

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПОЖИЛЫХ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331

УДК: 616-08-039.73

Мешков А.Д., Остапенко В.С.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

В настоящее время увеличивается число пожилых людей с хроническими ревматическими заболеваниями. Отличительными особенностями данной популяции являются повышенный риск сердечно-сосудистых, опухолевых, инфекционных заболеваний, а также ятрогенных осложнений, при этом данная группа пациентов достаточно гетерогенна. Современные биологические и таргетные синтетические препараты, с одной стороны, дают новые, ранее недоступные, возможности лечения, с другой стороны, их использование сопряжено с риском побочных эффектов. В данном обзоре рассматриваются особенности назначения иммуносупрессивных препаратов у пожилых пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами. Основой эффективного и безопасного подхода к использованию данных препаратов у пожилых может быть комплексный междисциплинарный подход с учетом гериатрических особенностей пациентов.

Ключевые слова: пожилые пациенты; ревматические болезни; таргетная терапия; генно-инженерные биологические препараты; ревматоидный артрит; спондилоартриты.

Для цитирования: Мешков А.Д., Остапенко В.С. Особенности лечения воспалительных ревматических заболеваний у пожилых. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 3(7): 319–331. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331

FEATURES OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATMENT IN OLDER PEOPLE

Meshkov A.D., Ostapenko V.S.

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Currently the number of older people with chronic rheumatic diseases is increasing. Distinctive features of this population are the increased risk of cardiovascular and infectious diseases, tumours, as well as iatrogenic complications, while this group of patients is rather heterogeneous. On the one hand, modern biological and targeted synthetic drugs, provide new, previously inaccessible, treatment options; on the other hand, their use is associated with risk of side effects. In this review specifics of prescribing immunosuppressive drugs in older patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis has been analyzed. An effective and safe approach to the use of these drugs in older people can be based on a comprehensive interdisciplinary approach, taking into account geriatric characteristics of the patients.

Keywords: older patients; rheumatic diseases; targeted therapy; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis.

For citation: Meshkov A.D., Ostapenko V.S. Features of inflammatory rheumatic diseases treatment in older people. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 3(7): 319–331. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331

ВВЕДЕНИЕ

Демографы прогнозируют, что доля жителей России старше 60 лет составит почти 26% от всего населения страны к 2030 году, а средняя ожидаемая продолжительность жизни достигнет 80 лет. Очевидно, что увеличение продолжительности жизни серьезно влияет на многие аспекты повседневной жизни пожилых людей, одним из которых является трудность при передвижении. Заболевания костно-мышечной системы являются лидерами среди причин нарушения мобильности пациентов старших возрастных групп.

В результате увеличения продолжительности жизни и улучшения качества медицинской помощи увеличивается число людей, страдающих как минимум одним хроническим заболеванием [1]. Хронические воспалительные ревматические заболевания (ВРЗ) поражают 2–3% населения, в том числе пожилых людей. Почти треть пациентов с ревматоидным артритом (РА) старше 60 лет, при этом пациенты с ВРЗ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых, опухолевых и инфекционных осложнений.

Более того, клиническая картина и ответ на лечение могут существенно отличаться у пожилых

пациентов. Это является следствием изменений в физиологии (например, иммунное старение и возрастные изменения в фармакокинетике) и сопутствующих заболеваний (диабет, ожирение, почечная недостаточность и т.д.), что связано со старением и сильно различается у разных людей [2, 3]. Широко известными факторами нежелательных лекарственных реакций и взаимодействий являются мультиморбидность и полипрагмазия, часто встречающиеся у пожилых [4].

Параллельно с изменениями в эпидемиологии, в дополнение к традиционным базисным препаратам, таким как метотрексат, появились новые группы лекарств — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), содержащие моноклональные антитела, и таргетные синтетические препараты (ТСП), также модифицирующие работу иммунной системы, что расширило возможности терапии.

При этом удивительно, что доступность ГИБП среди пожилых пациентов ниже. В различных клинических исследованиях чаще включают молодых и здоровых или страдающих только одним заболеванием пациентов, а не пожилых и коморбидных [5]. Это затрудняет экстраполяцию полученных данных на пожилых больных. В свою очередь, нехватка информации о безопасности ГИБП и ТСП в данной группе привела к более частому использованию традиционных схем лечения.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (РА)

В большинстве исследований ревматоидного артрита у пожилых не указано, в каком возрасте дебютировало заболевание: РА с дебютом в молодом и РА с дебютом в пожилом возрасте. При этом у РА с дебютом в пожилом возрасте имеются особенности клинической картины и патофизиологии: менее выражено преобладание женского пола, начало болезни обычно более острое, отмечается более выраженная утренняя скованность и конституциональные симптомы по сравнению с началом в молодом возрасте [6]. Труднее проведение дифференциального диагноза с ревматической полимиалгией (РПМ) и микрокристаллическими артритом из-за более частого вовлечения проксимальных суставов [7]. Интересно, что при РА с дебютом в пожилом возрасте чаще выявляются воспалительные изменения по данным МРТ, однако данная особенность также наблюдалась и у пожилых людей без ВРЗ, что, возможно, является возраст-специфическим проявлением и связано со старением иммунной системы [8].

При РА с дебютом в пожилом возрасте отмечаются более высокие показатели ИЛ-6 и более низкие ФНОα [9]. Высокий уровень ФНОα был ассоциирован с высоким риском госпитализации и смерти в течение 1 года [10]. Дебют РА в пожилом возрасте обычно сопровождался более высоким счетом по DAS 28 на момент верификации

диагноза [11], более высокими показателями воспалительной активности и нетрудоспособности [12–14], чаще отмечались сопутствующие заболевания [12], при этом позитивность по РФ и АЦЦП выявлялась реже [15].

ВОЗРАСТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В лечении РА у пожилых, как и у молодых, используются традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), иногда в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) [16–18]. Являясь «классическим» тсБПВП, метотрексат остается «золотым стандартом» терапии РА с дебютом в пожилом возрасте. В исследованиях было показано, что возраст не влияет на эффективность или нефротоксичность метотрексата [19]. Наоборот, в шведском исследовании увеличение возраста было ассоциировано с повышением вероятности ответа на метотрексат у пациентов, не получавших ранее лечения [20]. При ретроспективном анализе 90 пациентов с РА не было выявлено влияния возраста и на эффективность лефлуномида [21]. Несмотря на частое использование ГКС, особенно у пожилых пациентов [22], начальная доза, оптимальная продолжительность лечения, стратегии по снижению дозы, частота и кратность введения были преимущественно эмпирическими [23]. Эксперты рекомендуют использовать минимально необходимую дозу ГКС на минимально возможный срок лечения, особенно у пожилых пациентов и пациентов из групп риска [17]. В рекомендациях ACR 2021 года предложено, по возможности, воздержаться от назначения системных ГКС при РА [24].

В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность ГИБП (в основном, анти-ФНО препаратов) у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте. В нескольких регистрах для пациентов старше 65 лет было показано, что ингибиторы ФНО чуть менее эффективны в отношении подавления активности болезни [25–27] и рентгенологического прогрессирования [15], а также улучшения функциональных показателей [28] и качества жизни, связанного со здоровьем [29]. При этом в других регистрах, наоборот, не было обнаружено влияния возраста на ответ на ингибиторы ФНО [30] или скорость рентгенологической прогрессии за 5 лет лечения [11]. Более того, рандомизированные клинические исследования показали, что в случае добавления к стандартной терапии метотрексатом этанерцепта [31, 32], инфликсимаба или адалимумаба [33] преимущества (клинический ответ и рентгенологическое прогрессирование) сохранялись в популяции старше 65 лет, также, как и у пациентов <65. При ретроспективном анализе открытого периода трех исследований, посвященных этанерцепту при РА, существенных различий в эффективности

у пациентов моложе или старше 65 лет выявлено не было [34].

