия	3 (5)
Снижение МПК	6 (9)
Поражение кожи	20 (31)
Нейропсихические нарушения	6 (9)
Инфекционные осложнения	5 (8)

(Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляцию оценивали посредством коэффициента Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$

Результаты. Средний возраст больных составил $34,0 \pm 11,4$ года, медиана длительности заболевания от появления первых признаков болезни до включения в исследование – 76 [2; 288] мес, SLEDAI-2K – 8,8 [0; 26]. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Среди клинических проявлений преобладали изменения кожи (высыпания, алопеция). Острая кожная волчанка (волчаночная «бабочка»), генерализованные макулопапулезные высыпания, фотосенсибилизация, генерализованные эритематозные высыпания) выявлена у 13 (20%) больных, хроническая кожная волчанка – у 2 (3%). У 4 (6%) пациентов имелись признаки как острой, так и хронической кожной волчанки. Артрит и артралгии встречались в 22 (34%) случаях, поражение почек – в 16 (25%). У 12 (19%) больных отмечался волчаночный нефрит, подтвержденный при патоморфологическом исследовании биоптата почечной ткани. Большинство пациентов имели иммунологические нарушения. Низкий

уровень компонентов комплемента выявлен у 39 (60%) пациентов, антитела к ДНК (антиДНК) – у 44 (68%). Все больные были позитивны по антинуклеарному фактору (АНФ; рис. 1).

ГК получали все пациенты, в/в ГК вводились 42 (65%) больным, медиана длительности терапии ГК за период болезни составила 66,0 [0; 288] мес, максимальной дозы ГК за период болезни – 32,7 [0; 80] мг, суммарной дозы вводившихся в/в ГК за период болезни – 2942 [0; 17 812,5] мг. Аминоинолиновые препараты использовали 57 (88%) больных, мофетила микофенолат – 20 (31%), циклофосамид – 21 (32%), азатиоприн – 12 (18%), метотрексат – 13 (20%), человеческий иммуноглобулин – 5 (8%). Получали ГИБП 19 (29%) пациентов, с том числе 16 (25%) – ритуксимаб, 3 (5%) – белимумаб. Медиана ИП SLICC [13] на момент включения в исследование равнялась 1,0 [0; 5]. ИП SLICC ≥ 1 зарегистрирован у 28 (43%) пациентов, ИП SLICC=0 – у 37 (57%).

На первом месте по частоте выявления стояли необратимые повреждения органов, связанные с приемом ГК: катаракта, переломы, аваскулярный некроз и сахарный диабет. Лидирующую позицию среди необратимых повреждений занимала катаракта, которая отмечалась у 15 (23%) пациентов. Также относительно часто у наших больных определялись такие необратимые повреждения, как легочная гипертензия (n=6, 9%), черепно-мозговая или периферическая невропатия (n=5, 8%), изменения сетчатки или зрительного нерва (n=5, 8%), тромбофлебит и асептический некроз (n=4, 6%). По 2 (3%) пациента имели снижение клубочковой фильтрации < 50 мл/мин, легочный фиброз, деформирующий артрит, остеопоротические переломы, хроническую рубцовую аллопецию, сахарный диабет, серьезные когнитивные нарушения, судорожный синдром, требующий лечения более 6 мес, стенокардию, длительный перикардит (не менее 6 мес), инсульт, инфаркт, протеинурию $> 3,5$ г/сут, изъязвления кожи и потерю ткани (например, фаланги пальца).

Медиана ИТГ на момент включения в исследования составила 19 [0; 37]. ИТГ > 0 определен у 47 (72%), ИТГ=0 – у 18 (28%) пациентов. У 3 из них доза ГК составляла ≤ 5 мг/сут в пересчете на преднизолон за весь период заболевания; у 5 длительность заболевания была ≤ 6 мес. Все больные имели подострое или хроническое течение СКВ, получали ГК в течение 1–4 мес в дозе ≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон. В нашем исследовании ИТГ коррелировал с длительностью заболевания ($r=0,33$), максимальной дозой ГК, назначаемых перорально ($r=0,31$), длительностью лечения ГК ($r=0,35$), ИП SLICC ($r=-0,43$), $p < 0,05$ во всех случаях.

