Лечение остеоартрита коленного сустава у женщин с избыточной массой тела в амбулаторной практике

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Аронова Е.С., Алексеева О.Г.,
Шахраманова Е.Л., Кудрявцева А.В., Зоткин Е.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценка клинической эффективности и безопасности комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® при ОА коленного сустава у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела в условиях амбулаторной клинической практики. **Пациенты и методы.** В открытое проспективное наблюдательное одноцентровое постмаркетинговое исследование включено 30 женщин 50–75 лет (средний возраст $62,3 \pm 6,3$ года) в постменопаузе с ОА коленного сустава. Индекс массы тела (ИМТ) у пациенток составлял >25 (средняя масса тела $85,3 \pm 15,3$ кг). Рентгенологически подтвержденный первичный гонартроз II стадии по Kellgren—Lawrence выявлен у 26 (87,0%) пациенток, III стадии — у 4 (13,0%). Длительность ОА коленного сустава варьировалась от 1 до 21 года (в среднем $7,8 \pm 6,1$ года).

Артрофлекс® назначали по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. Во время трех визитов (исходно, через 1 и 3 мес) определяли потребность в приеме анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), возникновение нежелательных реакций (НР). Оценивали также состояние здоровья и уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженность боли и скованности, ограничения функции по опроснику WOMAC, усталости/утомляемости по шкале FACIT, индекс коморбидности Charlson, удовлетворенность врача результатами лечения с использованием шкалы IMOS, а также пациента с помощью шкалы IMPSS.

Результаты и обсуждение. Установлены статистически значимое снижение показателя боли по ВАШ, улучшение состояния здоровья, индекса WOMAC у подавляющего числа пациенток, независимо от ИМТ. Уменьшение усталости/утомляемости по шкале FACIT отметили 90% женщин, об удовлетворенности лечением, безотносительно к индексу коморбидности Charlson, сообщили 93% больных. Потребность в НПВП через один мес применения комплекса Артрофлекс® снизилась на 7%, через 3 мес — на 23%. Установлена отрицательная обратная связь между исходным показателем состояния здоровья и оценкой эффективности терапии. Серьезных НР в ходе исследования не выявлено. **Заключение.** Показана целесообразность применения комплекса Артрофлекс® в реальной клинической практике у пациенток с ОА коленного сустава и избыточной массой тела.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; остеоартрит на фоне избыточной массы тела; шкала WOMAC; оценка усталости/утомляемости по опроснику FACIT; индекс коморбидности Charlson; комплекс для поддержания здоровья суставов Артрофлекс®.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Аронова ЕС и др. Лечение остеоартрита коленного сустава у женщин с избыточной массой тела в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2021;15(4):63–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-63-67

Treatment of knee joint osteoarthritis in overweight women in outpatient practice Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Aronova E.S., Alekseeva O.G., Shakhramanova E.L., Kudryavtseva A.V., Zotkin E.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objectives: evaluation of the clinical efficacy and safety of the healthy joints maintaining compound Arthroflex® in knee osteoarthritis (OA) in postmenopausal overweight women in outpatient clinical practice.

Patients and methods. An open, prospective observational single-center post-marketing study included 30 postmenopausal women 50–75 years old (mean age 62.3 ± 6.3 years) with knee OA. Patient body mass index (BMI) was >25 (mean body weight 85.3 ± 15.3 kg). Radiographically confirmed primary gonarthrosis stage II according to Kellgren—Lawrence was detected in 26 (87.0%) patients, stage III — in 4 (13.0%). The duration of knee OA ranged from 1 to 21 years (average 7.8 ± 6.1 years).

Arthroflex® was prescribed 1 capsule 2 times a day for 3 months. During three visits (baseline, after 1 and 3 months), the need for analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the occurrence of adverse reactions (AR) were determined. Health status and pain level were also assessed using a visual analogue scale (VAS), the severity of pain and stiffness, limited function according to the WOMAC questionnaire, fatigue/fatigue according to the FACIT scale, the Charlson comorbidity index, satisfaction of the doctor with the results of treatment using the IMOS scale, and satisfaction of the patient with using the IMPSS scale.

Results and discussion. A statistically significant decrease in the pain score according to the VAS, an improvement in health status, and the WOMAC index were found in the overwhelming number of patients, regardless of BMI. 90% of women noted decrease in fatigue/fatigue on the FACIT scale, and 93% of patients reported satisfaction with treatment, regardless of the Charlson comorbidity index. The need for NSAIDs after one month of use of the Arthroflex® compound decreased by 7%, after 3 months — by 23%. A negative feedback was found between the baseline indicator of health status and the assessment of the effectiveness of therapy. No serious ARs were identified during the study.