Данные о других ГИБП скудны и противоречивы. В отношении ритуксимаба в одном исследовании не было выявлено влияния возраста (при 8 месяцах наблюдения) [35], в то время как во французском регистре было показано, что пациенты старше 75 лет отвечают на лечение хуже (при наблюдении в течение 1 года) [36]. При использовании абатацепта не было выявлено различий в достижении ремиссии, однако клиническая ремиссия встречалась реже у пожилых пациентов [14]. Влияния возраста на эффективность абатацепта не было обнаружено и в других исследованиях [37–39]. В ретроспективном исследовании тоцилизумаба при РА было выявлено существенно меньшее число пациентов с хорошим ответом на терапию и ремиссией по критериям EULAR через 6 мес. лечения [40], однако полученные данные требуют проверки на большем числе пациентов. В отношении ингибиторов янус-киназ для перорального приема у пациентов старше 65 лет отмечался такой же ответ на терапию, как и у больных младше 65 лет при использовании тофацитиниба или барицитиниба [41, 42].

ВОЗРАСТ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Как ревматоидный артрит, так и старение связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, опухолями, остеопорозом и инфекциями, что затрудняет оценку индивидуального вклада возраста, болезни и лечения, а в случае большого количества препаратов требует уточнения лекарства, вызвавшего реакцию [43]. У пожилых больных отмечается более высокая восприимчивость к тяжелым инфекциям, в большинстве исследований сообщается о 2–3-кратном увеличении риска среди пациентов старше 65 лет [44].

При использовании метотрексата отмечено развитие серьезных инфекций, печеночной недостаточности, подавления костного мозга и поражения легких. В канадском популяционном исследовании увеличение возраста было ассоциировано с более частой отменой метотрексата у пациентов с впервые установленным диагнозом РА [45]. В случае почечной недостаточности или гипоальбуминемии риск токсичности метотрексата возрастает, поэтому у пожилых пациентов часто требуется коррекция дозы [19, 46, 47]. При терапии лефлуномидом побочные эффекты и выживаемость терапии были одинаковы в группах ≤ 65 лет и > 65 лет [21]. Тем не менее артериальная гипертензия и снижение веса в связи с терапией лефлуномидом требуют особенно тщательного контроля у пожилых пациентов [48].

В нескольких исследованиях было отмечено повышение риска инфекций у пожилых при использовании ингибиторов ФНО, особенно в случаях с выраженной коморбидностью, тяжелым

течением болезни и предшествующей инфекцией [44]. При приеме ГИБП частота прекращения терапии была одинаковой в разных возрастных группах, однако в случае пожилых пациентов причиной отмены чаще служило развитие нежелательных эффектов (в первую очередь, инфекций), в то время как в группе молодых — неэффективность терапии [49–52]. При многофакторном анализе регистра пациентов, получавших стандартные БПВП или ингибиторы ФНО, было выявлено, что использование ингибиторов ФНО и возраст являются значимыми независимыми факторами риска развития тяжелых инфекций [53]. В других исследованиях было показано умеренное увеличение абсолютного риска тяжелых инфекций после начала терапии ингибиторами ФНО, при этом различия между возрастными категориями не отмечалось [25, 54–56]. Тем не менее, после поправки по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям в большинстве исследований не было выявлено повышенного риска тяжелых инфекций на фоне терапии ингибиторами ФНО по сравнению с другими небиологическими препаратами [57], даже при длительном периоде наблюдения [31, 32, 58], независимо от конкретного препарата [59].

По сравнению с пациентами, не получающими ингибиторы ФНО, у пациентов на данной терапии чаще отмечалась реактивация туберкулеза, особенно внелегочной локализации [60]. Значимыми факторами риска развития туберкулеза при РА являлись возраст более 60 лет, наличие туберкулеза в анамнезе и ежедневная доза ГКС более 5 мг по преднизолону [61, 62].

У возрастных пациентов с РА также отмечается повышенный риск герпетической инфекции. Заболеваемость герпетической инфекцией существенно не различалась в группе традиционных синтетических БПВП и ингибиторов ФНО, независимо от того, какой препарат использовался [63]. Возраст и прием ГКС являлись дополнительными факторами риска [58, 59]. Как представитель развивающегося класса ингибиторов янус-киназ, тофацитиниб, по-видимому, увеличивает риск оппортунистических заболеваний, таких как герпесвирусная инфекция и туберкулез [64]. В связи с этим американская коллегия ревматологов (ACR) рекомендует вакцинацию от вируса herpes zoster всем пациентам с РА старше 50 лет перед началом лечения ГИБП и ингибиторами янус-киназ, так как используется живая вакцина [65].

Несмотря на то, что данные по другим ГИБП недостаточные, они указывают на риск инфекций. В случае абатацепта в двух исследованиях не было выявлено различий в частоте прекращения лечения из-за нежелательных явлений в зависимости от возраста [14, 39]. Эти результаты отличаются от данных французского регистра, в котором увеличение возраста было ассоциировано с более частым прекращением терапии из-за нежелательных

явлений, особенно тяжелых инфекций [37]. В японском регистре в группе, получавшей лечение абатацептом (возраст >69,5 лет, без сопутствующего лечения метотрексатом), отмечалась более высокая частота отмены препарата из-за нежелательных явлений [38]. При исследовании ритуксимаба в одном исследовании влияния возраста на частоту нежелательных явлений не выявлено, в других в группе >65 лет отмечалась более частая отмена препарата [35, 36, 66]. При исследовании тоцилизумаба переносимость препарата не различалась у молодых и пожилых [40]. В объединенном анализе 5 исследований пациентов, получавших лечение тофацитиниба, прием препарата из-за нежелательных явлений чаще прекращался среди пациентов старше 65 лет [41]. Сходные результаты были получены для барицитиниба [42]. Помимо различных механизмов действия у препаратов для лечения РА, разный риск развития инфекций может отражать недостаточную корректировку по риску инфекций из-за сопутствующих заболеваний (диабет, мальнутриция). В России вакцина против герпетической инфекции не включена в национальный календарь прививок [67].

В структуре фармакологических факторов риска развития инфекции существенную роль играют ГКС. Прием ГКС в дозе ≥ 5 мг по преднизолону сопряжен с дозозависимым риском увеличения риска тяжелых инфекций, который сохраняется на протяжении 2 лет после отмены терапии [57, 58, 60]. Более того, низкие дозы ГКС (1–4 мг в день) были связаны с развитием тяжелых инфекций у пациентов, получающих ГИБП (но не тсБПВП) [58]. Большое практическое значение имели бы исследования соотношения пользы и вреда терапии ГКС у пожилых пациентов.