Для определения зависимости СПТ ГК от длительности заболевания пациенты были разделены на две группы. В 1-й (n=31) группе она не превышала 3 лет, во 2-й (n=34) была более 3 лет. В группе с длительностью СКВ более 3 лет среднее значение СПТ ГК было статистически значимо выше (28,2), чем в группе с меньшей длительностью болезни (16; $p < 0,023$; рис. 2).

Частота признаков, входящих в домены ИТГ, у наших больных представлена в табл. 3. Наиболее часто выявлялось поражение кожи (угревая сыпь, синяки, гирсутизм, атрофия/стрии), реже – повышение ИМТ, АГ (исключались пациенты с подтвержденным волчаночным нефритом), дислипидемия. Для оценки нейропсихических проявлений использовались госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS), а также устный

опрос пациентов. Нейропсихические проявления (когнитивные нарушения, снижение памяти и внимания, лабильность настроения) диагностированы у 6 (9%) пациентов, по 5 (8%) больных имели инфекционные осложнения и снижение МПК.

Обсуждение. Согласно концепции Treat-to-Target, «лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органических повреждений, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности» [14]. Необходимость в надежном инструменте для оценки кумулятивных повреждений органов привела к созданию в 1996 г. ИП совместно группами SLICC и ACR (American College of Rheumatology) [13]. ИП содержит пункты, отражающие долгосрочное необратимое повреждение, которое появилось у пациента после установления диагноза СКВ. Выявленное повреждение должно наблюдаться не менее 6 мес, за исключением инфаркта и инсульта, которые фиксируются одномоментно [15]. Повреждения, входящие в ИП, должны быть зафиксированы после установления диагноза СКВ, однако доказательства их прямой связи с болезнью не требуется [16]. Поэтому ИП SLICC фиксирует необратимое изменение органа/ткани, но не доказывает причинно-следственную связь его развития с лекарственной токсичностью или активностью заболевания. Некоторые исследователи логически предполагали, что такая ассоциация существует без доказательной базы. В когортном исследовании D.D. Gladman и соавт. [15] появление повреждений у больных СКВ рассматривалось как «определенно зависимое от ГК» (катаракта, аваскулярный некроз), «вероятно зависимое» (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) или «независимое» (злокачественные опухоли, болезни легких). Через год после установления диагноза СКВ «определенно зависимые от ГК» повреждения были выявлены у 58% больных, в то время как при более длительном течении заболевания — уже у 80%. В этом исследовании было также установлено, что «стероид-независимые» повреждения достаточно часто встречаются на ранней стадии болезни и их появление можно объяснить высокой активностью СКВ и развитием аутоиммунного воспаления различных тканей с последующим повреждением органа.

Оценка и прогнозирование токсичности ГК ранее были затруднены из-за отсутствия единого стандартизированного показателя. Использовались различные параметры, такие как «длительность применения», «кумулятивная доза» или «среднесуточная доза» [17, 18]. Поэтому применение ИТГ — первого стандартизированного показателя токсичности

