

**В.В. Лялина\*<sup>1</sup>, С.В. Борисовская<sup>1,2</sup>, Э.А. Скрипниченко<sup>1</sup>,  
О.А. Эттингер<sup>1,2</sup>, Т.М. Паджева<sup>3</sup>, И.Г. Никитин<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> — Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup> — ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>4</sup> — ФГАУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

## ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ, БОЛЕЗНЬ- МОДИФИЦИРУЮЩИХ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**V.V. Lyalina\*<sup>1</sup>, S.V. Borisovskaya<sup>1,2</sup>, E.A. Skripnichenko<sup>1</sup>,  
O.A. Ettinger<sup>1,2</sup>, T.M. Padzheva<sup>3</sup>, I.G. Nikitin<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow

## Perioperative Management of Patients with Rheumatic Diseases: Glucocorticoids, DMARDs, Biological Agents and NSAIDs

### Резюме

Пациенты с ревматологическими заболеваниями характеризуются рядом особенностей, которые необходимо учитывать в процессе периоперационного ведения. В частности, ревматологические заболевания приводят к двигательным ограничениям, нарушению структуры и снижению функции многих органов и систем, необходимости постоянного приёма иммуносупрессивных и других лекарственных средств. В связи с этим у пациентов отмечается повышенный риск разнообразных интраоперационных и послеоперационных осложнений. Целью данной публикации является рассмотрение современных рекомендаций по периоперационному ведению пациентов с ревматологическими заболеваниями. В данной публикации рассматривается один из наиболее сложных вопросов — периоперационное применение лекарственных препаратов: глюкокортикостероидов, базисных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, периоперационное ведение, базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, БМАРП, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, системная красная волчанка, глюкокортикостероиды, ГКС

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Вера Валерьевна Лялина, e-mail: vera\_lyalina@mail.ru

\*Contacts: Vera V. Lyalina, e-mail: vera\_lyalina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.04.2021 г.

Принята к публикации 01.09.2021 г.

**Для цитирования:** Лялина В.В., Борисовская С.В., Скрипниченко Э.А. и др. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ, БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИХ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 22-34. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-22-34

## Abstract

The rheumatic patients are characterized by various structural and functional changes, caused by chronic disease the necessity of constant medication intake, including anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. In this regard, the rheumatic patients have an increased risk of intraoperative and postoperative complications. The purpose of this publication is to review current recommendations on the topic of perioperative management of rheumatic patients. The publication consists of two parts. In the first part we review the issues of perioperative administration of steroids, disease-modifying antirheumatic drugs, biologics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, perioperative management, perioperative care, disease-modifying anti-rheumatic drug, methotrexate, biological agents, systemic lupus erythematosus, glucocorticoids, surgical intervention, NSAIDs*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.04.2021

Accepted for publication on 01.09.2021

**For citation:** Lyalina V.V., Borisovskaya S.V., Skripnichenko E.A. et al. Perioperative Management of Patients with Rheumatic Diseases: Glucocorticoids, DMARDs, Biological Agents and NSAIDs. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 22-34. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-22-34

АКТГ — адренкортикотропный гормон, БМАРП — базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, ГГН — гипофиз-гипоталамус-надпочечники, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, НН — надпочечниковая недостаточность, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПФС — плечнефаланговый сустав, РА — ревматоидный артрит, РЗ — ревматологические заболевания, СКВ — системная красная волчанка, ФДЭ — фосфодиэстераза, ФНО — фактор некроза опухоли, ЦОГ — циклооксигеназа

## Введение

Ревматологические заболевания (РЗ) характеризуются хроническим течением, поражением многих органов и систем с формированием в ряде случаев значительных структурных изменений и функциональной недостаточности. Лечение РЗ подразумевает длительный приём различных противовоспалительных средств. Среди них нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Кроме того, пациенты с РЗ, как правило, имеют повышенный риск инфекционных и кардиоваскулярных осложнений, что необходимо учитывать в периоперационном периоде.

При подготовке к плановой операции пациенты должны быть обследованы ревматологом для оценки активности заболевания, выявления поражений органов, которые могут повлиять на ход операции и послеоперационное восстановление. Рекомендовано проводить операцию в период ремиссии или минимальной активности заболевания. При необходимости дозы постоянно принимаемых препаратов должны быть скорректированы. Профилактика кардиоваскулярных рисков, тромбоэмболических и инфекционных осложнений

при большинстве РЗ не отличается от общепринятых. Имеются особые рекомендации в отношении отдельных видов операций и отдельных заболеваний.

В случае экстренной операции тактика ведения пациента с РЗ выстраивается индивидуально с учётом имеющихся рекомендаций.

Обзор литературы по этим вопросам представлен публикацией, состоящей из двух частей. В данной части обсуждается периоперационное применение НПВП, ГКС, БМАРП и ГИБП.

### 1. Базисные антиревматические препараты

Наиболее подробные сведения о периоперационной тактике в отношении базисных препаратов представлены в рекомендациях Американской коллегии ревматологов [1]. Суммарные рекомендации из этого источника приведены в таблице 1. Данные рекомендации относятся к операциям эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов у пациентов с ревматоидным артритом, серонегативными спондилоартритами и системной красной волчанке (СКВ) и, таким образом, вполне могут быть экстраполированы на другие операции большого объёма у пациентов с РЗ, принимающих указанные препараты.

**Таблица 1.** Руководство по периоперационному использованию антиревматических препаратов при плановых оперативных вмешательствах [1]

Базовые болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП): ПРОДОЛЖАТЬ эти препараты в периоперационном периоде	Интервал дозирования препарата	Продолжать/Приостановить прием препарата
Метотрексат	Еженедельно	Продолжать
Сульфасалазин	Ежедневно 1-2 раза	Продолжать
Гидроксихлорохин	Ежедневно 1-2 раза	Продолжать
Лефлуномид	Ежедневно	Продолжать
Доксициклин	Ежедневно	Продолжать
Биологические препараты: ПРИОСТАНОВИТЬ эти препараты перед операцией и планировать вмешательство на конец цикла приема. ПРОДОЛЖАТЬ минимум через 14 дней после операции при условии отсутствия проблем с заживлением ран, раневых или системных инфекций	Интервал дозирования препарата	На какое время планировать операцию (относительно последнего введения ГИБП)
Адалимумаб	Еженедельно или каждые 2 недели	Неделя 2 или 3
Этанерцепт	Еженедельно или 2 раза в неделю	Неделя 2
Голимумаб	Каждые 4 недели (п/к) или каждые 8 недель (в/в)	Неделя 5 Неделя 9
Инфликсимаб	Каждые 4, 6, или 8 недель	Неделя 5, 7, или 9
Абатацепт	Ежемесячно (в/в) или еженедельно (п/к)	Неделя 5 Неделя 2
Цертолизумаб	Каждые 2 или 4 недели	Неделя 3 или 5
Ритуксимаб	2 дозы с интервалом в 2 недели каждые 4-6 месяцев	7-ой месяц
Тоцилизумаб	Каждую неделю (п/к) или каждые 4 недели (в/в)	Неделя 2 Неделя 5
Анакинра	Ежедневно	День 2
Секукинумаб	Каждые 4 недели	Неделя 5
Устекинумаб	Каждые 12 недель	Неделя 13
Белимумаб	Каждые 4 недели	Неделя 5
Тофацитиниб: ПРЕКРАТИТЬ за 7 дней до вмешательства.	Ежедневно или дважды в день	Через 7 дней после приема последней дозы
Препараты для лечения тяжелой СКВ: ПРОДОЛЖАТЬ эти препараты в периоперационном периоде	Интервал дозирования препарата	Продолжать/Приостановить прием препарата
Микофенолата мофетил	Дважды в день	Продолжать
Азатиоприн	1-2 раза в день	Продолжать
Циклоспорин	Дважды в день	Продолжать
Такролимус	Дважды в день (в/в или п/о)	Продолжать
Препараты для лечения СКВ средней и легкой степени тяжести: ПРЕКРАТИТЬ эти препараты за 1 неделю до вмешательства	Интервал дозирования препарата	Продолжайте/Приостановите прием препарата
Микофенолата мофетил	Дважды в день	Приостановить
Азатиоприн	1-2 раза в день	Приостановить
Циклоспорин	Дважды в день	Приостановить
Такролимус	Дважды в день (в/в или п/о)	Приостановить