В старших возрастных группах в целом повышен риск развития опухолевых заболеваний, также он повышен и при РА — у таких пациентов увеличена заболеваемость как всеми опухолевыми заболеваниями в целом, так и отдельно ходжкинской и неходжкинской лимфомой [68], немеланомными раками кожи [69]. Кроме того, у пожилых пациентов с РА и развившейся опухолью отмечается более высокая смертность, чем у пациентов без РА (после исключения вклада сопутствующих патологий) [70]. Поскольку предполагается, что ГИБП способствуют канцерогенезу и прогрессированию опухолей, данный вопрос исследовался в многочисленных работах, однако полученные результаты были достаточно разнородны [71, 72]. Важно отметить, что повышение общей заболеваемости злокачественными опухолями отмечалось у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО и другими препаратами, как в группе раннего, так и позднего дебюта РА [25, 37]. Тем не менее, в большинстве исследований не обнаружено дополнительного общего риска развития злокачественных опухолей при использовании ингибиторов ФНО [72–75]

или других ГИБП [76, 77] по сравнению с тсБПВП у пожилых пациентов. Хотя у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, сообщалось о повышенном риске развития гематопротрофиеративных заболеваний [77] и немеланомных раков кожи [69, 78] по сравнению с пациентами без ГИБП, в данных исследованиях не рассматривались отдельно пожилые больные. Имеющиеся данные указывают на необходимость мониторинга злокачественных опухолей у пожилых пациентов начиная с момента верификации диагноза, тем более перед началом и во время терапии ГИБП.

При РА отмечается повышенный риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний [79, 80]. Предполагается, что из-за подавления синтеза провоспалительных медиаторов, играющих роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ингибиторы ФНО должны обладать протективным эффектом [79]. Хотя данное преимущество и наблюдалось у молодых пациентов [81], у пожилых больных, получавших ингибиторы ФНО, отмечалась более высокая частота госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, чем у пациентов на метотрексате, однако смертность при этом не увеличивалась [82]. При ретроспективном анализе у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, отмечался более высокий риск развития острого инфаркта миокарда, чем у пациентов на абатацепте [83]. Тем не менее, при анализе другой базы данных пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО или другие ГИБП после лечения метотрексатом, не было выявлено риска увеличения сердечной недостаточности среди получавших лечение иФНО, независимо от исходной степени сердечной недостаточности. Пероральный прием ГКС был ассоциирован с дозозависимым увеличением риска сердечной недостаточности [71].

Из-за хронического воспалительного процесса, функциональных ограничений и постоянной терапии, в частности, ГКС, при РА отмечается более высокий риск переломов и саркопении. Помимо традиционных факторов риска, таких как низкий ИМТ или пероральный прием ГКС, длительность РА более 10 лет также ассоциирована с повышенным риском перелома шейки бедренной кости [84]. Из-за повышенного риска, связанного с длительным приемом ГКС [85], в некоторых странах, в том числе в России, разработаны специальные рекомендации по лечению стероидного остеопороза [86, 87].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В рекомендациях ACR 2015 г. и EULAR 2016 г. нет отдельных указаний по пожилым пациентам [65, 88]. В новых рекомендациях ACR 2021 г. вопрос об эффективности стратегии «*treat to target*» в отдельных популяциях, в том числе у пациентов с коморбидностью и поздним началом РА, вынесен

в список ключевых клинических вопросов, нуждающихся в дальнейших исследованиях [24]. Тем не менее, во всех рекомендациях при определении терапевтической тактики отмечается необходимость учета коморбидных состояний и вопросов безопасности лечения. Подчеркивается важность учета высокого сердечно-сосудистого риска, причем не только у пациентов с РА, но и у больных со спондилоартритами, в частности псориатическим артритом. Подвергалась сомнению необходимость использования НПВП и ГКС [89], в частности, в новых рекомендациях АСР рекомендовано по возможности избегать даже коротких курсов ГКС, однако специальных рекомендаций по лечению пожилых пациентов с РА не существует [23].

СПОНДИЛОАРТРИТЫ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ (ПСА)

Особенности клинической картины

Спондилоартриты существенно реже, по сравнению с ревматоидным артритом, дебютируют у пожилых. Однако при позднем дебюте спондилоартритов отмечаются особенности: более выраженные конституциональные проявления, вовлечение шейного отдела позвоночника, преобладающие периферические проявления, более частое развитие сочетания аксиального и периферического поражения [90–92].

Данные по пожилым пациентам получены, по большей части, по псориатическому артриту, который развивается в 6–42% случаев псориаза. Хотя артрит может дебютировать задолго до появления псориатических высыпаний, в большинстве случаев ПСА развивается через годы после дебюта псориаза [93]. У пожилых отмечается более тяжелое начало и более агрессивное течение ПСА, чем у молодых [94]. В случае дебюта ПСА в старших возрастных группах отмечается более высокий уровень слабости, боли, островоспалительных показателей, чаще встречаются коморбидные состояния, при этом реже отмечается развитие дактилитов и поражение ногтевых пластин [95].

ПСА ассоциирован с повышенным уровнем смертности, чаще всего за счет сердечно-сосудистых причин [96]. ПСА, наряду с увеличением возраста и курением, является независимым фактором прогрессирования субклинического атеросклероза (при оценке толщины комплекса интима-медиа) [97]. У пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) отмечается более высокий уровень инфарктов миокарда и инсультов [98], однако специальных исследований с фокусом на пожилых пациентах с АС не проводилось. Тем не менее, в настоящее время скрининг сердечно-сосудистых рисков представляется недостаточным, что, в свою очередь, приводит к недостаточной их коррекции [99, 100].

У пациентов с псориатическим артритом отмечается более высокий риск оппортунистических инфекций и гематопротрофиеративных заболеваний по сравнению с контрольной группой [101], что, возможно, частично связано с использованием иммунодепрессантов [102]. В регистре CORRONA скорректированная заболеваемость всеми злокачественными заболеваниями и раком, включая немеланомный рак кожи и лимфому, была сходной в группах пациентов с ПСА и РА, при этом увеличивалась с возрастом без статистически достоверных различий в группах тсБПВП и ГИБП [103]. ПСА также увеличивает риск остеопении, остеопороза и патологических переломов у пожилых людей [104].

Эффективность лечения в зависимости от возраста

В настоящее время для лечения спондилоартритов используются как традиционные базисные «неселективные» препараты, так и средства, воздействующие на отдельные звенья патогенеза — ГИБП или таргетные синтетические БП. Данные об эффективности и безопасности лечения ПСА у пожилых ограничены [105, 106]. У пожилых эффективность тсБПВП может быть ниже, чем ГИБП [107]. Как традиционные базисные препараты, так и ГИБП демонстрируют сходную эффективность у молодых и пожилых при лечении ПСА умеренной и высокой активности [108–110]. Однако с учетом того, что иФНО появились первыми, из селективных препаратов больше всего информации по ним. Имеются вызывающие сомнение данные, что у 146 пациентов с ПСА, получавших лечение иФНО, возраст обратно коррелировал с достижением минимальной активности болезни через 3 мес. лечения [111]. Большинство авторов соглашались с благоприятным соотношением рисков и пользы при долгосрочной терапии с использованием иФНО у пожилых пациентов с ПСА [109, 112, 113].

Связь возраста и нежелательных лекарственных реакций

Данные в отношении частоты развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе инфекций на фоне терапии тсБПВП и ГИБП, достаточно противоречивы [102, 108, 114]. При этом традиционные синтетические препараты у пожилых отменялись чаще, чем биологические. Как и при РА, при ПСА на фоне лечения иФНО отмечается повышенный риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, что требует проведения стандартных мероприятий по ее скринингу и профилактике [115]. При АС повышается риск развития туберкулеза на фоне терапии иФНО, причем дополнительным фактором риска является ИМТ менее 22 кг/м² [64]. В большой когорте пациентов

в США использование иФНО не было ассоциировано с повышением смертности среди пациентов с ПсА, псориазом и АС по сравнению с не-ГИБП терапией, независимо от того, какой препарат использовался, даже среди пациентов старше 75 лет [82]. По данным регистра DANBIO, у пациентов с ПсА и АС, получающих иФНО, не отмечалось повышенного риска развития опухолей по сравнению с иФНО-наивными пациентами, независимо от возраста. В двух исследованиях была показана безопасность и эффективность устекинумаба при лечении пожилых пациентов [116, 117]. В регистре долгосрочного (12 мес и больше) наблюдения пациентов с псориазом (38% ПсА) с повышенным риском развития злокачественных новообразований было ассоциировано использование только иФНО, а не метотрексата или устекинумаба [118]. Тем не менее, для оценки профилей безопасности и эффективности иФНО, устекинумаба и других препаратов при лечении ПсА у пожилых необходимо более длительное наблюдение более многочисленных групп пациентов.

