

О целесообразности длительного приема низких доз глюкокортикоидов пациентами пожилого возраста с ревматоидным артритом

Гордеев А.В.¹, Матьянова Е.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ 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

При ведении пациентов пожилого возраста с ревматоидным артритом (РА) важно соблюдать баланс между безопасностью и эффективностью лечения, в первую очередь это относится к использованию глюкокортикоидов (ГК). Несмотря на десятилетия применения ГК в комплексной терапии РА, вопросы оптимальной безопасной дозы, продолжительности терапии, целесообразности ее отмены или вообще отказа от назначения этих препаратов остаются нерешенными.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность многолетнего приема низких доз ГК у пожилых больных РА по данным реальной клинической практики.

Материал и методы. В ретроспективный одномоментный анализ включено 967 пациентов с активным РА (ACR/EULAR, 2010), госпитализированных в специализированный ревматологический стационар, не ответивших на традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и нуждавшихся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных сБПВП. Из общей группы были выделены пациенты, ранее получавшие пероральные ГК в течение ≥ 6 мес ($n=658$). Группу А ($n=385$) составили больные РА молодого и среднего возраста (18–59 лет), группу Б ($n=225$) — пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет). У всех больных оценивали клинико-лабораторную активность РА, распространенность внесуставных проявлений, тяжесть и прогрессирование РА, а также особенности его фармакотерапии. У всех больных РА был изучен профиль сопутствующей патологии с использованием кумулятивного индекса заболеваний CIRS.

Результаты и обсуждение. Медиана периода непрерывного приема ГК у пожилых пациентов с РА составила 43 [13,5; 125] мес, средняя доза — $6,2 \pm 3,3$ мг/сут. Длительность терапии ГК прямо коррелировала со временем, прошедшим между дебютом артрита и началом терапии ГИБП. При сопоставимых клинических и лабораторных показателях воспалительной активности (DAS28, SDAI, CDAI и др.) отличительными чертами РА у больных пожилого и старческого возраста оказались: статистически значимо большая длительность ($p < 0,0001$) и тяжесть суставного заболевания, более частое выявление ($p = 0,0006$) ревматоидного фактора и внесуставных проявлений РА, большая частота хирургических вмешательств на суставах ($p < 0,0001$), в том числе тотального эндопротезирования ($p = 0,0009$) крупных и артропластики мелких ($p = 0,003$) суставов. Пациенты этой группы по сравнению с больными РА молодого и среднего возраста значительно чаще страдали ишемической болезнью сердца ($p < 0,0001$), инфарктом миокарда ($p = 0,03$), цереброваскулярной болезнью ($p = 0,0003$), полиневропатией ($p = 0,004$), хроническим гастритом ($p = 0,002$), интерстициальным заболеванием легких ($p < 0,0001$), хронической болезнью почек ($p < 0,0001$), сахарным диабетом 2-го типа ($p = 0,006$), катарактой ($p < 0,0001$), ожирением ($p < 0,0001$) и остеопорозом ($p < 0,0001$), что приводило к значимому повышению индекса мультиморбидности CIRS ($p < 0,0001$).

Заключение. Многолетнее использование низких доз ГК у больных РА пожилого и старческого возраста не сопровождалось снижением активности заболевания и рентгенологического прогрессирования, рациональным использованием сБПВП, существенно отдалало своевременное назначение ГИБП и обуславливало повышение мультиморбидной нагрузки в целом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пожилой возраст; глюкокортикоиды; мультиморбидность.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. О целесообразности длительного приема низких доз глюкокортикоидов пациентами пожилого возраста с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(3):80–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-80-86

On the advisability of long-term use of low-dose glucocorticoids in elderly patients with rheumatoid arthritis

Gordeev A.V.¹, Matyanova E.V.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

In managing elderly patients with rheumatoid arthritis (RA), it is essential to maintain a balance between treatment efficacy and safety, particularly concerning the use of glucocorticoids (GCs). Despite decades of GC use in comprehensive RA therapy, questions regarding the optimal safe dose, treatment duration, and the necessity of discontinuation or complete avoidance of these drugs remain unresolved.