Исходя из представленных данных, «старые» базисные препараты (такие как метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлуномид) не требуют отмены в периоперационном периоде, за исключением мягкого течения СКВ, когда их рекомендуется отменить за неделю до операции.

Приём ГИБП должен быть прекращён перед операцией, а вмешательство должно быть запланировано в конце цикла дозирования для этого конкретного препарата [2]. С этим согласны ревматологические ассоциации разных стран [3]. Необходимость отмены ГИБП связана с тем, что они повышают риск инфекционных осложнений [4, 5]. Предотвращение послеоперационной инфекции более важно для пациентов, чем потенциальное обострение РЗ [1]. Кроме того, известно, что для полного выведения препаратов необходимо 5 периодов их полувыведения [3]. Таким образом, развитие обострения в связи с отменой препаратов на указанные сроки маловероятно.

Table 1. Guideline for the perioperative use of antirheumatic drugs [1]

DMARDs: CONTINUE these medications through	Dosing interval	Continue/withhold
Methotrexate	Weekly	Continue
Sulfasalazine	Once or twice daily	Continue
Hydroxychloroquine	Once or twice daily	Continue
Leflunomide	Daily	Continue
Doxycycline	Daily	Continue

BIOLOGIC AGENTS: STOP these medications prior to surgery and schedule surgery at the end of the dosing cycle. RESUME medications at minimum 14 days after surgery in the absence of wound healing problems, surgical site infection, or systemic infection.	Dosing interval	Schedule Surgery (relative to last biologic agent dose administered) during
Adalimumab	Weekly or every 2 weeks	Week 2 or 3
Etanercept	Weekly or twice weekly	Week 2
Golimumab	Every 4 weeks (SQ) or every 8 weeks (IV)	Week 5 Week 9
Infliximab	Every 4, 6, or 8 weeks	Week 5, 7, or 9
Abatacept	Monthly (IV) or weekly (SQ)	Week 5 Week 2
Certolizumab	Every 2 or 4 weeks	Week 3 or 5
Rituximab	2 doses 2 weeks apart every 4-6 months	Month 7
Tocilizumab	Every week (SQ) or every 4 weeks (IV)	Week 2 Week 5
Anakinra	Daily	Day 2
Secukinumab	Every 4 weeks	Week 5
Ustekinumab	Every 12 weeks	Week 13
Belimumab	Every 4 weeks	Week 5
Tofacitinib: STOP this medication 7 days prior to surgery.	Daily or twice daily	7 days after last dose

SEVERE SLE-SPECIFIC MEDICATIONS: CONTINUE these medications in the perioperative period.	Dosing interval	Continue/withhold
Mycophenolate mofetil	Twice daily	Continue
Azathioprine	Daily or twice daily	Continue
Cyclosporine	Twice daily	Continue
Tacrolimus	Twice daily (IV and PO)	Continue

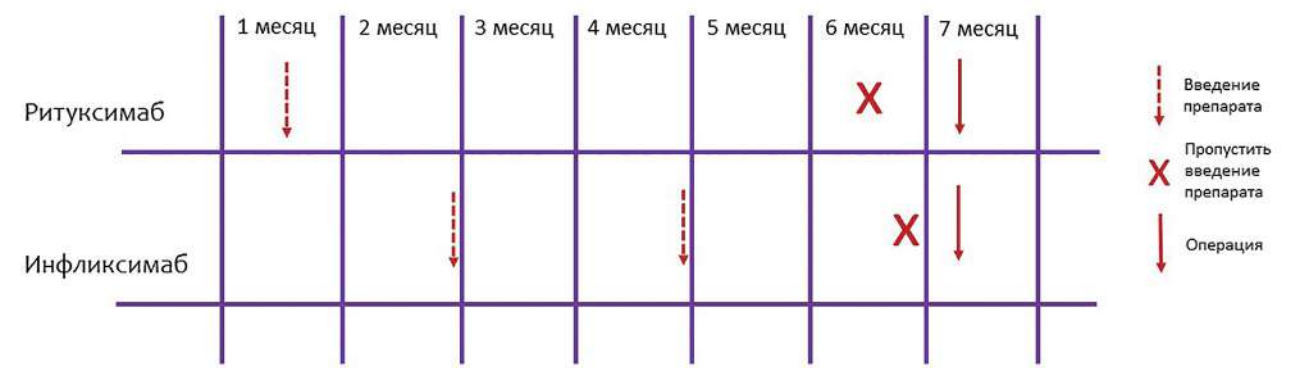
NOT-SEVERE SLE: DISCONTINUE these medications 1 week prior to surgery	Dosing interval	Continue/withhold
Mycophenolate mofetil	Twice daily	Withhold
Azathioprine	Daily or twice daily	Withhold
Cyclosporine	Twice daily	Withhold
Tacrolimus	Twice daily (IV and PO)	Withhold

Сроки дооперационной отмены ГИБП основаны на цикле их дозирования. Это связано с тем, что, по заключению экспертов, период полувыведения ГИБП может не соответствовать продолжительности их иммуносупрессивного эффекта (а для отдельных препаратов она не установлена), поэтому цикл дозирования был выбран как более надёжный критерий для определения интервала отмены [1].