Несмотря на ограниченные данные по биологическим препаратам, они представляются эффективной и безопасной альтернативной традиционным базисным препаратам при лечении псориатического артрита у пожилых.

Клинические рекомендации

За последнее время было опубликовано как минимум 3 набора клинических рекомендаций по ПсА [119–122]. Несмотря на то, что отдельных указаний по возрасту пациента в рекомендациях нет, при выборе терапии необходимо учитывать выраженность болевого синдрома, снижение функции, влияние болезни на качество жизни и другие потенциально связанные состояния (сердечно-сосудистые риски, опухолевые заболевания, остеопороз), а также риски, связанные с назначением препаратов. Во всех рекомендациях подчеркивается необходимость мультидисциплинарного ведения пациента. По данным рекомендаций Британской ассоциации дерматологов, при выборе биологической терапии необходимо учитывать возраст, анамнез и коморбидные состояния, однако больше информации в рекомендациях нет [123].

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ПАЦИЕНТАМ С РЗ

Ограничение назначения препаратов

Дефицит исследований, оценивающих безопасность и эффективность использования противоревматических препаратов у пожилых, приводит к появлению необоснованных страхов как у пациентов, так и у врачей, что ограничивает использование новых методов лечения в старших возрастных группах [68]. Это приводит к недостаточному

использованию болезнь-модифицирующих препаратов, особенно биологических и таргетных синтетических, но при этом — чрезмерному использованию старых препаратов (НПВП, ГКС) с неочевидным соотношением пользы и вреда [11, 13, 124–126]. Несмотря на то, что ГКС недорогие и эффективные, их использование ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, инфекций, увеличением веса, язвенно-эрозивным поражением ЖКТ, подавлением работы надпочечников и повышенной смертностью [85], НПВП могут усиливать лекарственные взаимодействия, приводить к развитию почечной недостаточности, сердечно-сосудистым событиям и желудочно-кишечным кровотечениям [127]. В старших возрастных группах с учетом факторов риска желательно минимизировать использование НПВП [128]. Тем не менее, данных по использованию НПВП и ГКС у пожилых мало, и необходимы новые исследования (например, такие как GLORIA — соотношение риска и пользы при использовании низких доз ГКС у пожилых пациентов с РА) [129], чтобы определить место этих препаратов в лечении пожилых пациентов.

Несмотря на то, что за последние 10 лет биологические препараты стали назначаться намного чаще, среди пожилых больных их использование остается достаточно редким [13, 124–126, 130, 131], несмотря на сопоставимую или даже более высокую активность и тяжесть болезни [26]. К другим причинам, приводящим к более редкой инициации терапии ГИБП, относятся более низкий уровень образования [132], низкий доход и одиночество [133]. Пожилым пациентам с ПсА биологические препараты назначаются реже, чем молодым [102, 105, 114]. Даже при такой же или большей тяжести ПсА иФНО назначаются пожилым реже [95].

Как при любых хронических патологиях, при воспалительных ревматических заболеваниях часто встречается полипрагмазия, что может приводить к лекарственным взаимодействиям, нежелательным лекарственным реакциям и снижению комплаентности [134]. Более того, у пожилых полипрагмазия ассоциирована с когнитивными нарушениями, повышенным риском падений [135] и недостаточностью питания [136, 137]. Для того, чтобы минимизировать назначение лишних препаратов у пожилых мултиморбидных пациентов, используются различные подходы: совместное ведение пациента с гериатром, клиническим фармакологом, использование STOPP/START инструмента для коррекции терапии, электронная система учета назначений [138].

Контроль коморбидных состояний

Популяция пожилых людей достаточно гетерогенна. Наличие коморбидных состояний и функциональных дефицитов является не только

определяющим фактором в снижении качества жизни, развитии зависимости и избыточной смертности у пожилых [139–141], но и фактором прогнозирования ответа на терапию. Было показано, что использование антидепрессантов, наркотических анальгетиков и ГКС в дозе более 7,5 мг приводило к более низкой эффективности биологических препаратов (иФНО и абатацепт) [142]. Эффективность биологической терапии была выше среди пациентов без инвалидности по сравнению с инвалидизированными. Эти результаты совпадают с данными других исследований, демонстрирующих, что инвалидизация, низкий функциональный статус и сопутствующее использование ГКС обратно связаны с клиническим ответом на лечение иФНО [27, 30]. Другие исследования выявили обратную связь между числом коморбидных состояний и вероятностью достижения ремиссии [125, 143].

Помимо снижения эффективности, наличие коморбидных состояний и снижение функционального резерва связаны с большей частотой побочных эффектов. Давно известно, что один из ключевых факторов токсичности метотрексата — почечная недостаточность [49], приводящая к нарушению его выведения [144]. По данным регистра, включавшего 309 пациентов, получавших лечение метотрексатом (первый БПВП), повышение балла по опроснику HAQ было ассоциировано с развитием лекарственных реакций в течение 1 года лечения [145]. В ретроспективной когорте пациентов, получавших лечение ГИБП, наличие коморбидных состояний, таких как хронические заболевания легких [50, 53], ХБП [146] и СД [147], было ассоциировано с определенными нежелательными явлениями (в частности, инфекциями), в то время как плохой функциональный статус и сопутствующее использование ГКС (более 5 мг преднизолона в день) увеличивало риск развития НЯ в целом [146, 147]. В немецком регистре RABBIT к существенному увеличению риска смерти приводило наличие коморбидности и упорное течение болезни, ее высокая активность (среднее значение DAS28 более 5,1), даже среди пациентов старше 65 лет [148].

Гериатрический подход

Комплексная гериатрическая оценка — это систематический, многомерный и мультидисциплинарный подход, разработанный для сбора информации о медицинских, нутритивных, эмоциональных, социальных и функциональных особенностях статуса пожилых пациентов. Эта оценка оказалась крайне полезной для создания интегрированного и персонализированного терапевтического подхода, включающего фармакологические и немедикаментозные вмешательства, целью которого является поддержание качества жизни, автономности пациентов и снижение смертности

[149]. В частности, выявление и профилактика депрессии, коррекция нутритивных нарушений и увеличение подвижности — эффективные способы улучшения качества жизни и увеличения продолжительности жизни пожилых людей.

Метаанализ 72 исследований, включающих 13 189 пациентов с РА, показал, что депрессия широко распространена в этой популяции больных (от 15 до 35% в зависимости от используемых критериев) [150]. В немецкой базе данных депрессия присутствовала у 22% из 1072 пожилых пациентов с РА (средний возраст 72 года), при этом риск развития депрессии был выше при наличии деменции, рака, остеопороза, гипертонии и диабета [151]. Более того, депрессия связана с повышением общей смертности при РА [152], смерти от суицида при РА и ПсА [153], а также снижением вероятности достижения ремиссии при РА и ПсА [154, 155]. Однако при назначении антидепрессантов часто развиваются побочные эффекты, а их эффективность при коррекции болевого синдрома и функциональных нарушений не всегда предсказуема [156]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оптимизировать фармакологическое и немедикаментозное лечение депрессии у пожилых с РЗ [157].

