

# РЕЦИДИВЫ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПОЛИМИАЛГИЕЙ ВО ВРЕМЯ РЕДУКЦИИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

**Н.В. Бунчук**

ООО «Клиника “Сесиль+”»; Россия, 125047 Москва, 1-й Тверской-Ямской переулок, 13/5

**Контакты:** Николай Васильевич Бунчук [nbunchuk@yandex.ru](mailto:nbunchuk@yandex.ru)

Приведен анализ причин повторного возникновения болевого синдрома у пациентов с ревматической полимиалгией (РП) на фоне снижения дозы глюкокортикоидов (ГК). Выделены истинные обострения, возникающие вследствие рецидива основного заболевания, и псевдообострения, когда возобновление болевого синдрома обусловлено не воспалением, а другими причинами – стероидной миопатией или хронической надпочечниковой недостаточностью (НН). Рассматривается опыт применения тоцилизумаба, ингибитора рецепторов интерлейкина-6, как стероидсберегающего средства у больных РП. Указываются факторы, способствующие развитию болевого синдрома, который может имитировать обострения РП (сопутствующие миофасциальные боли, дефицит витамина D и др.). Подробно обсуждается методика диагностики НН у пациентов, получающих терапию ГК. Приводятся рекомендации о рациональной терапии НН, в том числе в острых случаях.

**Ключевые слова:** ревматическая полимиалгия, лечение глюкокортикоидами, тоцилизумаб, хроническая надпочечниковая недостаточность, стероидная миопатия

**Для цитирования:** Бунчук Н.В. Рецидивы болевого синдрома у больных ревматической полимиалгией во время редукции терапии глюкокортикоидами. Клиницист 2022;16(4):27–32. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K670

## Relapses of pain syndrome in patients with polymyalgia rheumatica during reduction of glucocorticoid therapy

**N. V. Bunchuk**

The Cecil+ Clinic; 13/5, 1st Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 125047, Russia

**Contacts:** Nikolay Vasil'evich Bunchuk [nbunchuk@yandex.ru](mailto:nbunchuk@yandex.ru)

An analysis of causes leading to pain recurrence in patients with polymyalgia rheumatica (PR) after tapering down the dose of glucocorticosteroids (GCS) is presented. True exacerbations resulting from the main disease recurrence and pseudo-exacerbations when the resumption of pain syndrome is not due inflammation but because of other causes – steroid myopathy or chronic adrenal insufficiency (AI) are identified. The experience of using tocilizumab, an inhibitor of interleukin-6 receptors, as steroid-sparing agent in patients with PR is considered. The factors contributing to pain syndrome development, which can mimic exacerbations of PR (associated myofascial pain, vitamin D deficiency, etc.) are indicated. The methodology for AI diagnosis in patients receiving GCS therapy is discussed in detail. Recommendations for the rational AI therapy including acute cases are given.

**Keywords:** polymyalgia rheumatica, glucocorticoid treatment, tocilizumab, chronic adrenal insufficiency, steroid myopathy

**For citation:** Bunchuk N.V. Relapses of pain syndrome in patients with polymyalgia rheumatica during reduction of glucocorticoid therapy. Klinitsist = The Clinician 2022;16(4):27–32. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K670

### Введение

У пациентов с ревматической полимиалгией (РП) после развития стойкой клинико-лабораторной ремиссии, вызываемой «подавляющей» дозой глюкокортикоидов (ГК), во время последующего ее снижения или

вскоре после отмены этих препаратов нередко (примерно у 50 %) возобновляются боли в плечевом и тазовом поясе и/или в области шеи, т. е. в тех зонах, где они возникли первоначально. Нужно заметить, что учащение рецидивов – это повсеместно фиксируемая

в последние годы эволюция течения РП. Ранее же считалось, что излечение заболевания наступает у большинства пациентов уже в результате первого цикла терапии ГК. Возврат болевого синдрома может наблюдаться неоднократно и затягивать стероидную терапию, неизбежно индуцируя или усиливая уже имеющиеся побочные явления, обусловленные гиперкортицизмом.