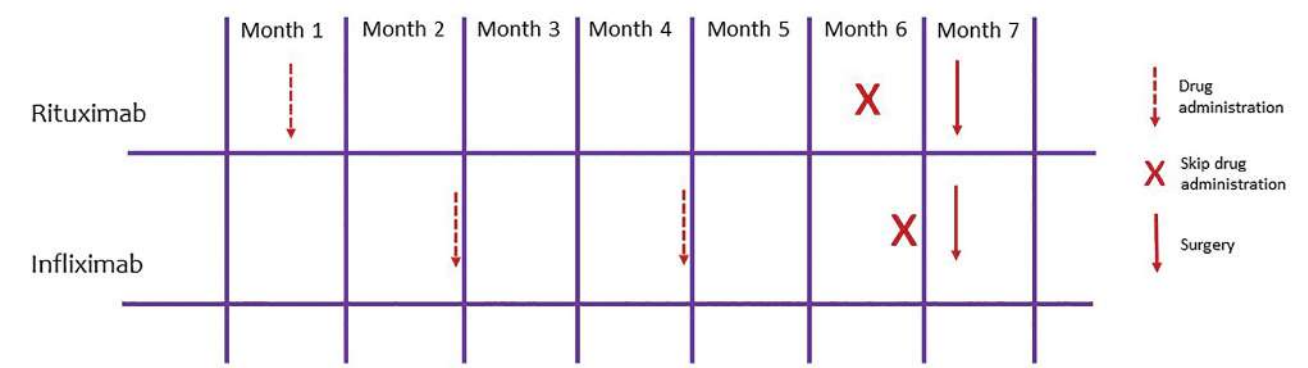
Например (см. схему 1), пациентам, получающим ритуксимаб каждые 6 месяцев, операция планируется на срок через неделю после пропущенной дозы (т.е. вторая неделя седьмого месяца, или в течение него). Пациентам, получающим белимумаб каждые

4 недели, операция назначается на 5-ю неделю после последней инъекции. Пациентам, получающим адалимумаб с двухнедельными интервалами — на 3-й неделе, а инфликсимаб (каждые 8 недель) — на 9-й неделе после последней инъекции. [1]

Возобновление приёма препарата после операции возможно только тогда, когда рана находится в стадии заживления (обычно для этого требуется 14 дней), и при этом в ране нет признаков инфекции, отека, эритемы. Кроме того, нет присоединения почечной/печеночной недостаточности [1]. У пациентов с РЗ вопрос о возобновлении лечения решается индивидуально с учётом состояния раны и общего состояния пациента.



**Схема 1.** Периоперационная отмена ГИБП на примере ритуксимаба и инфликсимаба (иллюстрация авторов)



**Scheme 1.** Biological agents withdrawal on the example of rituximab and infliximab (author's illustration)

В дополнение к общим рекомендациям по возобновлению препаратов, существуют также рекомендации относительно отдельных ГИБП. Так, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) и ритуксимаб рекомендовано возобновлять через 4 недели после операции, а тоцилизумаб — сразу после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствия признаков инфекции [3].

В настоящее время нет рекомендаций по поводу периоперационного применения апремиласта (ингибитор ФДЭ-4), который применяется, в частности, для лечения псориатического артрита. Тем не менее, есть данные, что это в целом безопасный препарат, который несет низкий риск серьезных инфекций. У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений приём апремиласта может быть прекращён за 3 дня до операции, исходя из периода полураспада.[2]

**1.1. Особенности периоперационного приёма препаратов у пациентов с СКВ [2]**

Эксперты выделяют ряд особенностей периоперационного ведения СКВ (см. схему 2).

Рекомендации ACR/AAHKS (American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons) выделяют пациентов с тяжелой и нетяжелой формой СКВ. [2]

Тяжелая форма подразумевает наличие у пациента наиболее тяжелых поражений органов и систем в структуре СКВ. Среди них кожный синдром, поражение центральной нервной системы, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, васкулит (кроме лёгкого кожного васкулита), миокардит, пневмонит, миозит (в том числе, миозит глазодвигательных мышц), энтеропатия, волчаночный панкреатит, холецистит или гепатит, тяжелый кератит, задний тяжелый увеит/ретиальный васкулит, неврит зрительного нерва [6].

Пациентам с тяжелой формой СКВ рекомендовано продолжать текущую дозу метотрексата, микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина, такролимуса в течение операционного периода, поскольку риск обострения превышает риск тяжелых инфекционных осложнений. Тем не менее, группа ACR/AAHKS также признает важность принятия решений на индивидуальной основе.

При нетяжелой СКВ рекомендуется отменить текущую дозу микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина, такролимуса за 1 неделю до операции с целью восстановления иммунного ответа. Эти препараты должны быть возобновлены через 3–5 дней после операции, при условии нормального процесса заживления ран и отсутствия инфекций. [1]



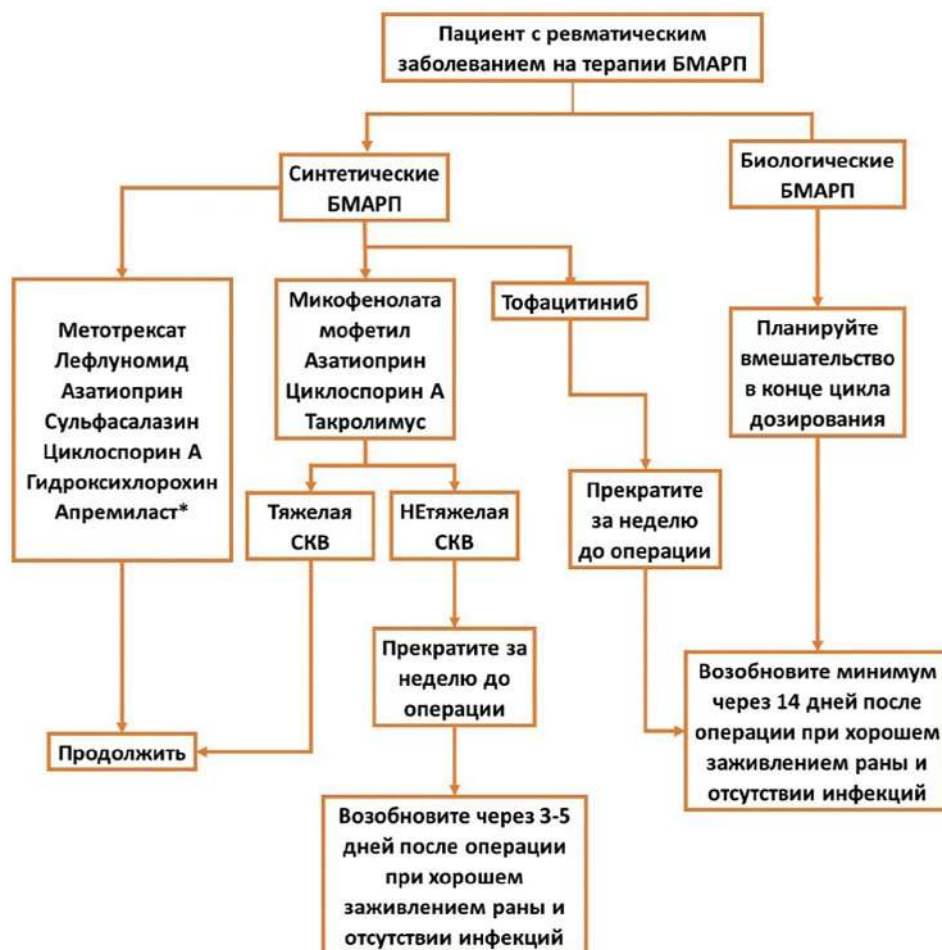
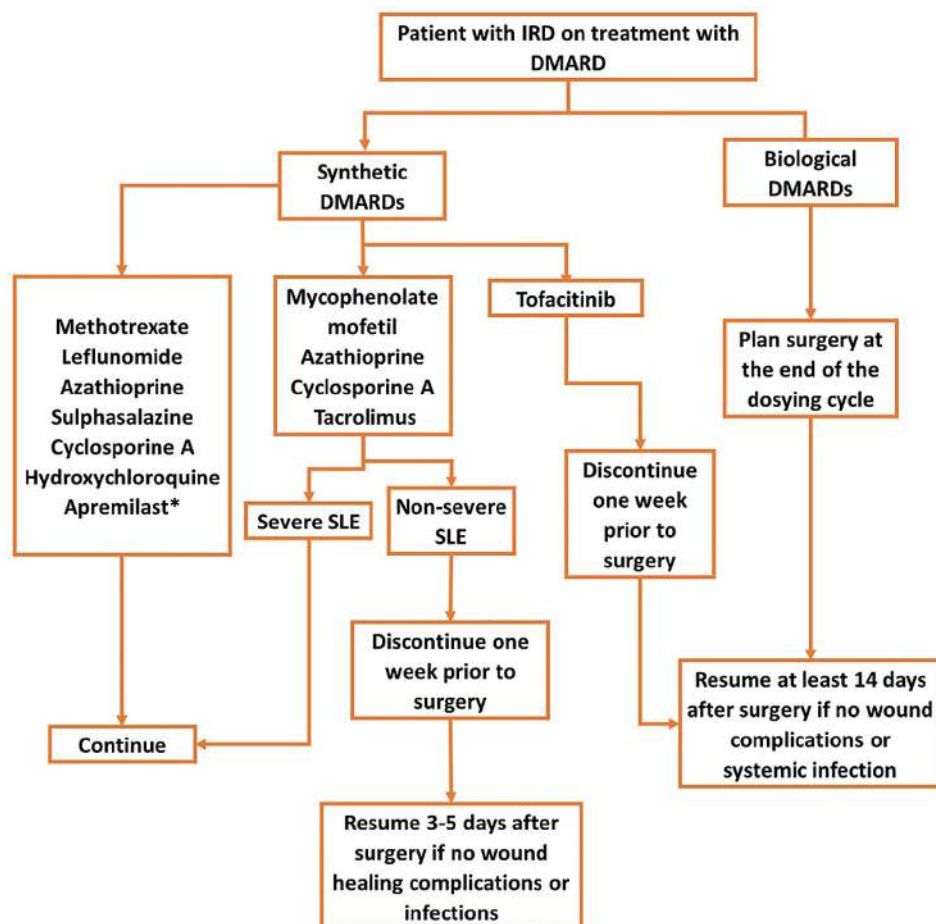