При ревматоидной кахексии (26–71% больных с РА) отмечается снижение мышечной массы тела при сохранении нормальной или даже повышенной массы жира [158, 159]. Снижение нагрузки на мышцы приводит к уменьшению мышечной массы — саркопении [160]. Из-за тесной связи костной и мышечной систем низкая мышечная масса и увеличение массы жировой ткани приводят к развитию остеопении, даже после поправки на возраст, расу, пол и рост [161, 162]. Основные патологические переломы и саркопении являются обязательными факторами для прогнозирования качества жизни и смертности [163–165]. При РА негативное влияние низкой мышечной массы на скорость ходьбы потенцируется старением, депрессией, болью, кумулятивной дозой ГКС и отсутствием БПВП в терапии РЗ [166]. Для эффективного лечения ревматоидной кахексии, снижения сердечно-сосудистых рисков, риска перелома, а также сохранения автономности пациентов необходимы тщательный контроль активности болезни в сочетании с физической нагрузкой, повышенным потреблением кальция/витамина D и белка [158, 167, 168]. Все виды физических нагрузок, как ходьба, так и аэробные или направленные на укрепление мышечной силы упражнения, продемонстрировали эффективность в снижении сердечно-сосудистых рисков, улучшении исходов, связанных с основным заболеванием, влиянием на уровень воспалительной активности и качество жизни, при этом без существенных побочных эффектов [169, 170].

Что касается коррекции питания, влияние диет с повышенным содержанием антиоксидантов

и омега-3 жирных кислот (например, средиземноморская диета) неоднозначно [171]. Высокая доза омега-3 жирных кислот (3–5 г/день) снижает маркеры активности при РА [172]. Хотя диеты с ограничением использования определенных продуктов и голодание и могут быть потенциально эффективными в отношении активности болезни у пациентов среднего возраста без сопутствующих болезней, они могут оказаться вредными для пожилых людей, и их следует избегать. Специально для пожилых людей исследований не проводилось.

Необходимость новых рекомендаций для пожилых

Несмотря на то, что все больше исследований проводится с акцентом на старшие возрастные группы, в фокусе внимания остаются прежние, используемые для молодых пациентов, методы помощи. У пожилых людей значение, придаваемое клиническим/биологическим/визуализированным критериям активности болезни, может существенно отличаться от молодых. Клиническое значение терапевтической стратегии следует оценивать по ее влиянию на качество жизни, автономность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или опухолей. Это требует более широких критериев и долгосрочного наблюдения. В свою очередь, новые критерии оценки в последующем необходимо учитывать при планировании долгосрочной стратегии помощи больному, при том, что в настоящее время выбор подхода базируется практически изолировано на оценке активности ревматической болезни [18,173].

Новые препараты появляются быстро, появляются новые классы препаратов, расширяются показания для старых. Место этих препаратов также может быть пересмотрено: те средства, которые мы используем как препараты второго ряда у молодых, возможно, могут занять место «первой линии» у пожилых пациентов с противопоказаниями к «традиционному» лечению. Особенно важно это может оказаться для коморбидных больных. В связи с этим необходимы новые исследования, которые позволят адаптировать текущие клинические рекомендации для лечения пожилых больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение воспалительных ревматических болезней у пожилых людей является постоянным вызовом для врача из-за большой гетерогенности пациентов (по автономности и коморбидности), отличий в клинической картине и ответе на терапию, а также дефиците научных данных и рекомендаций. С учетом увеличивающегося количества данных, ГИБП и таргетные синтетические препараты оказываются эффективными при лечении ревматических болезней, в том числе у пожилых пациентов, особенно принимая во внимание риски использования НПВП и ГКС в данной популяции.

Тем не менее, пожилые пациенты часто остаются без необходимой эффективной терапии, в первую очередь из-за возраста. Для того чтобы лучше всего помочь пациенту, необходим широкий, выходящий за рамки «классической» ревматологии подход, учитывающий не только активность ревматической болезни, но и гериатрические особенности ведения пожилых пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Forouzanfar M.H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10053. P. 1659–1724.
2. Franceschi C. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // Annals of the New York Academy of Sciences. New York Academy of Sciences, 2000. Vol. 908. P. 244–254.
3. McElhaney J.E., Effros R.B. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? // Current Opinion in Immunology. 2009. Vol. 21, № 4. P. 418–424.
4. Bressler R., Bahl J.J. Principles of Drug Therapy for the Elderly Patient // Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd, 2003. Vol. 78, № 12. P. 1564–1577.
5. Grimes D.A., Schulz K.F. Bias and causal associations in observational research // Lancet. Elsevier Limited, 2002. Vol. 359, № 9302. P. 248–252.
6. Soubrier M. et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis // Joint Bone Spine. 2010. Vol. 77, № 4. P. 290–296.
7. El-Labban A.S. et al. Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis // Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord. Libertas Academica Ltd., 2010. Vol. 3. P. 25–31.
8. Nieuwenhuis W.P. et al. Older age is associated with more MRI-detected inflammation in hand and foot joints // Rheumatol. (United Kingdom). Oxford University Press, 2016. Vol. 55, № 12. P. 2212–2219.
9. Chen D.Y. et al. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A comparison with younger-onset disease // Gerontology. 2009. Vol. 55, № 3. P. 250–258.
10. de Gonzalo-Calvo D. et al. Chronic inflammation as predictor of 1-year hospitalization and mortality in elderly population // Eur. J. Clin. Invest. Eur J Clin Invest, 2012. Vol. 42, № 10. P. 1037–1046.
11. Mueller R.B. et al. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort // Rheumatology. 2014. Vol. 53, № 4. P. 671–677.
12. Innala L. et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study // Arthritis Res. Ther. BioMed Central Ltd., 2014. Vol. 16, № 2.
13. Huscher D. et al. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: A matched-pairs analysis taking age and disease duration into account // Clin. Exp. Rheumatol. 2013. Vol. 31, № 2. P. 0251–0262.
14. Sekiguchi M. et al. Differences in predictive factors for sustained clinical remission with abatacept between younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis: Results from the abroad study // J. Rheumatol. Journal of Rheumatology, 2016. Vol. 43, № 11. P. 1974–1983.
15. Krams T. et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort // Jt. Bone Spine. Elsevier Masson SAS, 2016. Vol. 83, № 5. P. 511–515.
16. Smolen J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. 2017.