Objective: to assess the efficacy and safety of long-term low-dose GC use in elderly RA patients based on real-world clinical data.

Material and methods. A retrospective cross-sectional analysis was conducted on 967 patients with active RA (ACR/EULAR, 2010) hospitalized in a specialized rheumatology center, who were non-responders to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) and required initiation/resumption/switch of biologic DMARDs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs. From the total sample, patients who had been receiving oral GCs for ≥ 6 months were selected ($n=658$). Group A ($n=385$) included young and middle-aged patients (18–59 years), and Group B ($n=225$) included elderly patients (≥ 60 years). Clinical and laboratory disease activity, extra-articular manifestations, severity and progression of RA, and pharmacotherapy features were assessed in all patients. Comorbidities were evaluated in all patients using the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).

Results and discussion. The median duration of continuous GC use in elderly RA patients was 43 [13.5; 125] months, with a mean daily dose of 6.2 ± 3.3 mg. The duration of GC therapy positively correlated with the time from arthritis onset to initiation of bDMARDs. Despite comparable inflammatory activity indicators (DAS28, SDAI, CDAI, etc.), RA in elderly patients was characterized by significantly longer disease duration ($p < 0.0001$), greater severity, higher frequency of rheumatoid factor positivity and extra-articular manifestations of RA ($p = 0.0006$), more frequent joint surgeries ($p < 0.0001$), including total joint replacement ($p = 0.0009$) and small joint arthroplasty ($p = 0.003$). Compared to younger patients, elderly RA patients had significantly higher rates of comorbid conditions: coronary artery disease ($p < 0.0001$), myocardial infarction ($p = 0.03$), cerebrovascular disease ($p = 0.0003$), polyneuropathy ($p = 0.004$), chronic gastritis ($p = 0.002$), interstitial lung disease ($p < 0.0001$), chronic kidney disease ($p < 0.0001$), type 2 diabetes mellitus ($p = 0.006$), cataracts ($p < 0.0001$), obesity ($p < 0.0001$), and osteoporosis ($p < 0.0001$), which resulted in a significantly higher CIRS multimorbidity index ($p < 0.0001$).

Conclusion. Long-term use of low-dose GCs in elderly RA patients was not associated with improved disease control in terms of disease activity or radiographic progression, nor with rational use of csDMARDs. It significantly delayed the timely initiation of bDMARDs and contributed to increased multimorbidity burden overall.

Keywords: rheumatoid arthritis; elderly age; glucocorticoids; multimorbidity.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Matyanova EV, Zotkin EG, Lila AM. On the advisability of long-term use of low-dose glucocorticoids in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):80–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-80-86

Открытие в 1949 г. эффекта глюкокортикоидов (ГК) как сильнодействующих противовоспалительных средств произвело революцию в терапии воспалительных заболеваний, включая РА [1]. Длительное использование ГК в низких дозах до сих пор повсеместно распространено и включено в различные схемы лечения РА, но и спустя десятилетия нет окончательного ответа на вопрос об оптимальном балансе между их эффективностью и безопасностью [2, 3].

Поскольку результаты метаанализов убедительно демонстрируют, что терапия ГК снижает активность РА [4] и замедляет прогрессирование деструкции суставов [5], непрекращающиеся дебаты сосредоточены в основном на вреде этих лекарственных средств [2, 3, 6]. Очевидно, что безопасность терапии ГК непосредственно связана с их дозой и продолжительностью применения [7, 8]. Созданная EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) целевая группа пришла к выводу, что риск вреда для большинства пациентов, длительно (≥ 6 мес) получающих ГК, низок при дозах < 5 мг/сут и увеличивается при дозах > 10 мг/сут [8]. При этом крайне важно, что при дозах ГК от 5 до 10 мг/сут именно такие специфические характеристики пациента, как возраст, пол, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность, будут определять фактический и потенциальный риск вреда терапии ГК [2, 8, 9].