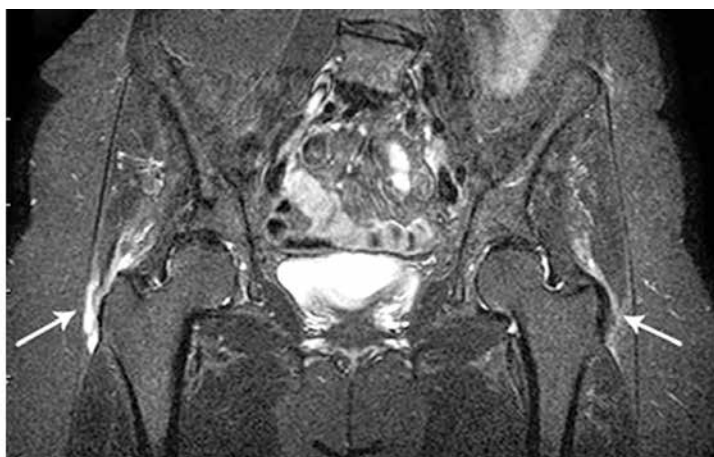
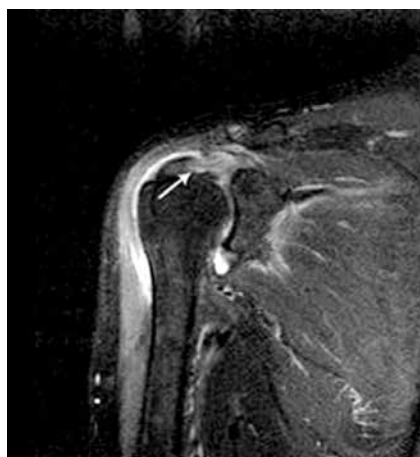
Отличия рецидива болевого синдрома от дебюта болезни состоят в том, что возобновляющиеся боли не столь интенсивны, не всегда симметричны, часто наблюдаются только в 1–2 анатомических областях и, как правило, не сопровождаются ограничениями движений в плечевых и тазобедренных суставах, что свойственно началу заболевания. Причины повторов болей при РП могут быть разными.

### Истинные обострения ревматической полимиалгии

Возможны истинные обострения болезни, сопровождающиеся повышением показателей активности воспаления и подтверждающиеся типичными для активной РП изменениями на магнитно-резонансной томографии (МРТ) (см. рисунок) и/или на позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) в классических зонах болей (энтезит, бурсит, артрит) или присоединением гигантоклеточного артериита (ГКА). Повышение дозы ГК (или возобновление лечения) в такой ситуации приводит к устранению обострения. Но одновременно ухудшается переносимость терапии. Поэтому уже длительное время актуален вопрос о стероидозамещающих лекарственных средствах. Делались попытки решить проблему повторных обострений РП с помощью препаратов, успешно применяющихся при ревматоидном

артрите, таких как метотрексат (МТ), лефлуномид, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Но устойчивых положительных результатов получено не было, добиться прекращения терапии ГК удавалось лишь у отдельных больных. В плацебо-контролируемых исследованиях статистически значимого превосходства МТ, инфликсимаба и этанерцепта над плацебо (т.е. монотерапии ГК) в отношении стероидосберегающего эффекта установлено не было [1].

В последнее время перспективным стероидосберегающим средством при РП считается тоцилизумаб (ТЦ) — моноклональное антитело, блокирующее рецепторы к интерлейкину-6. В нескольких открытых исследованиях показано, что комбинация ТЦ и ГК сокращала длительность стероидной терапии и чаще приводила к ее прекращению по сравнению с монотерапией кортикостероидами [2]. Например, в открытом ретроспективном исследовании сравнивались результаты лечения преднизолоном в комбинации с ТЦ (5 пациентов), одним преднизолоном (177 пациентов) и преднизолоном в комбинации с МТ (32 пациента) [3]. МТ и ТЦ назначались пациентам с повторными обострениями болезни, длительность РП до начала применения этих препаратов равнялась соответственно 8,9 и 21,3 мес. Пациенты были сопоставимы по основным исходным демографическим и клинико-лабораторным показателям, а также по начальной средней суточной дозе преднизолона (15 мг). Медиана дозы МТ составляла 8 мг в неделю, а ТЦ применялся внутривенно в дозе 8 мг на 1 кг массы пациента каждые 4 нед. Общая длительность использования МТ и ТЦ равнялась соответственно 26,6 и 26,0 мес. К концу наблюдения доза преднизолона у пациентов, получавших ТЦ, была существенно меньше по сравнению с группами, в которых использовалась монотерапия ГК или ГК