Conclusion. Feasibility of using the Arthroflex® compound in real clinical practice in patients with knee OA and excessive body mass has been shown.

Key words: knee osteoarthritis; osteoarthritis in overweight patients; WOMAC scale; assessment of fatigue/fatigue according to the FACIT questionnaire; the Charlson comorbidity index; healthy joints maintaining compound Artroflex®

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Kovalenko PS, Dydykina IS, Aronova ES, et al. Treatment of knee osteoarthritis in overweight women in outpatient practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):63–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-63-67

Остеоартрит (ОА) — наиболее часто встречающееся заболевание костно-мышечной системы, которое характеризуется болью, непродолжительной скованностью, нарушением функции и вовлечением всех структур, образующих сустав. ОА коленного сустава страдает 250 млн (3,8%) жителей планеты. В России, согласно официальным данным, ОА зарегистрирован приблизительно у 4 млн (2,9%) человек. Однако, по мнению экспертов, его реальная распространенность значительно выше — приблизительно 15 млн [1–3]. При поиске новых способов профилактики и подходов к лечению ОА необходимо учитывать гендерную диспропорцию в возрастной группе 60 лет и старше (в 2015 г. на 1000 мужчин приходилось 1854 женщины) и более высокую частоту развития данного заболевания у женщин [4]. ОА — возраст-зависимое заболевание, а увеличение доли пожилых и старых людей в популяции сопровождается ростом числа лиц с различной патологией, что диктует необходимость поиска безопасных способов лечения, реализации концепции активного долголетия и здоровой старости. Особое значение в этиологии и патогенезе ОА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, которые способны изменить естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе [5].

Лечение ОА направлено на уменьшение симптомов воспаления, предупреждение структурных изменений и сохранение функции пораженных суставов, улучшение качества жизни. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями назначение симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) рассматривается как базисная терапия ОА. SYSADOA — рецептурные препараты или пищевые добавки, произведенные на основе качественных фармацевтических субстанций: хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) [6, 7], основных компонентов соединительной ткани (ХС и ГС входят в состав кости, хряща, сухожилий, связок), обеспечивающих ее структурную целостность и выполнение биомеханических функций.

Комплекс для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® включает в себя ГС, стабилизированный хлоридом калия (500 мг), в сочетании с ХС (400 мг) и обладает синергидным симптом- и структурно-модифицирующим эффектом. В отличие от глюкозамина гидрохлорида (ГГХ), ГС имеет большую молекулярную массу, стабилизирован с помощью хлорида натрия или хлорида калия до кристаллического ГС, который применяется в качестве рецептурного препарата в большинстве стран мира [8, 9], в то время как производство ГГХ не требует особых усилий, поэтому эта соль наиболее часто используется в пищевых добавках [9]. Биодоступность ГС достигает 44% и обеспечивает высокую концентрацию глюкозамина в крови [8]. ГС по сравнению с ГГХ является источником не только глюкозамина, но и иона сульфата, необходимого для синтеза гликозаминогликанов и восполнения дефицита сульфата при недостаточном его поступлении с пищей [10, 11]. Практически все сульфатированные полисахариды оказывают выраженное противовоспалительное действие [12].

Цель исследования — оценка клинической эффективности и безопасности комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® при ОА коленного сустава у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела в условиях амбулаторной клинической практики.

Пациенты и методы. В открытое проспективное наблюдательное одноцентровое постмаркетинговое исследование включено 30 женщин 50–75 лет (средний возраст $62,3 \pm 6,3$ года) в постменопаузе с индексом массы тела (ИМТ) >25 (средняя масса тела $85,3 \pm 15,3$ кг) с ОА коленного сустава. Рентгенологически подтвержденный первичный гонартроз II стадии по Kellgren–Lawrence выявлен у 26 (87,0%) пациенток, III стадии — у 4 (13,0%). Длительность ОА коленного сустава варьировалась от 1 до 21 года (в среднем $7,8 \pm 6,1$ года). Исходно 18 (60%) женщин принимали нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (преимущественно мелоксикам или нимесулид) с разной частотой в стандартных суточных дозах. У 26 (86,7%) пациенток имелось 1 сопутствующее заболевание, более чем у половины — ≥ 2 .