Схема 2.

Применение БМАРП в периоперационном периоде [2]

Примечание: \* Нет доказательств. У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений приостановить за 3 дня до операции



Scheme 2. The use of DMARDs in the perioperative period [2]

Note: IRD — Inflammatory rheumatic diseases  
DMARD — disease-modifying anti-rheumatic drugs  
SLE — systemic lupus erythematosus  
\*No evidence, in high-risk patients suspend 3 days before surgery

2. Глюкокортикостероиды (ГКС)

1.1. Общие сведения

Базовая секреция надпочечников составляет эквивалент 20-30 мг кортизола в сутки (5-7,5 мг преднизолона). При высоком стрессе, таком как хирургическое вмешательство под общей анестезией, это количество увеличивается десятикратно, до 200-300 мг кортизола

(50-75 мг преднизолона). Обычно пик уровня кортизола отмечается в течение 24 часов после хирургического вмешательства и возвращается к норме через 72 часа [9].

Приём препаратов ГКС может влиять на нормальную функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и подавлять эндогенную экскрецию кортизола, что может привести к недостаточной его секреции при стрессе и неспособности адекватного

Таблица 2. Периоперационное применение стрессовых доз ГКС [9]

Уровень хирургического стресса	Хирургическая процедура	Стрессовые дозы кортикостероидов
Поверхностная процедура	Биопсия кожи	Продолжить обычные дозы ГКС
Низкий	<ul style="list-style-type: none"><li>· под местной анестезией продолжительностью менее 1 часа;</li><li>· колоноскопия;</li><li>· операция по поводу катаракты;</li><li>· рассечение при синдроме запястного канала;</li><li>· теносиновэктомия;</li><li>· артроскопия коленного сустава;</li><li>· большинство минимальных ортопедических процедур на стопе (коррекция молоткообразных пальцев, коррекция подвывиха в 1 ПФС).</li></ul>	Гидрокортизон 25 мг внутривенно перед операцией, после чего вернуться к обычной суточной дозировке пероральных ГКС При необходимости использовать гидрокортизон интраоперационно.
Средний	<ul style="list-style-type: none"><li>· одностороннее эндопротезирование сустава;</li><li>· комплексная реконструкция стопы;</li><li>· операция на сосудах нижней конечности;</li><li>· неосложненная аппендэктомия,</li><li>· холецистэктомия.</li></ul>	Гидрокортизон 50-100 мг в/в интраоперационно, затем 50 мг в/в каждые 8 часов в течение 24 часов. Во второй послеоперационный день можно снижать дозировку гидрокортизона ещё в течение 24 часов, или можно возобновить обычную дооперационную суточную дозировку пероральных ГКС.
Высокий	<ul style="list-style-type: none"><li>· множественная травма;</li><li>· резекция толстого кишечника;</li><li>· двустороннее эндопротезирование суставов;</li><li>· ревизионное эндопротезирование;</li><li>· операция на нескольких уровнях позвоночника;</li><li>· любая операция, требующая кардиопульмональный шунт</li></ul>	Интраоперационно гидрокортизон 100 мг в/в, затем 100 мг в/в каждые 8 часов в течение первых 24 часов после операции, затем 50 мг в/в каждые 8 часов в течение 2-го дня, затем возобновить обычную дооперационную суточную дозировку пероральных ГКС.

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды, ПФС — плюснефаланговый сустав

Table 2. Perioperative use of stress doses of glucocorticoids [9]

Level of surgical Stress	Surgical procedure	Stress-dose steroids
Superficial procedure	Skin biopsy	Continue daily dose of corticosteroids.
Minor	<ul style="list-style-type: none"><li>· Procedures under local anesthesia and &lt;1 hour;</li><li>· colonoscopy;</li><li>· cataract surgery;</li><li>· carpal tunnel release;</li><li>· tenosynovectomy;</li><li>· knee arthroscopy;</li><li>· most minor podiatry/orthopedic foot procedures (hammer toe correction, toe fusion).</li></ul>	Continue daily dose of corticosteroids Hydrocortisone on call to OR for urgent use if necessary.
Moderate	<ul style="list-style-type: none"><li>· unilateral total joint replacement;</li><li>· complex foot reconstruction;</li><li>· lower extremity vascular surgery;</li><li>· uncomplicated appendectomy;</li><li>· gallbladder removal.</li></ul>	Hydrocortisone 50–100 mg IV intraoperatively in OR, then 50 mg IV every 8 hours for 24 hours. On the second postoperative day, hydrocortisone may be tapered over an additional 24 hours or preoperative daily oral dosing may be resumed.
Major	<ul style="list-style-type: none"><li>· multiple trauma;</li><li>· colon resection;</li><li>· bilateral joint replacement;</li><li>· revision arthroplasty;</li><li>· multiple level spinal fusion;</li><li>· any surgery requiring cardiopulmonary bypass.</li></ul>	Hydrocortisone 100 mg IV intraoperatively in OR, then 100 mg IV every 8 hours for 24 hours, then 50 mg IV every 8 hours for the next 24 hours, then resume the preoperative daily dose on third postoperative day.