Хорошо известно, что распространенность РА увеличивается с возрастом, достигая пика у пациентов 70 лет [10]. У пожилых больных РА отмечается самый высокий риск вреда, связанного с лечением ГК, учитывая не только уже имеющиеся

сопутствующие заболевания, но и весьма вероятное возникновение на фоне такой терапии сопутствующей патологии *de novo* [11]. Однако пожилые пациенты с РА недостаточно представлены или даже исключены из клинических исследований, которые могли бы обеспечить доказательную базу для выбора оптимальной практической стратегии использования ГК при РА [12–15].

Материал и методы. В анализ включено 967 госпитализированных в специализированный ревматологический стационар пациентов с активным РА, соответствовавших критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (2010), не ответивших на традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и нуждавшихся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных сБПВП (тсБПВП). Всем пациентам с РА проводили общее-принятое клинико-инструментальное обследование [16]. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [17, 18].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

На рисунке представлена схема формирования исследуемых групп. Из общей группы были выделены пациенты, ранее получавшие пероральные ГК в течение ≥ 6 мес ($n=658$). Группу А ($n=385$) составили больные РА молодого и среднего

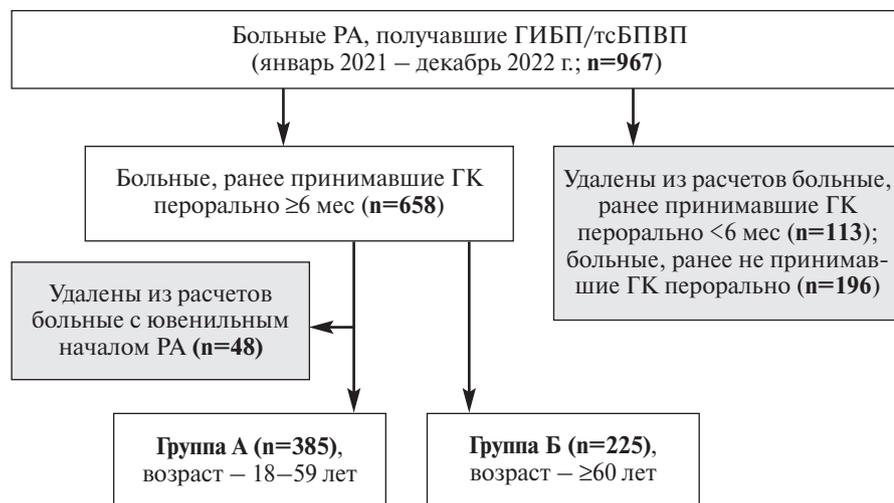


Схема формирования исследуемых групп
Group formation scheme

возраста (18–59 лет), которые использовали пероральные ГК в течение ≥ 6 (от 6 до 85) мес. Медиана длительности приема ГК в этой группе достигала 44 [19; 96] мес. В группу Б (n=225) вошли пациенты с РА пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет), которые также получали пероральные ГК в течение ≥ 6 мес. Медиана их непрерывного приема – 43 [13,5; 125] мес. На момент включения в исследование все пациенты групп А и Б продолжали принимать ГК в средней дозе $7,2 \pm 4,0$ и $6,2 \pm 3,3$ мг/сут соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с ненормальным распределением признака применялся тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В двух группах пациентов с РА, длительно принимавших ГК, проведен сравнительный анализ особенностей течения и терапии собственно РА (болезнь-специфические признаки) и характеристик больных в целом – сопутствующие заболевания, возможные осложнения терапии и др. Отличительными чертами РА у больных пожилого и старческого возраста (группа Б) оказались: статистически значимо большая длительность РА ($p < 0,0001$), более частое выявление ($p = 0,0006$) ревматоидного фактора (РФ) и внесуставных проявлений, в том числе синдрома Шегрена ($p = 0,02$), ревматоидных узелков ($p < 0,0001$) и ин-