Типичные изменения при магнитно-резонансной терапии (режим T2-STIR) у пациентов с ревматической полимиалгией: слева — выпот в субдельтовидной сумке и аксиллярном завороте капсулы плечевого сустава, а также отек надостной мышцы (показано стрелкой; наблюдение А.Г. Бочковой); справа — отек сухожилий средней и малой ягодичной мышцы (показано стрелками), вертельный бурсит справа  
Typical changes in magnetic resonance therapy (T2-STIR mode) in patients with polymyalgia rheumatica: on the left — effusion in the subdeltoid bursa and in the recessus axillaris of the shoulder joint capsule, as well as swelling of the supraspinatus muscle (shown by the arrow; observation by A.G. Bochkova); on the right — swelling of the gluteus medius and gluteus minimus muscles (shown by the arrows), trochanter bursitis on the right

в комбинации с МТ, а отменить преднизолон в случае добавления ТЦ удавалось существенно чаще (у 80 % пациентов), чем в остальных группах (у 18,8 и 27,7 % пациентов соответственно).

В единственном пока двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ТЦ применялся у пациентов с РП в дозе 162 мг подкожно раз в неделю в течение 16 нед [4]. Рандомизация для применения ТЦ или плацебо проводилась после предварительного стандартного лечения преднизолоном в течение 11 нед (начиная с дозы 20 мг в день с последующим ее снижением и отменой препарата). Было показано, что к концу 16-нед терапии ТЦ достичь ремиссии болезни с отменой преднизолона удалось у 63,2 % пациентов, а в контрольной группе (преднизолон и плацебо, имитирующее ТЦ) — только у 11,8 % пациентов (различие статистически значимо,  $p = 0,002$ ). Использование ТЦ позволило также статистически значимо уменьшить суммарную дозу преднизолона.

Особый интерес вызывает применение ТЦ при РП в виде монотерапии, без добавления ГК. Таких исследований пока немного. В одном из них у 20 пациентов с РП оценивались результаты 3 инфузий ТЦ (8 мг на 1 кг массы тела пациента раз в 4 нед) [5]. Основным показателем эффективности был индекс активности (ИА) РП, оценивавшийся на основании комбинации результатов ряда клинических и лабораторных тестов [6]. РП считалась активной, если счет ИА был более 10, и очень активной, если этот показатель превышал 17. Ремиссии РП соответствовал счет от 0 до 1,5. Монотерапия ТЦ приводила к быстрому снижению ИА. Уже через 2 нед после первой инфузии медиана ИА снижалась примерно вдвое (с 36,6 до 19,7), медиана С-реактивного белка (СРБ) — с 65,1 до 0,5 мг/дл, а медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — с 51,0 до 7,5 мм/ч. Активность болезни уменьшалась медленнее, чем при лечении ГК. Низкий ( $\leq 10$ ) ИА отмечен через 2 нед у 3 (15 %) пациентов, через 4 нед — у 9 (65 %), а через 8 нед — у 13 (65 %) пациентов. Через 4 нед после последней инфузии ТЦ (к 12 нед) у всех пациентов достигнут очень низкий ИА (медиана составляла 4,5 балла, колебания — от 3,2 до 6,8), уровни СРБ и СОЭ стали нормальными. В период применения ТЦ не потребовалось неотложных лечебных действий (назначения ГК). Однако полной ремиссии болезни (судя по ИА) не наблюдалось. С 12 нед после прекращения введения ТЦ у всех пациентов начата терапия преднизолоном в небольшой суточной дозе (медиана 12 мг). Контроль осуществлялся каждые 4 нед. Если ИА был низким, доза преднизолона снижалась на 1 мг каждые 2 нед. Обострений РП в этот период не было. К 24 нед наблюдения медиана ИА продолжала снижаться (с 4,5 до 0,95), у всех пациентов была достигнута ремиссия болезни, стероидная терапия не прекращена только у 4 пациентов, у них сохранялись минимальные дозы преднизона. В последующем наблюдении (в среднем

в течение года) обострение возникло у 1 пациента, что потребовало повторного применения ГК. В процессе наблюдения присоединения признаков ГКА не отмечалось.