17. Strehl C. 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 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 75, № 6. P. 952–957.
18. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». 2018.
19. Felson D.T. et al. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22, № 2. P. 218–223.
20. Saevarsdottir S. et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naïve rheumatoid arthritis: Results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 70, № 3. P. 469–475.
21. Alivernini S. et al. Leflunomide treatment in elderly patients with rheumatoid or psoriatic arthritis: Retrospective analysis of safety and adherence to treatment // *Drugs and Aging*. 2009. Vol. 26, № 5. P. 395–402.
22. Black R.J. et al. Half of UK patients with rheumatoid arthritis are prescribed oral glucocorticoid therapy in primary care: A retrospective drug utilisation study // *Arthritis Res. Ther.* BioMed Central Ltd., 2015. Vol. 17, № 1.
23. Palmowski Y. et al. «Official View» on Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of International Guidelines and Consensus Statements // *Arthritis Care Res.* John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 69, № 8. P. 1134–1144.
24. Fraenkel L. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2021. P. art.41752.
25. Genevay S. et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor α therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study // *Arthritis Care Res. Arthritis Rheum*, 2007. Vol. 57, № 4. P. 679–685.
26. Radovits B.J. et al. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. Oxford Academic, 2009. Vol. 48, № 8. P. 906–910.
27. Hetland M.L. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry // *Arthritis Rheum. Arthritis Rheum*, 2010. Vol. 62, № 1. P. 22–32.
28. Filippini M. et al. Effects of anti-TNF alpha drugs on disability in patients with rheumatoid arthritis: Long-term real-life data from the Lorhen registry // *Biomed Res. Int.* Hindawi Publishing Corporation, 2014. Vol. 2014.
29. Filippini M. et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: An observational study // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 38, № 2–3. P. 90–96.
30. Hyrich K.L. et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Rheumatology*. Rheumatology (Oxford), 2006. Vol. 45, № 12. P. 1558–1565.
31. Bathon J.M. et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33, № 2. P. 234–243.
32. Fleischmann R., Iqbal I. Risk: Benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis // *Drugs and Aging*. 2007. Vol. 24, № 3. P. 239–254.
33. Köller M.D. et al. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients // *Rheumatology*. Rheumatology (Oxford), 2009. Vol. 48, № 12. P. 1575–1580.
34. Edwards C.J. et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post-Hoc Analysis of Randomized Controlled Trials // *Drugs and Aging*. Springer International Publishing, 2019. Vol. 36, № 9. P. 853–862.
35. Wendler J. et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): Six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients // *Arthritis Res. Ther.* BioMed Central Ltd., 2014. Vol. 16, № 2.
36. Payet S. et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French society of rheumatology registry // *Arthritis Care Res.* John Wiley and Sons Inc., 2014. Vol. 66, № 9. P. 1289–1295.
37. Lahaye C. et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French society of rheumatology's ORA registry // *Rheumatol. (United Kingdom)*. Oxford University Press, 2016. Vol. 55, № 5. P. 874–882.
38. Being Elderly Is Not a Predictive Factor of Discontinuation of Abatacept Due to Adverse Events in Rheumatoid Arthritis Patients with Concomitant Methotrexate: A Retrospective Observational Study Based on Data from a Japanese Multicenter Registry Study — ACR Meeting Abstracts [Electronic resource]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/being-elderly-is-not-a-predictive-factor-of-discontinuation-of-abatacept-due-to-adverse-events-in-rheumatoid-arthritis-patients-with-concomitant-methotrexate-a-retrospective-observational-study-based/> (accessed: 24.06.2024).
39. Analysis of the Efficacy, Safety and Continuation Rate of Abatacept in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis — ACR Meeting Abstracts [Electronic resource]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/analysis-of-the-efficacy-safety-and-continuation-rate-of-abatacept-in-elderly-patients-with-rheumatoid-arthritis/> (accessed: 24.06.2024).
40. Pers Y.M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Jt. Bone Spine*. Elsevier Masson SAS, 2015. Vol. 82, № 1. P. 25–30.
41. Curtis J.R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol. Clinical and Experimental Rheumatology S.A.S.*, 2017. Vol. 35, № 3. P. 0390–0400.
42. Fleischmann R. et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis // *RMD Open*. BMJ, 2017. Vol. 3, № 2. P. e000546.
43. Van Onna M., Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities // *BMC Musculoskelet. Disord.* BioMed Central Ltd., 2016. Vol. 17, № 1.
44. Widdifield J. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013. Vol. 65, № 3. P. 353–361.
45. Bernatsky S., Ehrmann Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: Analysis of administrative health databases in Québec, Canada // *Drugs and Aging*. 2008. Vol. 25, № 10. P. 879–884.
46. Alarcón G.S. et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study // *Ann. Intern. Med.* American College of Physicians, 1997. Vol. 127, № 5. P. 356–364.
47. Kent P.D., Luthra H.S., Michet C.J. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31, № 9. P. 1727–1731.
48. Baker J.F. et al. Changes in Body Mass Related to the Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* John Wiley and Sons Inc., 2016. Vol. 68, № 8. P. 1818–1827.
49. Cho S.K. et al. Drug retention and safety of TNF inhibitors in elderly patients with rheumatoid arthritis // *BMC Musculoskelet. Disord.* BioMed Central, 2016. Vol. 17, № 1. P. 1–8.
50. Murota A. et al. Safety of biologic agents in elderly patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol. Journal of Rheumatology*, 2016. Vol. 43, № 11. P. 1984–1988.
51. Kawai V.K. et al. Changes in cotherapies after initiation of disease — Modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* 2011. Vol. 63, № 10. P. 1415–1424.
52. Busquets N. et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. // *Rheumatology (Oxford)*. Rheumatology (Oxford), 2011. Vol. 50, № 11. P. 1999–2004.
53. Komano Y. et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor

necrosis factor inhibitors: A report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for longterm safety // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38, № 7. P. 1258–1264.

54. Galloway J.B. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly // *Rheumatology*. Rheumatology (Oxford), 2011. Vol. 50, № 1. P. 124–131.

55. Lane M.A. et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis // *Medicine* (Baltimore). 2011. Vol. 90, № 2. P. 139–145.

56. Curtis J.R. et al. Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high-versus lower-risk rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Care Res.* 2012. Vol. 64, № 10. P. 1480–1489.

57. Schneeweiss S. et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2007. Vol. 56, № 6. P. 1754–1764.

58. Kawashima H. et al. Long-term use of biologic agents does not increase the risk of serious infections in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* Springer Verlag, 2017. Vol. 37, № 3. P. 369–376.

59. Toh S. et al. Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: Does the association vary by patient characteristics? // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. Vol. 21, № 5. P. 524–534.

60. Dixon W.G. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69, № 3. P. 522–528.

61. Kim H.W. et al. Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area // *Clin. Rheumatol.* Springer-Verlag London Ltd, 2014. Vol. 33, № 9. P. 1307–1312.

62. Lim C.H. et al. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan // *PLoS One.* Public Library of Science, 2017. Vol. 12, № 6.

63. Winthrop K.L. et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster // *JAMA — J. Am. Med. Assoc.* 2013. Vol. 309, № 9. P. 887–895.

64. Winthrop K.L. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease // *Nature Reviews Rheumatology.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 13, № 4. P. 234–243.

65. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2016.

66. Vassilopoulos D. et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: A long-term, prospective real-life study // *Clin. Exp. Rheumatol.* Clinical and Experimental Rheumatology S.A.S., 2016. Vol. 34, № 5. P. 893–900.

67. Национальный календарь профилактических прививок [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-natskalendardprofilakprivivok2015/visual> (accessed: 25.06.2021).

68. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2007. Vol. 56, № 9. P. 2886–2895.

69. Raaschou P. et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: Cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden // *BMJ.* BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 352.

70. Nayak P. et al. Impact of Rheumatoid Arthritis on the Mortality of Elderly Patients Who Develop Cancer: A Population-Based Study // *Arthritis Care Res.* John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 69, № 1. P. 75–83.

71. Solomon D.H., Mercer E., Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A review of their methodologies and results // *Arthritis and Rheumatism.* 2012. Vol. 64, № 1. P. 21–32.

72. Haynes K. et al. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, № 1. P. 48–58.

73. Askling J. et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapies: Does the risk change with the time since start of treatment? // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60, № 11. P. 3180–3189.

74. Dreyer L. et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides — A follow-up study from the DANBIO Registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72, № 1. P. 79–82.

75. Askling J. et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011. Vol. 20, № 2. P. 119–130.

76. Setoguchi S. et al. Tumor necrosis factor- α antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156, № 2. P. 336–341.