особенностей течения и терапии собственно РА (болезнь-специфические признаки) и характеристик больных в целом – сопутствующие заболевания, возможные осложнения терапии и др. Отличительными чертами РА у больных пожилого и старческого возраста (группа Б) оказались: статистически значимо большая длительность РА ($p < 0,0001$), более частое выявление ($p = 0,0006$) ревматоидного фактора (РФ) и внесуставных проявлений, в том числе синдрома Шегрена ($p = 0,02$), ревматоидных узелков ($p < 0,0001$) и ин-

Таблица 1. Фармакотерапия у пациентов с РА: сБПВП, ГК и ГИБП/тсБПВП (n=610)
Table 1. Pharmacotherapy in RA patients: csDMARDs, GCs, and bDMARDs/tsDMARDs (n=610)

Показатель	Группа А (n=385)	Группа Б (n=225)	p
Число сБПВП в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	Нз
сБПВП, n (%):			
МТ	235 (61)	150 (66,7)	Нз
ЛЕФ	25 (6,5)	12 (5,3)	Нз
ГКХ	32 (8,3)	11 (4,9)	Нз
ССЗ	78 (20,3)	37 (16,4)	Нз
комбинированная терапия	15 (3,9)	15 (6,7)	Нз
Длительность непрерывного приема первого сБПВП, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	16 [6; 40]	21 [5; 55]	Нз
Число ГИБП/тсБПВП в анамнезе, включая назначенные при текущей госпитализации, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,03
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, $M \pm SD$	43,9 \pm 9,8	63 \pm 5,6	0,0001
Период от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 12]	10 [4; 17]	0,0001
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]	1 [0; 5]	0,0001
Первый ГИБП/тсБПВП, n (%):			
иФНО α	151 (39,2)	53 (23,6)	0,0001
иИЛ6	22 (5,7)	21 (9,3)	Нз
ингибиторы В-клеток	164 (42,6)	123 (54,7)	0,004
ингибиторы костимуляции	24 (6,2)	18 (8)	Нз
иJAK	24 (6,2)	8 (3,6)	Нз
другие	0	2 (0,9)	Нз

Примечание. ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин; ССЗ – сульфасалазин; иФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли α ; иИЛ6 – ингибиторы интерлейкина 6; иJAK – ингибиторы Янус-киназы. Здесь и в табл. 2, 3: Нз – незначимые различия.

терстициального заболевания легких – ИЗЛ ($p < 0,0001$). Частота операций на суставах в целом ($p < 0,0001$), в том числе тотального эндопротезирования ($p = 0,0009$) крупных (в основном тазобедренных) и артропластики мелких ($p = 0,003$) суставов, в группе Б была значимо выше: в них нуждался почти каждый 3-й пациент (27,6%). Эти больные значимо реже ($p = 0,02$) имели III и значимо чаще – II группу инвалидности ($p = 0,0001$). Частота формирования труднолечимого (difficult-to-treat, D2T) варианта РА в изучаемых группах была сопоставима.

На момент госпитализации у больных обеих групп клинические и лабораторные показатели активности РА по всем стандартным индексам также были сопоставимы. Доля при-

нимающих ГК и их средняя суточная доза в группе Б (!) были статистически значимо ниже ($p = 0,007$).

Анализ особенностей фармакотерапии РА у больных сравниваемых групп представлен в табл. 1. Пациенты двух групп имели схожий анамнез применения сБПВП. Метотрексат (МТ) являлся лидером среди изначально назначаемых препаратов этой группы. Комбинированную терапию сБПВП получали единичные больные обеих групп – от 3,9 до 6,7%. При этом на фоне длительного приема ГК треть больных в каждой группе и вовсе обходилась без сБПВП.