В 2022 г. опубликован метаанализ 8 исследований терапии ТЦ при РП [2]. Сделан вывод об эффективности ТЦ как стероидозамещающего средства. Переносимость ТЦ расценена как удовлетворительная. Наблюдавшиеся нежелательные явления были ожидаемыми (инфекции, цитопении, дислипидемия), нечастыми и относительно нетяжелыми. Вместе с тем указывалось, что ТЦ не всегда приводит к ремиссии РП и что во время применения этого препарата возможны обострения болезни. По мнению авторов этого метаанализа, эффективность ТЦ в качестве монотерапии изучена пока недостаточно.

Таким образом, ТЦ рассматривается в настоящее время как потенциально эффективный препарат для лечения РП, который может быть применен совместно с ГК в следующих ситуациях:

- 1) сразу после установления диагноза у пациентов с высоким риском серьезных осложнений от ГК (сахарный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз и др.);
- 2) в ходе уже начатой стероидной терапии в случае развития указанных выше осложнений;
- 3) у пациентов с повторяющимися обострениями РП, возникающими во время снижения дозы ГК.

ТЦ для лечения РП официально пока не зарегистрирован, в инструкциях компании-производителя препарата РП в число показаний не входит (в отличие от ГКА, при котором ТЦ рекомендуется в качестве стероидозамещающего средства).

### Псевдообострения ревматической полимиалгии

Возобновление болей у пациентов с РП во время снижения дозы или отмены ГК могут происходить и по другим причинам. Их можно объединить под названием «псевдообострения». В таких случаях нет повышения СОЭ и СРБ и признаков воспаления суставов, синовиальных сумок и энтезов в области плечевого и тазового пояса на МРТ. Одна из причин псевдообострений — это **стероидная миопатия**, известное и нередкое осложнение длительного применения ГК. Характеризуется в большей степени мышечной слабостью, а не болями. Типичны затруднения при вставании с низкого кресла и присаживании на него (нужно помогать себе руками), а также при ходьбе по лестнице. Болевые ощущения в этих случаях объясняются сопутствующими миофасциальными нарушениями и/или дефицитом витамина D, гипотиреозом, остеопоротическими переломами позвоночника, побочными действиями одновременно применяющихся статинов. При стероидной миопатии не повышаются «мышечные» ферменты (креатинфосфокиназа, альдолаза,

трансаминазы, лактатдегидрогеназа), нет изменений при электромиографии, некрозов и воспаления при морфологическом исследовании скелетных мышц. Повышение дозы ГК не устраняет мышечную слабость и боли, а, напротив, усиливает их. Эффективного лечения стероидной миопатии не разработано. Стремясь к завершению терапии ГК с помощью стероидосберегающих лекарственных средств. Рекомендуется переход на альтернирующий режим приема ГК (применение препаратов в удвоенной суточной дозе через день), если это не приводит к активизации РП в дни перерыва. Используются нестероидные «анаболические» препараты (креатин, глутамин, мельдоний, хотя их эффективность должным образом не доказана) и корректоры выявленных метаболических нарушений.

Еще одной причиной возобновления болевого синдрома может быть и **хроническая надпочечниковая недостаточность** (НН), обусловленная длительной терапией ГК. Судя по лабораторным данным (определение уровня кортизола в крови после стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ), она наступает примерно у половины пациентов, длительно принимающих ГК по любым показаниям, после снижения суточной дозы до той величины (обычно не более 5 мг преднизолона), которая перестает компенсировать подавленный синтез эндогенного кортизола надпочечниками. Клинические проявления индуцируемой стероидной терапией НН редки и неспецифичны: общая слабость, снижение аппетита, похудание, тошнота, рвота и боль в животе, а также боль в мышцах и суставах [7]. Иногда наблюдаются лабораторные нарушения: гипонатриемия, гиперкальциемия, азотемия, анемия, эозинофилия. В одном из исследований установлено, что ни у одного из 7 пациентов с РП, сопровождающейся НН (диагноз устанавливался на основании лабораторных данных), клинических симптомов, характерных для НН, не было, но у 2 из них ранее отмечались трудности при попытках снижения поддерживающей дозы ГК: возникало чувство общего нездоровья или чрезмерная усталость; уровень СРБ при этом не повышался [8]. Интерпретация жалоб пациентов с РП в случае развития НН в период снижения дозы ГК может затрудняться наличием признаков лекарственного гиперкортицизма, сохраняющихся вследствие предыдущей длительной глюкокортикоидной терапии. При внезапном и резком уменьшении уровня кортизола в крови (стресс, инфекция, внезапная отмена ГК) может развиваться надпочечниковый криз, иногда приводящий к смерти пациентов. Увеличение дозы ГК у пациентов с НН будет улучшать самочувствие, но повторное снижение поддерживающей дозы обычно приводит к рецидиву симптомов.