77. Wu C.Y. et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: A nationwide cohort study // *Arthritis Res. Ther.* BioMed Central Ltd., 2014. Vol. 16, № 5.

78. Amari W. et al. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. // *Rheumatology* (Oxford). Rheumatology (Oxford), 2011. Vol. 50, № 8. P. 1431–1439.

79. Crowson C.S. et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease // *American Heart Journal.* Mosby Inc., 2013. Vol. 166, № 4.

80. Lindhardsen J. et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A Danish nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70, № 6. P. 929–934.

81. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. // *Arthritis care & research.* 2011. Vol. 63, № 4. P. 522–529.

82. Herrinton L.J. et al. Association between anti-TNF- α therapy and all-cause mortality // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. Vol. 21, № 12. P. 1311–1320.

83. Zhang J. et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 75, № 10. P. 1813–1818.

84. Van Staa T.P. et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2006. Vol. 54, № 10. P. 3104–3112.

85. Bijlsma J.W.J., Buttgeit F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: Lessons from cohort and registry studies // *Rheumatol.* (United Kingdom). Oxford University Press, 2016. Vol. 55, № suppl 2. P. ii3–ii5.

86. Buckley L. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // *Arthritis Care Res.* John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 69, № 8. P. 1095–1110.

87. Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» // *Остеопороз и остеопатии.* Endocrinology Research Centre, 2014. Vol. 17, № 3. P. 34–37.

88. Smolen J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2017. Vol. 76, № 6. P. 960–977.

89. Agca R. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update //

- Ann. Rheum. Dis. BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 76, № 4. P. 17–28.
90. Dubost J.J., Sauvezie B. Late onset peripheral spondyloarthropathy // *J. Rheumatol.* J Rheumatol, 1989. Vol. 16, № 9. P. 1214–1217.
91. Toussiot É. Late-onset ankylosing spondylitis and spondylarthritis: An update on clinical manifestations, differential diagnosis and pharmacological therapies // *Drugs and Aging.* 2010. Vol. 27, № 7. P. 523–531.
92. Montilla C. et al. Clinical features of late-onset ankylosing spondylitis: Comparison with early-onset disease // *J. Rheumatol.* 2012. Vol. 39, № 5. P. 1008–1012.
93. Gladman D.D. et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome // *Annals of the Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group, 2005. Vol. 64, № SUPPL. 2. P. 14–17.
94. Punzi L. et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: A comparison with younger onset disease // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 1999. Vol. 58, № 4. P. 226–229.
95. Kobak S. et al. Characteristics of Turkish patients with elderly onset psoriatic arthritis: A retrospective cohort study // *Med. (United States).* Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 96, № 35.
96. Arumugam R., McHugh N.J. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis // *Journal of Rheumatology.* 2012. Vol. 39, № SUPPL. 89. P. 32–35.
97. Ibáñez-Bosch R. et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients: a study based on carotid ultrasound // *Rheumatol. Int.* Springer Verlag, 2017. Vol. 37, № 4. P. 107–112.
98. Mathieu S., Pereira B., Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* W.B. Saunders, 2015. Vol. 44, № 5. P. 551–555.
99. Parsi K.K. et al. Are patients with psoriasis being screened for cardiovascular risk factors? A study of screening practices and awareness among primary care physicians and cardiologists // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 67, № 3. P. 357–362.
100. Kimball A.B. et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 67, № 1. P. 76–85.
101. Hagberg K.W. et al. Rates of Cancers and Opportunistic Infections in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with Patients Without Psoriatic Arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 22, № 5. P. 241–247.
102. Balato N. et al. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly // *Drugs and Aging.* Adis International Ltd, 2014. Vol. 31, № 4. P. 235–238.
103. Gross R.L. et al. A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large us cohort // *Arthritis Rheumatol.* John Wiley and Sons Inc., 2014. Vol. 66, № 6. P. 1472–1481.
104. Kathuria P., Gordon K.B., Silverberg J.I. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures // *J. Am. Acad. Dermatol.* Mosby Inc., 2017. Vol. 76, № 6. P. 1045–1053.e3.
105. Grozdev I.S. et al. Psoriasis in the elderly: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011. Vol. 65, № 3. P. 537–545.
106. Wong J.W., Koo J.Y.M. The safety of systemic treatments that can be used for geriatric psoriasis patients: A review // *Dermatology Research and Practice.* 2012. Vol. 2012.
107. Piaserico S. et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients // *Acta Derm. Venereol. Medical Journals/Acta D-V.* 2014. Vol. 94, № 3. P. 293–297.
108. Garber C. et al. Biologic and conventional systemic therapies show similar safety and efficacy in elderly and adult patients with moderate to severe psoriasis // *J. Drugs Dermatology. Journal of Drugs in Dermatology.* 2015. Vol. 14, № 8. P. 846–852.
109. Menter A. et al. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63, № 3. P. 448–456.
110. Militello G. et al. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55, № 3. P. 517–519.
111. Iervolino S. et al. Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers // *J. Rheumatol.* 2012. Vol. 39, № 3. P. 568–573.
112. Chiricozzi A. et al. Efficacy and safety of infliximab in psoriatic patients over the age of 65 // *Expert Opin. Drug Saf.* Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 15, № 11. P. 1459–1462.
113. Esposito M. et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: An observational long-term study // *Dermatology.* 2013. Vol. 225, № 4. P. 342–349.
114. Medina C. et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: An observational study from national BIOBADADERM registry // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 29, № 5. P. 858–864.
115. Perlmutter A., Mittal A., Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: A report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians // *British Journal of Dermatology.* Br J Dermatol, 2009. Vol. 160, № 1. P. 8–15.
116. Hayashi M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis // *J. Dermatol.* Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 41, № 11. P. 974–980.
117. Megna M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period // *Clinical and Experimental Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 41, № 5. P. 564–566.
118. Fiorentino D. et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry // *J. Am. Acad. Dermatol.* Mosby Inc., 2017. Vol. 77, № 5. P. 845–854.e5.
119. Gossec L. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2016. Vol. 75, № 3. P. 499–510.
120. Coates L.C. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* John Wiley and Sons Inc., 2016. Vol. 68, № 5. P. 1060–1071.
121. Smolen J.S. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2018. Vol. 77, № 1. P. 3–17.
122. Коротаева Т.В. et al. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Современная ревматология.* IMA Press, LLC, 2018. Vol. 12, № 2. P. 22–35.
123. Smith C.H. et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 // *Br. J. Dermatol.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 177, № 3. P. 628–636.
124. Tutuncu Z. et al. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65, № 9. P. 1226–1229.
125. Ranganath V.K. et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. (United Kingdom).* Oxford University Press, 2013. Vol. 52, № 10. P. 1809–1817.
126. Morsley K., Kilner T., Steuer A. Biologics Prescribing for Rheumatoid Arthritis in Older Patients: A Single-Center Retrospective Cross-Sectional Study // *Rheumatol. Ther. Springer Nature.* 2015. Vol. 2, № 2. P. 165–172.
127. Soubrier M. et al. Vascular effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Joint Bone Spine.* 2013. Vol. 80, № 4. P. 358–362.
128. Ткачева О.Н. et al. Клинические рекомендации “Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста”.
129. The Glucocorticoid Low-dose Outcome in Rheumatoid Arthritis Study — Full Text View — ClinicalTrials.gov [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02585258> (accessed: 24.06.2021).