Суммарная длительность пероральной терапии ГК в группах А и Б не различалась, а средняя ($6,2 \pm 3,3$ и $7,2 \pm 4$ мг/сут; $p = 0,007$) и максимальная ($11,6 \pm 7,3$ и $14 \pm 11,6$ мг/сут;

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов с РА (n=610)
Table 2. Comorbidities in RA patients (n=610)

Показатель	Группа А (n=385)	Группа Б (n=225)	p
АГ	141 (36,6)	160 (71,1)	<0,0001
ИБС	12 (3,1)	36 (16)	<0,0001
ИМ в анамнезе	8 (2,1)	12 (5,3)	0,03
Тромбозы в анамнезе	8 (2,1)	4 (1,8)	Нз
Инсульт в анамнезе	5 (1,3)	8 (3,6)	Нз
ЦВЗ/дисциркуляторная энцефалопатия	32 (8,3)	41 (18,2)	0,0003
Полиневропатия	30 (7,8)	34 (15,1)	0,004
Хронический гастрит	124 (32,2)	100 (44,4)	0,002
Язвенная болезнь	31 (8,1)	25 (11,1)	Нз
Вирусный гепатит	17 (4,4)	9 (4)	Нз
Бронхиальная астма	13 (3,4)	11 (4,9)	Нз
ИЗЛ	23 (6)	41 (18,2)	<0,0001
Туберкулез в анамнезе	35 (9,1)	25 (11,1)	Нз
Амилоидоз почек (биопсия)	1 (0,3)	17 (7,6)	Нз
ХБП	6 (1,6)	32 (14,2)	<0,0001
Мочекаменная болезнь	26 (6,8)	22 (9,8)	Нз
СД	15 (3,9)	21 (9,3)	0,006
Патология щитовидной железы	60 (15,6)	48 (21,3)	Нз
Псориаз	18 (4,7)	12 (5,3)	Нз
Катаракта	106 (27,5)	111 (49,3)	<0,0001
Остеопороз	62 (16,1)	92 (40,9)	<0,0001
ИМТ, М±SD	25,2±5,0	27,2±4,9	<0,0001
Ожирение (ИМТ>30), %	14	26	<0,001
АД на момент поступления в стационар, мм рт. ст., М±SD:			
систолическое	121,6±3,3	127,6±3,9	<0,0001
диастолическое	76,9±8,2	78,8±7,9	0,005

Примечание. Показатели представлены как n (%), если не указано иначе. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление.

$p=0,005$) дозы преднизолона, по данным медицинской документации, у пожилых больных РА были значимо ниже (!), чем у пациентов молодого и среднего возраста.

Число использованных ГИБП/тсБПВП разных классов в группе Б было значимо меньше ($p=0,03$), начало терапии ГИБП приходилось на более поздний возраст, что вполне понятно, но при этом пауза между дебютом РА и назначением ГИБП/тсБПВП была значимо большей ($12,4\pm 10,4$ года; $p<0,0001$), как и время до момента включения в исследование ($2,9\pm 3,9$ года; $p<0,0001$). Длительность терапии ГК прямо коррелировала со временем, прошедшим между дебютом артрита и началом терапии ГИБП ($R_s=0,39$).

Частота и структура сопутствующей патологии у больных активным РА двух групп представлена в табл. 2. Средний возраст пациентов группы Б составлял $65,9\pm 4,5$ года. При этом частота сопутствующих заболеваний у них была значимо выше, чем у пациентов с РА молодого и среднего возраста.

Как показано в табл. 3, пациенты с РА пожилого возраста, длительно принимавшие ГК (группа Б), имели большее число и тяжесть сопутствующих заболеваний ($p<0,0001$), что закономерно нашло отражение в значимо большем числе вовлеченных в патологический процесс систем и органов ($p<0,0001$) и в значимом увеличении индекса мультиморбидности CIRS ($p<0,0001$).