Таблица 1. Динамика боли по ВАШ, индекса WOMAC, общего состояния здоровья, усталости/утомляемости по шкале FACIT через 1 и 3 мес терапии (n=30)

Table 1. Dynamics of pain according to VAS, WOMAC index, general health, fatigue/fatigue according to the FACIT scale after 1 and 3 months of therapy (n=30)

Показатель	Исходно	Через 1 мес	p	Через 3 мес
Боль по ВАШ (общий), баллы, М±σ	6,1±1,1	5,2±1,0	<0,05	3,7±1,2
WOMAC, баллы, М±σ:				
общий	42,4±17,3	36,7±16,2	<0,05	23,3±14,0
боль	8,5±3,3	6,9±2,8	<0,05	4,3±2,2
скованность	3,5±1,8	2,8±1,5	<0,05	2,0±1,3
физическая функция	30,5±13,2	26,9±12,8	<0,05	16,8±11,7
боль при ходьбе	6,0±1,2	5,0±1,1	<0,05	3,7±1,2
состояние здоровья	5,9±1,3	5,1±1,2	<0,05	3,8±1,0
FACIT, баллы, М±σ	35,6±8,3	—	—	41,1±5,9
FACIT <30, n (%)	7 (23,3)	—	—	1 (3,3)

Показатель	Получали НПВП (n=18)			Не получали НПВП (n=12)						
	исходно	через 1 мес	р	через 3 мес	р	через 1 мес	через 3 мес	р		
Боль по ВАШ (общий)	6,1±1,07	5,0±1,0	0,0003	3,8±0,6	0,0001	6,0±1,2	5,5±1,0	>0,05	3,6±1,8	0,001
WOMAS:										
общий	40,4±17,4	34,8±15,2	0,0004	20,7±9,5	0,0004	45,3±17,3	39,5±17,9	0,02	27,2±18,7	0,01
боль	8,8±3,5	7,0±2,7	0,0001	4,1±1,8	0,0001	8,0±3,2	6,7±3,1	0,04	4,6±2,7	0,01
скованность	3,4±2,1	2,7±1,5	0,005	1,8±0,9	0,003	3,6±1,5	3,0±1,4	0,02	2,3±1,7	0,04
физическая функция	28,2±12,9	25,1±11,7	0,001	14,5±8,2	0,002	33,8±13,4	29,6±14,5	>0,05	20,2±15,4	0,009
боль при ходьбе	6,0±1,2	4,9±0,9	0,0003	3,8±0,8	0,0001	6,0±1,2	5,1±1,3	0,02	3,7±1,7	0,001
состояние здоровья	6,3±1,4	5,2±1,2	0,0008	4,3±0,8	0,0001	5,3±1,1	4,9±1,2	>0,05	3,1±0,9	0,009

Через 1 мес применения комплекса ХС + ГС количество пациенток, нуждающихся в приеме НПВП, уменьшилось с 18 (60%) до 16 (53%), а через 3 мес — до 12 (40%). Через 3 мес лечения на значительное улучшение состояния указали 8 (27%) больных, на улучшение — 17 (57%), на отсутствие эффекта — 4 (13%), затруднилась с ответом 1 (3%)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

пациентка. Случаев ухудшения состояния не было.

Врачи также в большинстве случаев (64%) зафиксировали улучшение состояния больных, при этом в 7 (23%) наблюдениях значительное. По мнению врачей, эффект отсутствовал у 4 (13%) женщин.

При анализе связи между оценкой эффективности терапии врачом и пациентом, качеством жизни и другими исходными показателями была установлена отрицательная обратная корреляция исходных значений состояния здоровья (в баллах) с оценкой эффективности лечения по мнению врача и пациента: $r = -0,517$ ($p = 0,00339$) и $r = -0,495$ ($p = 0,00537$) соответственно.

За время наблюдения серьезных НР не выявлено. Двое больных сообщили об усилении перистальтики кишечника, не потребовавшей медицинской коррекции или отмены препарата: у одной пациентки эти явления наблюдались в первые 2 дня после начала приема комплекса, у другой — периодически в течение всего периода исследования. Еще 1 больная указала на появление сыпи на медиальной поверхности правого предплечья и плеча на 4-й день лечения. Все симптомы исчезли самостоятельно. На момент 3-го визита у 1 пациентки выявлена однократная кратковременная гиперемия и отечность век, что не потребовало медицинского вмешательства, связь с приемом комплекса ХС + ГС сомнительна.

Обсуждение. Исследование продемонстрировало эффективность и безопасность комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® у женщин в постменопаузальном периоде с ОА коленного сустава и избыточной массой тела. Установлено статистически значимое снижение уровня боли по ВАШ и боли при ходьбе, улучшение состояния здоровья и индекса WOMAC у подавляющего числа пациенток как через 1 мес, так и через 3 мес наблюдения. Эффект терапии не зависел от приема НПВП. Через 1 мес исследования отмечено уменьшение потребности в НПВП на 7%, а через 3 мес — на 23%. ИМТ не оказывал влияния на эффективность лечения. При этом статистически значимая положительная динамика скованности по WOMAC и показателей шкалы FACIT выявлена в группе пациенток с ожирением II степени. Не отмечено зависимости статистически значимого снижения динамики боли по ВАШ, параметров WOMAC боль и боли при ходьбе от исходного значения усталости/утомляемости по шкале FACIT.