Note: OR — operating room, IV — intravenous

поддержания физиологических функций, таких как тонус сосудов и АД. Развивается надпочечниковая недостаточность (НН). На этом основании базируется идея стрессового надфизиологического дозирования ГКС во избежание НН в периоперационном периоде. Использование 300 мг/с гидрокортизона в течение нескольких дней стало обычной периоперационной практикой для пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию [7]. Однако, по современным представлениям, решение о периоперационном дозировании ГКС необходимо принимать индивидуально с учетом анамнеза приёма ГКС, оценки состояния оси гипотиз-гипоталамус-надпочечники (ГГН), а также типа и продолжительности планируемой операции. Кроме того, необходимо учитывать, будет ли применяться этомидаг в анестезиологическом пособии (в настоящее время в России не зарегистрирован) [7].

**1.2. Оценка ГКС-статуса пациента**

На основании анамнеза приёма ГКС выделяют 3 группы пациентов: пациенты, у которых есть основания подозревать подавление оси ГГН (высокий риск НН); пациенты, у которых таких оснований нет (низкий риск НН); и особые группы пациентов (в т.ч., промежуточный риск НН).

1.) **Подавления оси ГГН не предполагается (низкий риск) у пациентов, которые [7]:**

- а. принимали любую дозу ГКС менее трех недель
- б. принимали утренние дозы менее 5 мг/сут преднизолон или его эквивалента в течение любого периода времени
- в. принимают менее 10 мг преднизолон или его эквивалента через день

Таким пациентам в периоперационном периоде не требуется дополнительного назначения ГКС. Это означает, что им либо вообще не требуется ГКС (1а, 1б),

либо они продолжают принимать свою обычную дозу. Кроме того, этим пациентам нецелесообразно проводить тестирование функции оси ГГН, так как оно не позволяет точно предсказать развитие НН после операции [8]. Во время операции таким пациентам проводится стандартный гемодинамический мониторинг.

2.) **Подавление оси ГГН предполагается (высокий риск) у пациентов, которые:**

- а. в настоящее время и в течение более трех недель принимают преднизолон в дозе более 20 мг/с или эквивалент (например, 16 мг/с метилпреднизолон, 3 мг/с дексаметазон или 80 мг/с гидрокортизон)
- б. принимают ГКС и имеют признаки синдрома Кушинга

Таким пациентам в периоперационном периоде рекомендованы дополнительные дозы ГКС в соответствии с величиной стресса (таблица 2):

Эквивалентные дозы преднизолон представлены в таблице 3.

Помимо двух основных групп, выделяют также **особые группы** пациентов с анамнезом приёма ГКС.

3.) **Особые группы** пациентов с анамнезом приёма ГКС

- а. Пациенты, у которых нельзя с уверенностью судить о состоянии оси ГГН («промежуточный риск») [7]:

У пациентов, которые в настоящее время принимают дозы от 5 до 20 мг преднизолон (или эквивалента) в течение более трех недель, имеется значительная вариабельность в состоянии оси ГГН. Эта вариабельность, вероятно, связана с различиями в скорости метаболизма ГКС.

Кроме того, дозы, меньшие, чем эквивалент 5 мг преднизолон в день, но принимаемые вечером, могут нарушить нормальные суточные колебания уровня ГКС и исказить реакцию пациента на хирургический стресс [10].

Пациентам «промежуточной группы» рекомендована предоперационная оценка состояния оси ГГН. (См. «Оценка подавления оси ГГН»)

Таблица 3. Сравнительная активность глюкокортикоидов для системного введения  
Источник: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk/>  
Table 3. Comparative activity of glucocorticoids for systemic administration

Препарат/ Steroids	Эквивалентные дозы (мг)/ Equivalent doses (mg)	ГК* активность/ GC* potency	МК** активность/ MC** potency	Период полужизни/ Half-life	
				в плазме (минуты)/ serum (minutes)	в тканях (сутки)/ tissue (days)
Короткого действия (8-12 часов)/Short-acting (8–12 hours):					
Гидрокортизон / Hydrocortisone	20	1	1	90	0,5
Кортизон / Cortisone	25	0,8	1	30	0,5
Средней продолжительности действия (12-36 часов)/Intermediate-acting (12–36 hours):					
Преднизолон / Prednisolone	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон / Prednisone	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	4	5	0,5	200	0,5-1,5
Длительного действия (36-72 часа)/Long-acting (36–72 hours):					
Триамцинолон / Triamcinolone	4	5	-	> 200	1-2
Дексаметазон / Dexamethasone	0,75	30	-	> 300	1,5-3
Бетаметазон / Betamethasone	0,75	30	-	> 300	1,5-3

Примечание: \*ГК — глюкокортикоидная активность, \*\*МК — минералокортикоидная активность  
Note: \*GC activity — glucocorticoid potency of steroids, \*\*MC activity — mineralocorticoid potency of steroids



*b. Пациенты, которые прекратили приём ГКС менее, чем за год до операции*

Известно, что на полное восстановление оси ГГН уходит около одного года. В связи с этим в отношении таких пациентов рекомендуется та же тактика, что и для групп низкого, высокого и промежуточного риска.

*с. Пациенты, которые получают ингаляционные или топические ГКС*

Длительное применение ингаляционных или топических ГКС потенциально может вызвать подавление оси ГГН, хотя это редко сопровождается развитием НН [11]. Степень подавления оси ГГН зависит от класса активности, дозы, продолжительности, частоты и времени введения ГКС.

Рекомендуется в предоперационном периоде оценить функцию надпочечников у тех пациентов, которые получали:

- $\geq 750$  мкг в сутки флутиказона ( $\geq 1500$  мкг в сутки для других ингаляционных ГКС) в течение более трех недель до операции;
- $\geq 2$  г/день топических форм ГКС с высокой или сверхвысокой активностью (классы I–III) в течение более трех недель до операции (таблица 4);
- кроме того, пациентам с признаками синдрома Кушинга или симптомами надпочечниковой недостаточности, также следует оценить ось ГГН [12].