Таблица 3. CIRS у пациентов с РА, $M\pm SD$ ($n=610$)

Table 3. CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) in RA patients, $M\pm SD$ ($n=610$)

Показатель	Группа А ($n=385$)	Группа Б ($n=225$)	p
Число вовлеченных систем органов	$4,4\pm 1,9$	$6,2\pm 1,9$	$<0,0001$
Сумма баллов	8 ± 3	$11,4\pm 4$	$<0,0001$
Индекс тяжести	$1,9\pm 0,4$	$1,9\pm 0,4$	Нз
CIRS	$3,9\pm 0,9$	$4,3\pm 1,2$	$<0,0001$

Обсуждение. Как уже было отмечено, задачей нашего ретроспективного исследования была попытка выявить особенности течения РА и противоревматической терапии, которые, вероятно, и побуждали врачей и/или пациентов пожилого и старческого возраста так длительно (вопреки всем известным рекомендациям [7, 16]) использовать ГК. В то же время мы хотели оценить, насколько уместно и безопасно применение ГК у этих больных с непрерывно накапливающимися сопутствующими заболеваниями [11, 18], полипрагмазией и различными гериатрическими синдромами [19, 20].

Клинический «портрет» РА у больных пожилого возраста, длительно принимавших ГК, в нашем исследовании не в полной мере совпал с традиционными представлениями [21–23]. Клиническая картина и течение РА у них оказались «типично атипичными». Заметными отличиями группы пожилых пациентов от группы больных молодого и среднего возраста были большие длительность и тяжесть течения (рентгенологическая стадия) РА, частота выявления РФ и внесуставных проявлений (ИЗЛ, ревматоидные узелки, сухой синдром) при одинаковой активности заболевания. Возможно, именно эти характеристики РА и стали причиной назначения длительной терапии низкими дозами ГК у пожилых пациентов.

Полученные нами результаты не подтверждают, что в российской когорте пациентов с РА пожилого возраста многолетнее использование низких доз ГК в сочетании с сБПВП/ГИБП/тсБПВП оказывает дополнительное позитивное влияние на активность, частоту развития некоторых внесуставных проявлений и рентгенологическое прогрессирование, в отличие от проспективных исследований, в которых этот эффект был продемонстрирован [4–6, 8]. В то же время длительная гормональная терапия может способствовать усилению остеопороза (у 41% больных) и остеонекроза, повышению частоты вынужденного и раннего эндопротезирования суставов [24]. На наш взгляд, именно синергизм влияния пожилого возраста и ГК на костный метаболизм приводил к перечисленным выше последствиям, поскольку пожилые больные по сравнению с пациентами молодого возраста при одинаковой длительности терапии ГК использовали значимо меньшие их дозы. Многие исследования показали, что осложнения такого лечения часто неадекватно контролируются [9, 25, 26]. Аналогичная ситуация наблюдалась и у наших больных РА обеих групп, которым практически не назначалась антирезорбтивная терапия.

Фармакотерапию у пожилых больных РА трудно признать полноценной: треть пациентов вообще не получала сБПВП; крайне мало больных использовали комбинированную те-

рапию; в меньшем числе случаев применялись различные классы ГИБП, сильно задерживалось их назначение и реже происходила смена, что было сопряжено с увеличением продолжительности использования этих препаратов, несмотря на возможную неэффективность. Подобный «осторожный» подход к терапии РА у пожилых пациентов следует признать неадекватным и труднообъяснимым с рациональной точки зрения, поскольку отсутствуют доказательства того, что возраст сам по себе существенно влияет на терапевтический ответ или провоцирует развитие большего числа нежелательных явлений [19, 27, 28]. По нашему мнению, у больного пожилого возраста с РА эффективность многолетнего (по сути, бесконтрольного) использования ГК, даже в низких дозах, едва ли сможет «компенсировать» очевидный риск развития ГК-индуцированных/катализируемых соматических осложнений, которые, по-видимому, во многом и будут определять долгосрочный прогноз в целом. Средний возраст больных РА, включенных в многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, был примерно на 5,2 года меньше, чем средний возраст участников популяционных исследований, подобных нашему [29].