130. Harrold L.R. et al. Time trends in medication use and expenditures in older patients with rheumatoid arthritis // *Am. J. Med.* 2012. Vol. 125, № 9.
131. Predictors of Earlier Biologic Initiation Among Patients with Rheumatoid Arthritis Starting Methotrexate — ACR Meeting Abstracts [Electronic resource]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/predictors-of-earlier-biologic-initiation-among-patients-with-rheumatoid-arthritis-starting-methotrexate/> (accessed: 24.06.2024).
132. Putrik P. et al. Less educated and older patients have reduced access to biologic DMARDs even in a country with highly developed social welfare (norway): Results from norwegian cohort study NOR-DMARD // *Rheumatol. (United Kingdom)*. Oxford University Press, 2016. Vol. 55, № 7. P. 1217–1224.
133. Yelin E. et al. Sociodemographic, disease, health system, and contextual factors affecting the initiation of biologic agents in rheumatoid arthritis: A longitudinal study // *Arthritis Care Res. John Wiley and Sons Inc.*, 2014. Vol. 66, № 7. P. 980–989.
134. Van Den Bemt B.J.F., Zwikker H.E., Van Den Ende C.H.M. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: A critical appraisal of the existing literature // *Expert Review of Clinical Immunology*. Expert Rev Clin Immunol, 2012. Vol. 8, № 4. P. 337–351.
135. Коллектив авторов. Клинические рекомендации “Падения у пациентов пожилого и старческого возраста”. 2020.
136. Shah B.M., Hajjar E.R. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes // *Clinics in Geriatric Medicine*. Clin Geriatr Med, 2012. Vol. 28, № 2. P. 173–186.
137. Ткачева О.Н. et al. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации // *Russ. J. Geriatr. Med. Autonomous non-profit organization-Society of Specialists in the Field Innovative Medical Technology*, 2021. Vol. 0, № 1. P. 15–34.
138. Lavan A.H., Gallagher P.F., O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity // *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd., 2016. Vol. 11. P. 857–866.
139. Kojima G. et al. Frailty predicts trajectories of quality of life over time among British community-dwelling older people // *Qual. Life Res.* Springer International Publishing, 2016. Vol. 25, № 7. P. 1743–1750.
140. Lee I.C., Chiu Y.H., Lee C.Y. Exploration of the importance of geriatric frailty on health-related quality of life // *Psychogeriatrics*. Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 16, № 6. P. 368–375.
141. Fu W.W. et al. Predictors of falls and mortality among elderly adults with traumatic brain injury: A nationwide, population-based study // *PLoS One*. Public Library of Science, 2017. Vol. 12, № 4.
142. Yun H. et al. The comparative effectiveness of biologics among older adults and disabled rheumatoid arthritis patients in the Medicare population // *Br. J. Clin. Pharmacol.* Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 80, № 6. P. 1447–1457.
143. Martin W.J. et al. Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less health assessment questionnaire-disability index and clinical disease activity index response to etanercept in the RADIUS 2 registry // *J. Clin. Rheumatol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 20, № 6. P. 301–305.
144. Bressolle F. et al. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 1998. Vol. 57, № 2. P. 110–113.
145. Hider S.L. et al. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group Ltd, 2009. Vol. 68, № 1. P. 57–62.
146. Strangfeld A. et al. Treatment benefit or survival of the fittest: What drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? // *Ann. Rheum. Dis.* Ann Rheum Dis, 2011. Vol. 70, № 11. P. 1914–1920.
147. Iwanaga N. et al. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study // *Int. J. Rheum. Dis.* Blackwell Publishing, 2017. Vol. 20, № 3. P. 346–352.
148. Listing J. et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2015. Vol. 74, № 2. P. 415–421.
149. Tikkanen P. et al. Effects of comprehensive geriatric assessment-based individually targeted interventions on mobility of pre-frail and frail community-dwelling older people // *Geriatr. Gerontol. Int.* Blackwell Publishing, 2015. Vol. 15, № 1. P. 80–88.
150. Matcham F. et al. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis // *Rheumatol. (United Kingdom)*. Rheumatology (Oxford), 2013. Vol. 52, № 12. P. 2136–2148.
151. Drosselmeyer J. et al. Depression risk in patients with late-onset rheumatoid arthritis in Germany // *Springer*.
152. Ang D.C. et al. Comorbid Depression Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2005.
153. Ogdie A. et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis // *Rheumatol. (United Kingdom)*. Oxford University Press, 2017. Vol. 56, № 6. P. 907–911.
154. Miwa Y. et al. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients achieving functional remission with six months of biological DMARDs treatment // *Intern. Med.* Japanese Society of Internal Medicine, 2017. Vol. 56, № 8. P. 903–906.
155. Michelsen B. et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2017. Vol. 76, № 11. P. 1906–1910.
156. Richards B.L., Whittle S.L., Buchbinder R. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* Wiley, 2011. № 11.
157. Holvast F. et al. Non-pharmacological treatment for depressed older patients in primary care: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. Public Library of Science, 2017. Vol. 12, № 9.
158. Rajbhandary R., Khezri A., Panush R.S. Rheumatoid cachexia: What is it and why is it important? // *Journal of Rheumatology*. J Rheumatol, 2011. Vol. 38, № 3. P. 406–408.
159. El Maghraoui A. et al. Does rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? // *J. Rheumatol.* Journal of Rheumatology, 2015. Vol. 42, № 9. P. 1556–1562.
160. Cruz-Jentoft A.J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing*. Age Ageing, 2010. Vol. 39, № 4. P. 412–423.
161. He H. et al. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis // *Osteoporos. Int.* Springer-Verlag London Ltd, 2016. Vol. 27, № 2. P. 473–482.
162. Verschueren S. et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men // *Osteoporos. Int.* Osteoporos Int, 2013. Vol. 24, № 1. P. 87–98.
163. Adachi J.D. et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: Baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women // *Mayo Clin. Proc.* Elsevier Ltd, 2010. Vol. 85, № 9. P. 806–813.
164. Landi F. et al. Sarcopenia and mortality risk in frail olderpersons aged 80 years and older: Results from iLSIRENTE study // *Age Ageing*. Age Ageing, 2013. Vol. 42, № 2. P. 203–209.
165. Smith T. et al. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis // *Age Ageing*. Oxford University Press, 2014. Vol. 43, № 4. P. 464–471.
166. Lusa A.L. et al. Indicators of walking speed in rheumatoid arthritis: Relative influence of articular, psychosocial, and body composition characteristics // *Arthritis Care Res. John Wiley and Sons Inc.*, 2015. Vol. 67, № 1. P. 21–31.

167. Masuko K. Rheumatoid Cachexia Revisited: A Metabolic Co-Morbidity in Rheumatoid Arthritis // *Frontiers in Nutrition*. Frontiers Media S.A., 2014. Vol. 1.
168. Abizanda P. et al. Effects of an oral nutritional supplementation plus physical exercise intervention on the physical function, nutritional status, and quality of life in frail institutionalized older adults: The ACTIVNES study // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* Elsevier Inc., 2015. Vol. 16, № 5. P. 439.e9–439.e16.
169. Karapolat H. et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: Effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression // *Clin. Rheumatol.* Clin Rheumatol, 2008. Vol. 27, № 6. P. 695–700.
170. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Kitas G.D. The role of exercise in the management of rheumatoid arthritis // *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd, 2015. Vol. 11, № 10. P. 1124–1130.
171. Semerano L. et al. Nutrition and chronic inflammatory rheumatic disease // *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS, 2017. Vol. 84, № 5. P. 547–552.
172. Gioxari A. et al. Intake of $\alpha 3$ polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 45. P. 114–124.e4.
173. Shiboski C.H. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts // *Arthritis Rheumatol.* John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 69, № 1. P. 35–45.