Диагностика НН осуществляется лабораторно. Проводится определение уровня кортизола в сыворотке с соблюдением нескольких существенных условий:

- Диагностика НН целесообразна, только если суточная доза преднизолона не превышает 5 мг (для метилпреднизолона 4 мг), причем длительность применения этой дозы должна составлять не менее 1–4 нед, иначе результаты исследования могут быть искусственно завышены.
- Перед проведением лабораторного исследования преднизолон или метилпреднизолон, длительность действия которых составляет от 12 до 36 ч, должны отменяться как минимум за 48 ч. Поскольку в этом случае можно ожидать усиления проявлений РП (или развития синдрома отмены), рекомендуется заранее, за 1–4 нед, заменить эти препараты гидрокортизоном для приема внутрь. Длительность действия гидрокортизона короче и составляет 8–12 ч. Это позволяет отменять его за 24 ч до исследования (а не за 48 ч, как в случае применения других ГК). Доза 20 мг гидрокортизона, принимаемого внутрь, эквивалентна дозе 5 мг преднизолона (4 мг метилпреднизолона). Суточная доза гидрокортизона обычно разделяется на 2 приема – 15 мг утром и 5 мг после обеда.
- Взятие крови должно проводиться не позднее 9 ч утра.

Результаты оцениваются следующим образом: если уровень кортизола в сыворотке составляет менее 100 нмоль/л (3,6 мкг/дл), наличие НН не вызывает сомнений, если значения равны 100–270 нмоль/л (3,6–10 мкг/дл), НН считается вероятной, если же концентрации кортизола – 270–350 нмоль/л (10–12,7 мкг/дл), НН признается возможной, но маловероятной. Наконец, если уровень кортизола превышает 350 нмоль/л (12,7 мкг/дл), НН отсутствует. Нужно учитывать, что на уровни кортизола в крови могут влиять индивидуальные особенности циркадного ритма его синтеза, а также особенности разных тест-систем. Концентрация кортизола в крови может повышаться в случае сопутствующего применения эстрогенов и снижаться при уменьшении уровня альбумина и кортизол-связывающего глобулина (например, при серьезных заболеваниях печени).

Более надежным методом оценки синтеза кортикостероидов является стимуляционная проба с применением синтетического 1–24-АКТГ. После определения исходного уровня кортизола в сыворотке препарат в дозе 250 мкг вводят внутривенно (в/в) и через 30 и 60 мин берут пробы крови для определения концентрации кортизола. В норме через 30 мин после стимуляции АКТГ уровень кортизола составляет более 350–550 нмоль/л (12,7–20 мкг/дл), а через 60 мин – более 380–500 нмоль/л (13,8–18,1 мкг/дл). В связи с отсутствием синтетического 1–24-АКТГ для в/в введения в РФ используют пролонгированный синтетический 1–24-АКТГ в виде суспензии. Его вводят в/м пациенту вечером, накануне исследования (в 21–22 ч), в дозе 250–1000 мкг (0,25–1 мл), а на следующее утро,

в 8–9 ч, определяют уровень кортизола плазмы. На наличие НН указывает пиковый уровень кортизола менее 500 нмоль/л (18 мкг/мл) [9].

Существуют другие стимуляционные тесты, где вместо АКТГ используются инсулин (пожилым пациентам этот тест противопоказан из-за опасности гипогликемии), глюкагон или метирапон, но они неудобны и должны проводиться в стационаре.