**Таблица 4.** Классификация местных глюкокортикостероидов по потенциальной активности (по данным ВОЗ)

**Table 4.** Classification of local glucocorticoids by potential activity (according to WHO)

**Сверхвысокая активность (класс I)** — клобетазола пропионат крем 0,05 % и др.;

**Ultra-high potency topical corticosteroids (class I)** — clobetasol propionate cream (0.05 %) and others;

**Высокая активность (классы II–III)** — бетаметазона валерат мазь 0,1 %, бетаметазона дипропионат мазь или крем 0,05 %, триамцинолона ацетонид мазь 0,1 % и др.;

**High potency topical corticosteroids (classes II–III)** — betamethasone valerate ointment (0.1 %), betamethasone dipropionate ointment or cream (0.05 %), triamcinolone acetonide ointment (0.1 %) and others;

**Средняя активность (класс IV–V)** — гидрокортизона валериат мазь 0,2 %, триамцинолона ацетонид крем 0,1 %, бетаметазона дипропионат лосьон 0,02 %, бетаметазона валерат крем 0,1 %, флуоцинолона ацетонид крем 0,025 %, гидрокортизона бутират крем 0,1 %, гидрокортизона валерат крем 0,2 %, триамцинолона ацетонид лосьон 0,1 % и др.;

**Moderate potency topical corticosteroids (classes IV–V)** — hydrocortisone valerate ointment 0.2 %, triamcinolone acetonide cream 0.1 %, betamethasone dipropionate lotion 0.02 %, betamethasone valerate cream 0.1 %, fluocinonide acetonide cream 0.025 %, hydrocortisone butyrate cream 0.1 %, hydrocortisone valerate cream 0.2 %, triamcinolone acetonide lotion 0.1 % and others;

**Низкая активность (классы VI–VII)** — бетаметазона валерат лосьон 0,05 %, флуоцинолона ацетонид 0,01 %, гидрокортизона ацетат крем 1 %, метилпреднизолона ацетат крем 0,25 % и др.

**Low potency topical corticosteroids (classes VI–VII)** — betamethasone valerate lotion 0.05 %, fluocinolone acetonide solution 0.01 %, hydrocortisone acetate cream (1 %), methylprednisolone acetate cream 0.25 % and others.

*d. Пациенты, которые получали внутрисуставные или спинальные инъекции ГКС*

После внутрисуставного введения некоторое количество ГКС поступает в системный кровоток. Описано подавление оси ГГН как после внутрисуставных, так и спинальных инъекций ГКС [13–15]. Известно, что на степень подавления влияют доза, интервал и количество инъекций ГКС, однако это возможно и при единичном введении небольших доз.

Риск периоперационной НН у пациентов данной группы считается относительно низким, тем не менее, рекомендуется оценить состояние оси ГГН у тех из них, которые получили три или более внутрисуставных или спинальных инъекций ГКС в течение трех месяцев до операции [14], а также в том случае, если имеются признаки синдрома Кушинга [16].

### 1.3. Оценка состояния оси ГГН

Важно отметить, что **при необходимости срочного или экстренного вмешательства оценка состояния оси ГГН не проводится.**

Поэтому все пациентам, у которых имеется риск периоперационной НН, должны получать эмпирические дополнительные дозы ГКС.

Схемы и расчёт дополнительных доз ГКС основаны на типе и предполагаемой продолжительности операции и представлены ранее, в таблице 2.

#### Оценка утреннего сывороточного кортизола

Измерение утреннего (до 8 часов утра) сывороточного кортизола предлагается как скрининговый метод для оценки вероятности вторичной НН [17, 18]. Однако он крайне ненадёжен, а у пациентов, принимающих ГКС неинформативен в принципе, поэтому его очень редко применяют в клинической практике.

#### Тесты стимуляции АКТГ

Одним из вариантов является так называемая «короткая» проба с использованием синтетического аналога АКТГ — синактена (в настоящее время в РФ не доступен). Проба может проводиться в любое время суток и не связана с приёмом пищи. Сначала получают образец крови для определения исходного уровня кортизола. Затем внутривенно, медленно, в течение двух минут вводят раствор синактена (250 мкг в 5 мл физраствора). Через 30 минут получают второй образец крови и измеряют уровень кортизола.

Уровень кортизола  $>18$  мкг/дл (497 нмоль/л) во втором образце свидетельствует о достаточном резерве надпочечников, дополнительные дозы в периоперационном периоде не требуются [19, 20]. Пациенты с недостаточным резервом должны получить дополнительные дозы (таблица 2).

Тест стимуляции АКТГ может быть нормальным у пациентов с острым дефицитом АКТГ (например, в течение 2–4 недель после операции на гипофизе), и в таком случае показатели оси ГГН будут искажены [21]. У таких пациентов можно провести тест на толерантность к инсулину или стимуляцию метирапоном, чтобы оценить ось ГГН. Тем не менее, выполнение этих тестов затруднительно в реальной клинической практике. Поэтому пациентам, недавно перенесшим операцию на

гипофизе и имеющим риск острого дефицита АКТГ, рекомендуется эмпирические дополнительные дозы ГКС.

#### 1.4. Применение этомидата

Этомидат ранее широко применялся в анестезии, но в отношении этого препарата стало известно, что он обладает свойствами ингибировать синтез стероидов и вызывать острую НН [22]. В связи с этим следует избегать его применения, особенно у пациентов с риском супрессии надпочечников и НН. Если этомидат всё же используется, то пациенты должны получать глюкокортикоиды в периоперационном периоде и/или тщательно контролироваться на наличие любых клинических признаков, свидетельствующих о НН [23].

У пациентов с возможным подавлением оси ГГН наличие *необъяснимой тошноты, рвоты, гипотонии, ортостатической гипотензии, изменения психического статуса, гипонатриемии или гиперкалиемии* должно стать поводом для проверки случайного кортизола, и таким пациентам, в зависимости от срочности ситуации, может потребоваться эмпирическая терапия дополнительными дозами ГКС. Кроме того, послеоперационные стрессоры, такие как инфекция, инфаркт миокарда, кровотечение или другие осложнения, могут также потребовать введения дополнительных ГКС.

#### 1.5. Оценка типа и продолжительности операции.

Наиболее распространённые схемы периоперационного стрессового дозирования приведены в таблице 2, где также указаны ориентировочные стрессовые дозы ГКС.

#### 1.6. Потенциальные побочные эффекты ГКС в периоперационном периоде

Помимо повышенного риска инфекционных осложнений и подавления оси ГГН, необходимо помнить и о других потенциальных побочных эффектах ГКС, которые могут повлиять на результаты хирургического вмешательства [7]:

- нарушение заживления ран;
- истончение кожи, легкая травматизация тканей, хрупкость поверхностных кровеносных сосудов (например, умеренное давление может вызвать гематому или изъязвление кожи, удаление пластыря может порвать кожу, а швы могут разорвать стенку кишки);
- повышенный риск переломов, инфекций, желудочно-кишечного кровотечения или язвы;
- гипергликемия;
- артериальная гипертензия;
- задержка жидкости.

#### Риск инфекционных осложнений на фоне применения ГКС

Пациенты, принимающие ГКС, в послеоперационном периоде нуждаются в тщательном мониторинге ряда показателей (уровня лейкоцитоза, С-реактивного белка, возможно — прокальцитонина) с целью своевременного выявления инфекционных осложнений. Кроме того, необходимо учитывать, что ГКС могут подавлять лихорадочную реакцию.