ГК, предназначенного для количественной оценки как увеличения, так и уменьшения токсичности, — может способствовать созданию доказательной базы участия ГК в формировании необратимых повреждений органов [19]. Недавнее исследование P.J. McDowell и соавт. [20] включало пациентов (n=101) с тяжелой бронхиальной астмой, в течение 12 мес получавших внутрь преднизолон в дозе >10 мг/сут, среднее число обострений за год, требующих дополнительного назначения ГК, у них равнялось 5. У этих пациентов выявлена высокая частота нейропсихических нарушений (81,2%), кожных изменений (79,2%), повышения ИМТ (69,3%) и АГ (67,3%); ИТГ составил в среднем 73,7. В нашей работе также отмечено значительное число случаев повышения ИМТ (24%), поражения кожи (31%) и АГ (15%), хотя эти нарушения встречались существенно реже и средний ИТГ по группе был гораздо ниже. В статье P.J. McDowell и соавт. [20] не указан средний возраст пациентов, поэтому мы можем предположить, что наши больные были моложе (36±11,5 года) и именно с этим связаны лучшие показатели ИТГ. Эти авторы проследили также корреляцию ИТГ с кумулятивными дозами преднизолона и возрастом пациентов. В настоящем исследовании тоже доказана связь ИТГ с длительностью приема ГК и максимальной дозой ГК за период болезни. Высокую корреляцию кумулятивных доз ГК и ИТГ (p=0,008; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,31–8,05) продемонстрировали L. Floyd и соавт. [21] у 43 пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, получавших ГК, циклофосфамид и ритуксимаб. В недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном оценке эффективности авакопана в дозе 30 мг/сут по сравнению с преднизолоном у 300 пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, ИТГ использовали в качестве дополнительного показателя достижения эффекта. Через 26 нед терапии СПТ ГК составил 39,7 в группе авакопана и 56,6 в группе преднизолона с разницей между группами — 16,8 (95% ДИ, от -25,6 до -8), что доказало более безопасный профиль исследуемого препарата [22]. К сожалению, мы не нашли значимых работ, касающихся изучения ИТГ у пациентов с СКВ, но считаем, что они обязательно появятся, поскольку исследование токсичности ГК при СКВ имеет не меньшее значение, чем при АНЦА-ассоциированном васкулите и тяжелых формах бронхиальной астмы.

Заключение. Таким образом, можно считать ИТГ перспективным инструментом для определения токсичности ГК как в реальной клинической практике, так и в рандомизированных клинических исследованиях. Наибольший интерес может представлять его оценка в динамике, которая будет представлена в нашей следующей публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Solov'ev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).]
2. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, Mackie SL. The Prediction and Monitoring of Toxicity Associated with Long-Term Systemic Gluco-

corticoid Therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jun;17(6):513. doi: 10.1007/s11926-015-0513-4.
3. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, et al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016 Nov 22;3(1):000157. doi: 10.1136/lupus-2016-000157.
4. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. 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.
5. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171. Epub 2014 May 16.

6. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-411. [Aseeva EA, Solov'ev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):404-411. (In Russ.)].
7. Ruiz-Arzuza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr;70(4):582-591. doi: 10.1002/acr.23322. Epub 2018 Mar 7.
8. 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. Epub 2009 Feb 4.
9. 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
10. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-111-116
11. McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, et al. Quantification of Glucocorticoid-Associated Morbidity in Severe Asthma Using the Glucocorticoid Toxicity Index. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):365-372.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.032. Epub 2020 Sep 1.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
13. Touma Z, Gladman DD, Zandy M, et al. Identifying a Response for the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000 Glucocorticoid Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Sep;73(9):1243-1249. doi: 10.1002/acr.24261. Epub 2021 Jul 27.
14. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. The strategy of treatment of systemic lupus erythematosus Treat-to-Target SLE. Recommendations of the international working group and comments by Russian experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(1):9-16. (In Russ.)].
15. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus inter-national comparison. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):373-6
16. Соловьева ЕС, Асеева ЕА, Лисицына ТА и др. Необратимые органические повреждения у больных СКВ. Индекс повреждения SLICC. Современная ревматология. 2016;10(1):56-62. [Solov'eva ES, Aseeva EA, Lisitsyna TA, et al. Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):56-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-56-62
17. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
18. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 15;49(4):501-7. doi: 10.1002/art.11205.
19. Stone JH, McDowell PJ, Jayne DRW, et al. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:152010. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152010. Epub 2022 Apr 15.
20. McDowell PJ, Stone JH, Heaney LG. The Role of Quantification of Glucocorticoid-associated Toxicity in Severe Asthma. *J Cell Immunol*. 2021;3(1):31-35. doi: 10.33696/immunology.3.074.
21. Floyd L, Morris A, Joshi M, Dhaygude A. Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure. *Kidney360*. 2021 Apr 20;2(6):1002-1010. doi: 10.34067/KID.0000502021. eCollection 2021 Jun 24.
22. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE study group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.08.2023/11.10.2023/15.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы FURS-2022-003.

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 article was prepared as part of research work FURS-2022-003.

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.

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

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

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

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

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