Обсервационные исследования, напоминающие нашу работу, в которые вошло большое число пациентов с более длительным периодом наблюдения, позволяют лучше ин-

терпретировать данные о безопасности. Полученные результаты показывают, что основной мишенью многолетнего применения ГК у пациентов с РА пожилого возраста оказалось не суставное заболевание, а сам больной.

Ранее при изучении влияния длительного приема ГК в низких дозах на популяцию больных РА в целом, независимо от возраста, нам [3], как и целевой группе EULAR [7], не удалось подтвердить, что низкие дозы ГК способствуют более частому развитию язвенной болезни, СД, АГ, ИБС. Противоположная ситуация наблюдалась у наших больных РА пожилого возраста (см. табл. 2 и 3). Мультиморбидность является скорее нормой, чем исключением, у пожилых пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, включая РА [18]. У пожилых пациентов мультиморбидность возникает на ранней стадии РА, а накопление хронических заболеваний/состояний с течением времени происходит быстрее, чем у пациентов без РА [11]. При этом число сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом, нарастанием активности и продолжительности РА и не в последнюю очередь зависит от характера терапии [11]. Это продемонстрировали и результаты нашего исследования. Лишь весьма условно выявленные многочисленные сопутствующие заболевания можно разделить на две большие группы. Первая группа — это состояния, развитие которых может быть напрямую связано с лекарственным гиперкортицизмом; АГ, СД, ожирение, остеопороз и катаракта. Напомним, что суточная доза ГК у наших пациентов с РА пожилого возраста составила в среднем $6,2 \pm 3,3$ мг. Другими словами, лечение преднизолоном даже в столь низкой дозе увеличивает общее количество доступных организму ГК. Вторая группа — многочисленные грозные нозологии (атеросклероз, ИБС, ИМ, ЦВЗ, ХБП, ИЗЛ). В этом случае длительное/постоянное лекарственно поддерживаемое состояние гиперкортицизма может способствовать их обострению и/или неуклонному прогрессированию. Выявленное нами значимое увеличение частоты ХБП у пожилых больных РА (реносиновиальный альянс) настоятельно требует дальнейшего изучения, хотя можно предположить, что при дли-

тельном течении РА формируется своеобразная хроническая ревматоидная болезнь почек.

Пожилым возраст, мультиморбидность и полипрагмазия повышают оценку активности РА. Так, по данным регистра British Society for Rheumatology, вероятность достижения клинической ремиссии РА через 1 год после начала лечения сБПВП снижалась на 28% с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием, а каждое дополнительное лекарство снижало на 8% вероятность достижения хорошего ответа на терапию РА [30].

Складывается впечатление, что у пожилых пациентов с РА развитие каждого последующего ГК-ассоциированного сопутствующего заболевания способно искажать результаты оценки активности РА и эффективности терапии, побуждая ревматологов к необоснованному ее усилению (увеличению суточной дозы ГК и/или пролонгации гормональной терапии), что, в свою очередь, может индуцировать или ускорить развитие очередного сопутствующего заболевания.

Заключение. После десятилетий использования ГК в комплексной терапии РА вопросы об их оптимальной безопасной дозе и продолжительности лечения остаются нерешенными [2]. Ведется дискуссия о целесообразности не только отмены, но и вообще назначения ГК [6, 9]. Результаты проведенного нами ретроспективного исследования показали, что многолетнее использование низких доз ГК у больных РА пожилого и старческого возраста не приводило к снижению активности заболевания, замедлению рентгенологического прогрессирования, рациональному использованию сБПВП, существенно задерживало своевременное назначение ГИБП и сопровождалось повышением мультиморбидной нагрузки.