Оценка функции коры надпочечников у пациентов с РП (а также у пациентов с ГКА), получавших стероидную терапию, проводилась в нескольких исследованиях. В одном из них у пациентов с РП, получавших преднизолон не менее 5 мес (суточная доза 2,5–10 мг), НН обнаружена у 7 (15 %) пациентов из 37 [7]. В другом исследовании НН выявлена у 47,4 % больных РП, длительно получавших ГК [10]. Еще в одном исследовании недостаточный ответ на стимуляцию АКТГ установлен у 76,5 % пациентов с РП, получавших ГК не менее 6 мес [11].

Если у больного РП установлена НН, дальнейшее снижение дозы ГК не проводится. Рекомендуется заменить обычно применяющиеся препараты средней длительности действия (преднизолон, метилпреднизолон) на гидрокортизон для приема внутрь (2 или 3 приема в день) [12, 13]. По мнению эндокринологов, относительно короткое действие гидрокортизона способствует восстановлению функции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники в промежутках между приемами препарата [14]. Суточная доза гидрокортизона устанавливается индивидуально и с учетом той дозы ГК, которая применялась в период исследования уровня кортизола в крови. В дальнейшем подбирается доза препарата, которая минимально достаточна для поддержания ремиссии РП. Минералокортикоиды при НН, индуцируемой ГК, не используются.

После прекращения длительной терапии ГК восстановление угнетенной функции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники происходит у преобладающего большинства пациентов в срок до 12–20 мес, хотя в отдельных случаях на это уходит до 2–4 лет. Сначала (через 2–5 мес) нормализуется уровень АКТГ, затем (через 6–9 мес) – уровни кортизола в крови в ранние утренние часы. Концентрация кортизола в крови после стимуляции нормализуется позже [15]. Повторная оценка функции коры надпочечников у пациентов с НН проводится обычно не чаще чем раз в 6 мес. Считается, что, если через 4 года восстановления не происходит, в дальнейшем нормализация этой функции маловероятна.

У пациентов с РП процесс восстановления функции коры надпочечников не изучался, но одно такое исследование проведено при ГКА [16]. У 150 пациентов в среднем через 51 мес после начала терапии преднизолоном, когда его поддерживающая суточная доза составляла не более 5 мг, проводился тест со стимуляцией АКТГ. Показано, что должного увеличения уровня

кортизола не происходило у 74 (49 %) пациентов из 150. Медленное снижение дозы преднизона продолжено, и у пациентов с НН проводилась ежегодная повторная оценка функции коры надпочечников. Каждый год число пациентов с сохраняющейся НН уменьшалось примерно на половину, так что через 3 года НН осталась только у 7 пациентов. Таким образом, функция коры надпочечников за весь период наблюдения (51 мес) не нормализовалась только у 5 % пациентов.

Нельзя забывать о профилактике острой нехватки ГК с развитием критических состояний у больных хронической НН, что особенно реально в первые 30 дней после прекращения стероидной терапии. В соответствии с рекомендациями Ассоциации анестезиологов и Общества эндокринологии Великобритании, для предотвращения острой НН у пациентов, получающих ГК (а также в течение первых месяцев после их отмены) в случае проведения больших операций рекомендуется быстрая в/в инфузия гидрокортизона в дозе 100 мг, а затем поддерживающая длительная инфузия этого препарата (200 мг в течение 24 ч). На следующий день вводится такая же поддерживающая доза. После сложных хирургических операций секреция кортизола возвращается к исходной примерно через 5 дней. Перед проведением малых хирургических операций вводят в/в гидрокортизон в дозе 25 мг. В первый день серьезной острой болезни, требующей постельного режима и/или применения антибиотиков или сопровождающейся высокой лихорадкой, суточная доза принимаемых внутрь ГК должна повышаться вдвое или втрое. Если пациент не может принимать ГК перорально (например, вследствие острого гастроэнтерита, значительной травмы, нарушений сознания), ГК должны вводиться парентерально (гидрокортизон 50 мг каждые 6 ч, метилпреднизолон 40 мг каждые 12 ч или дексаметазон 4 мг каждые 24 ч).