Для выполнения операции эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава «безопасной дозой» в отношении риска инфекционных осложнений ГКС считается не более 10 мг/с преднизолона [3], по другим источникам — до 20 мг/с [1]. Это касается пациентов, длительно принимающих ГКС. Остаётся неясным, существует ли «безопасный срок» кратковременного приёма ГКС в дооперационном периоде. Указывают, что иммуносупрессия отмечена у пациентов, принимавших 20 мг/с преднизолона в течение двух недель [1].

Таким образом, для уменьшения риска инфекционных осложнений необходимо заранее оптимизировать дозу ГКС, в идеальном варианте, — до 10 мг/с. Коррекцию дозы для подготовки к плановой операции следует начинать за 3-6 месяцев [24].

Тем пациентам, которые не могут снизить дозу из-за риска ухудшения, особенно важно обеспечить тщательную стерильность и обработку кожи, плотное укрывание и надлежащую антибиотикопрофилактику [2].

Доза ГКС больше 10-20 мг не только связана с риском инфекций, но также указывает на то, что у пациента имеется высокая активность заболевания, что само по себе несет риск [3]. Пациентам, которые принимают терапию ГКС в высоких дозах и которым требуется плановое хирургическое вмешательство, рекомендуется, если это возможно, отложить операцию на тот момент, когда будет достигнут лучший контроль активности заболевания и станет возможным снижение дозы ГКС. Если операция выполняется по экстренным показаниям, то необходимо предусмотреть усиленную профилактику инфекционных осложнений, а также НН. [2]

#### Выводы по периоперационному применению ГКС (см. схему 3)

В периоперационном периоде пациенту следует продолжать принимать обычную дозу ГКС, при возможности стоит заранее уменьшить её с учетом активности заболевания.

Плановые операции рекомендуется проводить на фоне «безопасных доз» ГКС (10-20 мг/с) для снижения риска инфекционных осложнений, а также общего риска, поскольку более высокие дозы свидетельствуют о существенной активности ревматологических заболеваний.

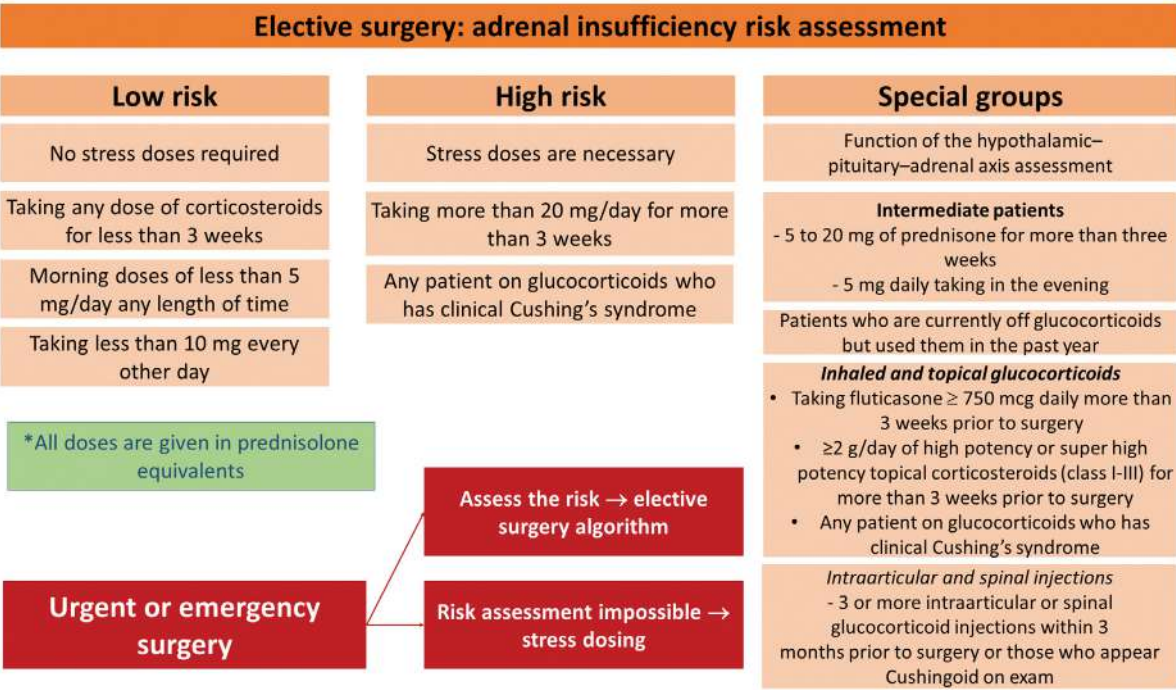
Необходимость дополнительного дозирования решается индивидуально с учётом риска НН, при этом учитывают объём, продолжительность и экстренность операции, а также анамнез приёма ГКС (дозы, давность и продолжительность приёма стероидных препаратов).

Экстренные операции выполняются на текущей дозе ГКС, какой бы она ни была. При этом, особенно у пациентов с высокими дозами, предпринимаются усиленные меры профилактики инфекций и НН.

Наступление НН у пациентов, принимающих ГКС, плохо прогнозируется, поэтому в процессе операции необходимо проводить строгий гемодинамический контроль и быть готовыми к проведению стрессового дозирования даже у пациентов с низким риском НН [8, 25].



Схема 3. Периоперационная оценка риска надпочечниковой недостаточности



Scheme 3. Perioperative risk assessment of adrenal insufficiency

**3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**

Рекомендуется отменить НПВП перед операцией за период времени, составляющий 3-5 периодов их полужизни, с целью восстановления функции тромбоцитов (таблица 5). Это связано с тем, что в числе нежелательных реакций этих препаратов — увеличение риска кровотечений, в частности,

желудочно-кишечного кровотечения и кровотечения в области операционной раны.

Считается, что целекоксиб не влияет на функцию тромбоцитов, что делает его применение наиболее безопасным с точки зрения риска кровотечений [26].

В то же время известно, что период полувыведения плохо коррелирует с продолжительностью угнетения ЦОГ-1 и снижением агрегации тромбоцитов. Кроме того, связь между временем прекращения приема



Таблица 5. Период полувыведения некоторых НПВП [24]  
Table 5. The half-life of NSAIDs [24]

Препарат/ NSAIDs	Период полувыведения, ч/ Half-life, h	Время отмены до операции/ Withdrawal time before surgery
Ибупрофен/ Ibuprofen	1,6-1,9	10 ч/ hours
Напроксен/ Naproxen	12-15	3 сут/ days
Диклофенак/ Diclofenac	2	10 ч/ hours
Индометацин/ Indomethacin	4.5	1 сут/ days
Пироксикам/ Piroxicam	30	6 сут/ days
Этодолак/ Etodolac	6-7	1,5 сут/ days
Набуметон/ Nabumetone	24-29	6 сут/ days
Целекоксиб/ Celecoxib	11	Не требуется отмены/ Withdrawal not required
Мелоксикам/ Meloxicam	15-20	5 сут/ days

НПВП с интра- и послеоперационным клинически значимым кровотечением не является четко определенной. Установлено, что для большинства НПВП функция тромбоцитов нормализуется в течение трех дней после прекращения приёма, что предполагает, что НПВП следует прекратить по крайней мере за три дня до операции. Ибупрофен может быть прекращён за 24 часа до операции [27].