К моменту завершения исследования большая часть пациенток и врачей были полностью удовлетворены результатами лечения. Исходный индекс коморбидности Charlson не влиял на степень удовлетворенности лечением и оценку его эффективности.

Таблица 3. Динамика показателей эффективности терапии в зависимости от ИМТ через 3 мес лечения (n=30), баллы (M±σ)
Table 3. Dynamics of therapy efficacy indicators depending on BMI after 3 months of therapy (n=30), points (M±σ)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	p
Боль по ВАШ (общий):			
степень 0	5,6±1,3	3,7±0,9	0,01
степень 1	6,3±1,2	4,1±1,5	0,001
степень 2	6,2±0,7	3,1±0,9	0,01
WOMAC общий:			
степень 0	35,8±11,4	20,3±11,0	0,04
степень 1	36,9±19,1	22,5±17,9	0,01
степень 2	56,2±12,7	26,2±11,2	0,01
WOMAC боль:			
степень 0	7,8±2,0	4,3±2,3	0,01
степень 1	6,9±3,3	3,8±2,4	0,01
степень 2	11,1±3,2	4,8±2,0	0,01
WOMAC скованность:			
степень 0	2,5±1,7	1,4±1,4	p>0,05
степень 1	3,5±2,1	2,4±1,5	p>0,05
степень 2	4,5±1,2	2,2±0,7	0,02
WOMAC физическая функция:			
степень 0	25,6±9,0	14,4±8,1	p>0,05
степень 1	26,5±15,1	16,1±15,4	0,009
степень 2	40,8±8,8	19,1±9,5	0,01
Боль при ходьбе:			
степень 0	5,5±1,4	3,6±1,1	0,01
степень 1	6,3±1,2	4,1±1,6	0,001
степень 2	6,1±0,9	3,3±0,8	0,01
Состояние здоровья:			
степень 0	5,5±1,4	3,9±1,1	0,02
степень 1	5,7±1,4	3,9±0,8	0,009
степень 2	6,3±0,9	3,3±0,9	0,01
FACIT:			
степень 0	36,7±8,2	40,1±5,0	p>0,05
степень 1	36,7±8,5	41,4±7,0	p>0,05
степень 2	35,5±4,8	43,0±4,4	0,01

Серьезных НР, связанных с приемом комплекса Артрофлекс®, не наблюдалось. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенной многоцентровой наблюдательной программы, которая продемонстрировала хорошее симптоматическое и структурно-модифицирующее действие изучаемой комбинации на основе ХС и ГС при ОА [13].

Заключение. Настоящее исследование и интерпретация полученных результатов имеют определенные ограничения, связанные с его открытым наблюдательным характером, отсутствием контрольной группы или группы сравнения, небольшим объемом выборки и недостаточной продолжительностью. В то же время положительные результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности применения комплекса Артрофлекс® в реальной клинической практике у пациенток с ОА коленного сустава и избыточной массой тела. Данные наблюдательных исследований показали, что применение комплекса Артрофлекс® снижает боль, улучшает функциональное состояние суставов, позволяет уменьшить потребность в НПВП, хорошо переносится и, как следствие, ассоциируется с улучшением качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Pyanykh SE. New opportunities in the treatment of osteoarthritis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;(6-8):4-7. (In Russ.)].
- Лапшина СА, Фейсханова ЛИ, Нурмиева АР, Садриев КА. Остеоартрит у пациентов с компонентами метаболического синдрома. Терапия. 2019;5(8):52-8. [Lapshina SA, Feiskhanova LI, Nurmieva AR, Sadriev KA. Osteoarthritis in patients with components of the metabolic syndrome. *Terapiya*. 2019;5(8):52-8. (In Russ.)].
- http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/
- Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30; pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
- Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
- Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
- Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, et al. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism*. 2001 Jul;50(7):767-70. doi: 10.1053/meta.2001.24201.
- Cordoba F, Nimni ME. Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Mar;11(3):228-30. doi: 10.1016/s1063-4584(02)00351-5.
- Zhang K, Liu Y, Zhao X, et al. Anti-inflammatory properties of GLPss58, a sulfated polysaccharide from *Ganoderma lucidum*. *Int J Biol Macromol*. 2018 Feb;107(Pt A):486-493. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.015
- Каратеев АЕ, Барышева ЮВ, Белоконь ЯВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(4):82-90. [Karateev AE, Barysheva YuV, Belokon YaV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):82-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.06.2021/9.07.2021/12.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Исследование спонсировалось компанией «Санфарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety problems of antirheumatic therapy» (№AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

The paper has been sponsored by SUN PHARMA company. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Кудрявцева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>

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