Сегодня высказываются сомнения относительно использования ГК в реальной клинической практике у пожилых больных РА. Данные настоящей работы послужили основанием для изменения наших взглядов на терапию ГК — от осторожного одобрения [3] до резкого неприятия, вплоть до исключения ГК из арсенала лекарственных средств у этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949 Apr 13;24(8):181-97.
2. Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Apr;16(4):239-246. doi: 10.1038/s41584-020-0370-z. Epub 2020 Feb 19.
3. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Галушко ЕА. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». *Терапевтический архив.* 2023;95(5):380-385. [Gordeev AV, Mat'yanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: a therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii arkhiv.* 2023; 95(5):380-385. (In Russ.).]
4. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD001158. doi: 10.1002/14651858.CD001158.
5. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD006356. doi: 10.1002/14651858.CD006356.
6. Santiago T, Voshaar M, de Wit M, et al. Patients' and rheumatologists' perspectives on the efficacy and safety of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis—an international survey within the GLORIA study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jul 1;60(7):3334-3342. doi: 10.1093/rheumatology/keaa785.
7. 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 Jan; 82(1):81-94. doi: 10.1136/ard-2022-223358. Epub 2022 Nov 21.
8. Strehl C, Bijlsma JWJ, 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. Epub 2016 Mar 1.
9. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957. Epub 2022 May 31.
10. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-56. Epub 2003 Nov 14.
11. England BR, Roul P, Yang Y, et al.

- Burden and trajectory of multimorbidity in rheumatoid arthritis: a matched cohort study from 2006 to 2015. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar; 80(3):286-292. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218282. Epub 2020 Oct 8.
12. Forsat ND, Palmowski A, Palmowski Y, et al. Recruitment and retention of older people in clinical research: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Dec;68(12): 2955-2963. doi: 10.1111/jgs.16875. Epub 2020 Oct 19.
13. Sokka T, Kautiainen H, Toaloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1491-6. doi: 10.1136/ard.2006.069252. Epub 2007 Apr 5.
14. Hanly JG, Lethbridge L. Use of disease-modifying antirheumatic drugs, biologics, and corticosteroids in older patients with rheumatoid arthritis over 20 years. *J Rheumatol*. 2021 Jul;48(7):977-984. doi: 10.3899/jrheum.200310. Epub 2020 Aug 1.
15. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1): e000536. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000536.
16. 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. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)].
17. 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 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
18. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ 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. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6. (In Russ.)]. doi:10/14412/1996-7012-2019-3-10-16
19. Onna M, Boonen A. Challenges in the management of older patients with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jun;18(6):326-334. doi: 10.1038/s41584-022-00768-6. Epub 2022 Mar 21.
20. Alsaleh G, Richter FC, Simon AK. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Dec;18(12):694-710. doi: 10.1038/s41584-022-00863-8. Epub 2022 Nov 3.
21. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Tournadre A. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):748-764. doi: 10.1093/rheumatology/key165.
22. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010 Jul;77(4):290-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.004. Epub 2010 May 31.
23. Chen DY. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55(3):250-8. doi: 10.1159/000164393. Epub 2008 Oct 13.
24. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Aug;16(8):437-447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0. Epub 2020 Apr 14.
25. Van den Oever IAM, Heslinga M, Griep EN, et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the implementation of cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis project. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9): 1472-1478. doi: 10.1093/rheumatology/kew497.
26. Saag KG, Gehlbach SH, Curtis JR, et al. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2006 Aug; 33(8):1651-7.
27. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528. Epub 2020 Mar 29.
28. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Soubrier M. Overview of biologic treatments in the elderly. *Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):154-60. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.012. Epub 2014 Dec 29.
29. Palmowski A. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun; 48(6):983-989. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017. Epub 2018 Nov 2.
30. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10): 1767-1776. doi: 10.1093/rheumatology/kez037.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2024/14.04.2025/27.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №125020301268-4.

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.

This study was conducted within the framework of the state research assignment №125020301268-4.

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.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

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