Возобновить приём НПВП можно через 2–3 дня после операции при условии стабильного состояния пациента [2].

Если пациент нуждается в НПВП в периоперационном периоде, а риск побочных явлений велик, то возможно перейти с препарата с длительным действием на препарат с более коротким периодом полужизни (таблица 5). При этом не рекомендуется применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 из соображений кардиоваскулярной безопасности.

При необходимости обезболивания и в качестве альтернативы НПВП возможно применение парацетамола, трамадола, наркотических анальгетиков.

Кроме того, необходимо уточнять у пациентов, принимают ли они какие-либо лекарства и добавки самостоятельно. Многие добавки могут влиять на функцию тромбоцитов, увеличивая риск кровотечения или взаимодействовать с анестезией. Например, гинкго билоба, имбирь и др. [9]

Закключение

Таким образом, в статье приведен обзор современных рекомендаций по периоперационному приему основных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии. В отношении ГКС и НПВП

рекомендуется периоперационная коррекция доз, которую для ГКС следует начинать за 3-6 месяцев до момента операции, а для НПВП — за несколько дней. Коррекция доз БМАРП в большинстве случаев не требуется, а в отношении ГИБП имеются указания по каждому препарату.

В следующей части публикации будут обсуждаться другие вопросы ведения пациентов: профилактика инфекционных и тромбоэмболических осложнений, кардиоваскулярные риски, а также отдельные состояния в рамках ревматологических заболеваний, которые затрудняют периоперационное ведение.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Лялина В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, обзор публикаций по теме, взаимодействие авторов

Борисовская С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): научная консультация, редактирование текста

Скрипниченко Э.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): концепция статьи, обзор публикаций по теме, взаимодействие авторов

Эттингер О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>): научная консультация, редактирование текста

Паджева Т.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-9672>): научная консультация, редактирование текста

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Lyalina V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): concept and design of the article, review of literature, authors interaction, text editing

Borisovskaya S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): scientific advising, text editing

Skripnichenko E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): concept of the article, review of literature, authors interaction

Ettinger O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>): scientific advising, text editing

Padzheva T.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-9672>): scientific advising, text editing

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): text editing, approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

1. Goodman S.M., Springer B., Guyatt G. et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Journal of Arthroplasty. 2017; 32(9): 2628-2638. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40149>

2. Gualtierotti R., Parisi M., Ingegnoli F. Perioperative Management of Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases Undergoing Major Orthopaedic Surgery: A Practical Overview. Advances in Therapy. 2018; 35(4): 439-456. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0686-0>

3. Амирджанова В.Н. Клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. Ассоциация ревматологов России. 2016; 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. (дата обращения: 15.04.2021). Amirdzhanova V.N. Clinical guidelines for the perioperative management of patients with rheumatoid arthritis requiring large joints arthroplasty. Russian Association of Rheumatologists. [Electronic resource]. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. (date of the application: 15.04.2021) [In Russian].
4. Strand V., Ahadieh S., French J. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0880-2>
5. Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 386(9990): 258-265. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61704-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61704-9)
6. Bongartz T., Halligan C.S., Osmon D.R. et al. Incidence and Risk Factors of Prosthetic Joint Infection After Total Hip or Knee Replacement in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2008; 59(12): 1713-1720. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24060>
7. Hamrahian A.H., Roman S., Milan S. The management of the surgical patient taking glucocorticoids. 2019. [Electronic resource]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids?topicRef=1826&source=s ee\\_link](https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids?topicRef=1826&source=s ee_link) (date of the application: 15.04.2021).
8. Marik P.E., Varon J. Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids A Systematic Review of the Literature. *Archives of Surgery*. 2008; 143(12): 1222-1226. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.143.12.1222>
9. Тайлер К.Н., Дин К.Д. Периоперативное ведение пациентов с ревматическими заболеваниями. Секреты ревматологии. Дж.Уэст С. ГЭОТАР-Медиа. 2018; 111-118. Tailer K.N., Din K.D. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Secrets*. Sterling West GEOTAR-Media. 2018; 111-118 [In Russian].
10. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2003; 32(2): 367. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00008-2)
11. Todd G.R. G., Acerini C.L., Ross-Russell R. et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Archives of Disease in Childhood*. 2002; 87(6): 457-461. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.87.6.457>
12. Tempark T., Phatarakijirund V., Chatproedprai S. et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*. 2010; 38(3): 328-334. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9393-6>
13. Duclos M., Guinot M., Colsy M. et al. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007; 39(7): 1036-1043. doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31805468d6>
14. Kay J., Findling J.W., Raff H. Epidural triamcinolone suppress the pituitary-adrenal axis in human- subjects. *Anesthesia and Analgesia*. 1994; 79(3): 501-505. doi: <https://doi.org/10.1213/0000539-199409000-00017>
15. Habib G., Khazin F., Jabbour A. et al. Simultaneous Bilateral Knee Injection of Methylprednisolone Acetate and the Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis: A Single-Blind Case-Control Study. *Journal of Investigative Medicine*. 2014; 62(3): 621-626. doi: <https://doi.org/10.2310/jim.0000000000000048>
16. Lansang M.C., Farmer T., Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorbtion of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocrine Practice*. 2009; 15(3): 225-228. doi: <https://doi.org/10.4158/ep.15.3.225>
17. Hagg E., Asplund K., Lithner F. Value of basal plasma-cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology*. 1987; 26(2): 221-226. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00780.x>
18. Schmidt I.L., Lahner H., Mann K., Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(9): 4193-4198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021897>
19. Dekkers O.M., Timmermans J.M., Smit J.W. A. et al. Comparison of the cortisol responses to testing with two doses of ACTH in patients with suspected adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164(1): 83-87. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-10-0621>
20. Dickstein G., Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotropin testing: indications and shortcomings. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 2008; 15(3): 244-249. doi: <https://doi.org/10.1097/med.0b013e3282dfdf1d>
21. Borst G.C., Michenfelder H.J., Obrian J.T. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and ibsul-in-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. *New England Journal of Medicine*. 1982; 306(24): 1462-1464. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm198206173062405>
22. Wagner R.L., White P.F., Kan P.B. et al. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *New England Journal of Medicine*. 1984; 310(22): 1415-1421. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03315645>
23. Murray H., Marik P.E. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis — Acknowledging the good while accepting the bad. *Chest*. 2005; 127(3): 707-709. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.707>
24. Амирджанова В.Н., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014; 52: 366-375. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>
25. Leopold S.S., Casnellie M.T., Warne W.J. et al. Endogenous cortisol production in response to knee arthroscopy and total knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2003; 85A(11): 2163-2167. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200311000-00016>
26. Huang Y.M., Wang C.M., Wang C.T. et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty — A randomized, controlled study. *Bmc Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-77>
27. Axford J.S. Preoperative evaluation and perioperative management of patients with rheumatic diseases. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/preoperative-evaluation-and-perioperative-management-of-patients-with-rheumatic-diseases#H11> (date of the application: 15.04.2021).