### Заключение

На практике многие пациенты с РП после нескольких неудачных попыток прекращения глюкокортикоидной терапии предпочитают сохранять небольшую дозу ГК, чувствуя себя относительно комфортно и не испытывая ограничений, возникающих при повторении болей. Иное дело – лечащий врач, который понимает, что со временем у такого пациента будут развиваться серьезные издержки кортикостероидной терапии, требующие наращивания известных корректирующих мер (антиостеопоротические и антигипертензивные препараты, операции по поводу прогрессирующей катаракты и др.). К присоединению тоцилизумаба следует стремиться (если позволяют финансовые возможности пациента) уже в самом начале лечения, когда имеются серьезные сопутствующие заболевания, утяжеляющиеся после начала терапии ГК. Применение тоцилизумаба целесообразно и в случае повторных истинных обострений болезни. Рекомендуется оценивать возможный

вклад в развитие повторяющегося болевого синдрома других заболеваний (стероидная миопатия, миофасциальный болевой синдром, прием статинов и др.), а также хронической НН.

Рекомендуется также иметь в виду, что упорно повторяющиеся обострения заболевания (как и сама РП) могут

быть иногда следствием паранеопластического синдрома. У таких больных нужно проводить более глубокое обследование с применением ПЭТ/КТ. Этот метод полезен и для объективизации скрыто протекающего ГКА, часто сочетающегося с РП и являющегося одной из причин кажущейся неэффективности стандартной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). 3-е изд., доп. М., МЕДпресс-информ, 2020. ISBN 978-5-00030-755-7.
2. Bunchuk N.V. Rheumatic diseases of the elderly (Selected). 3<sup>rd</sup> ed., add. Moscow: MEDpress-inform, 2020. (In Russ.)
3. Farinango M., Ansary A., Dakka A. et al. Is Tocilizumab Effective and Safe in Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis With Polymyalgia Rheumatica? *Cureus* 2022;14(8):e27606. DOI: 10.7759/cureus.27606
4. Izumi K., Murata O., Higashida-Konishi M. et al. Steroid-Sparing Effect of Tocilizumab and Methotrexate in Patients with Polymyalgia Rheumatica: A retrospective cohort study. *J Clin Med* 2021;10(13):2948. DOI: 10.3390/jcm10132948.
5. Bonelli M., Radner H., Kerschbaumer A. et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81(6):838–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221126
6. Devauchelle-Pensec V., Berthelot J.M., Cornec D. et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1506–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208742
7. Leeb B.F., Rintelen B., Sautner J. et al. The polymyalgia rheumatica activity score in daily use: proposal for a definition of remission. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):810–5. DOI: 10.1002/art.22771
8. Borresen S.W., Thorgrimsen T.B., Jensen B. et al. Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis – prevalence and clinical approach. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(10):2764–73. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa011
9. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(3):216–26. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1
10. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum* 2017;19(4):8–19.
11. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Yukina M.Yu. et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project). *Consilium Medicum* 2017;19(4):8–19. (In Russ.)
12. Ješe R., Ambrožič A., Markez S. et al. Comment on: Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis – prevalence and clinical approach. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(10):e77. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa245
13. Kasahara A., Kida T., Hirano A. et al. Risk of Adrenal Insufficiency in Patients with Polymyalgia Rheumatica Versus Patients with Rheumatoid Arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol* 2022;32(5):891–8. DOI: 10.1093/mr/roab091
14. Borresen S.W., Klose M., Baslund B. et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol* 2017;177(4):287–95. DOI: 10.1530/EJE-17-0251
15. Broersen L.H., Pereira A.M., Jørgensen J.O. et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2171–80. DOI: 10.1210/jc.2015-1218
16. Pelewicz K., Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal – An overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(4):728. DOI: 10.3390/diagnostics11040728
17. Graber A.L., Ney R.L., Nicholson W.E. et al. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:11–6. DOI: 10.1210/jcem-25-1-11
18. Jamilloux Y., Liozon E., Pugnet G. et al. Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: a cohort study. *PLoS One* 2013;8(7):e68713. DOI: 10.1371/journal.pone.0068713

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. The author has no conflict of interest to declare.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
Funding. The study was conducted without sponsorship.

**ORCID автора / ORCID of author**  
Н.В. Бунчук / N.V. Bunchuk: <https://orcid.org/0000-0002-4728-400X>

**Статья поступила:** 22.09.2022. **Принята к публикации:** 30.12.2022.  
Article submitted: 22.09.2022. Accepted for publication: 30.12.2022.