

Неблагоприятные события, произошедшие у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении

Дыдыкина И.С.¹, Постникова П.О.¹, Коваленко П.С.¹, Глухова С.И.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Коморбидные заболевания и другие неблагоприятные события, возникающие у больных ревматоидным артритом (РА), негативно влияют на исходы РА (рентгенологическое прогрессирование, функциональные нарушения, низкоэнергетические переломы, тромботические события и др.).

Цель исследования — изучить структуру коморбидных заболеваний и других неблагоприятных событий, произошедших за время проспективного наблюдения, их влияние на динамику функционального статуса и трудоспособности больных РА.

Материал и методы. В открытое когортное проспективное многолетнее неинтервенционное исследование включено 103 женщины с достоверным диагнозом РА (средний возраст — 63,5±8,3 года, длительность наблюдения — 8,5±1,3 года). Исходно и в динамике проведено общепринятое лабораторное и рентгенологическое обследование.

Результаты и обсуждение. Выявлено снижение индекса DAS28 и числа больных с высокой или умеренной активностью [с 82 (85%) до 67 (69%), $p=0,02$] на фоне увеличения числа пациенток с ремиссией или низкой активностью [с 15 (15%) до 30 (31%), $p=0,012$], в то же время возросло число больных с анкилозом суставов [с 25 (24%) до 41 (40%), $p=0,017$], III функциональным классом [с 3 (3%) до 15 (15%), $p=0,004$], коморбидными заболеваниями [с 81 (79%) до 94 (91%), $p=0,015$], тромботическими событиями [с 7 (7%) до 18 (17%), $p=0,027$]. У 43 (42%) больных зарегистрировано 55 низкоэнергетических переломов, у 24 (56%) из них переломы возникли впервые и у 19 (44%) — повторно.

Заключение. Как показало многолетнее проспективное наблюдение, несмотря на снижение активности РА, увеличилось число больных с анкилозом, нарушением функции суставов и коморбидными заболеваниями, в структуре которых преобладали ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Отмечена высокая частота тромботических событий, повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов. Количество нетрудоспособных пациенток возросло в 5 раз.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; многолетнее проспективное наблюдение; коморбидные заболевания; тромботические события; повторные низкоэнергетические переломы; предикторы низкоэнергетических переломов.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Постникова ПО, Коваленко ПС, Глухова СИ, Ли́ла АМ. Неблагоприятные события, произошедшие у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении. Современная ревматология. 2023;17(5):43–52. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-43-52

Adverse events that occurred in patients with rheumatoid arthritis during long-term follow-up

Dydykina I.S.¹, Postnikova P.O.¹, Kovalenko P.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Comorbid diseases and adverse events that occur in patients with rheumatoid arthritis (RA) negatively affect the outcomes of RA (radiological progression, joint function, the occurrence of low-energy fractures, thrombotic events, etc.).

Objective: to study the structure of comorbid diseases and adverse events that occurred in patients with RA over the period of long-term prospective follow-up, to study the impact of these events on the dynamics of the functional status and working capacity of patients.

Materials and methods. An open, cohort, prospective, long-term non-interventional study included 103 women with a definite diagnosis of RA (mean age 63.5±8.3 years, follow-up period 8.5±1.3 years). At baseline and in dynamics, standard laboratory and X-ray examinations were carried out.

Results and discussion. There was a decrease in the DAS28 index and the number of patients with high or moderate activity [from 82 (85%) to 67 (69%), $p=0.02$] against the background of an increase in the number of patients with remission or low activity [from 15 (15%) to 30 (31%), $p=0.012$], at the same time there was an increase in the number of patients with ankylosis of joints [from 25 (24%) to 41 (40%), $p=0.017$], functional class III [from 3 (3%) to 15 (15%), $p=0.004$], concomitant diseases [from 81 (79%) to 94 (91%), $p=0.015$], thrombotic events [from 7 (7%) to 18 (17%), $p=0.027$]. In 43 (42%) patients 55 low-energy fractures were registered, in 24 (56%) of them fractures occurred for the first time and in 19 (44%) — repeatedly.

Conclusion. As the prospective long-term follow-up shows, despite the decrease in RA activity, the number of patients with ankylosis, joint dysfunction and concomitant diseases increased. In the structure of concomitant diseases coronary heart disease and arterial hypertension dominated. A high incidence of thrombotic events, repeated and first-time low-energy fractures was noted. The number of disabled patients increased fivefold.

Keywords: rheumatoid arthritis; prospective long-term study; comorbidities; thrombotic events; repeated low-energy fractures; predictors of low-energy fractures.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Postnikova PO, Kovalenko PS, Lila AM. Adverse events that occurred in patients with rheumatoid arthritis during long-term follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):43–52. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-43-52

Для ревматоидного артрита (РА), хронического прогрессирующего аутоиммунного ревматического заболевания, характерны стойкий артрит, формирование эрозивных изменений суставов, локальная и генерализованная потеря костной ткани, системное поражение внутренних органов [1]. Хроническое аутоиммунное воспаление и длительное течение РА ассоциируются с деструкцией, деформацией, нарушением функции суставов, ухудшением качества жизни и трудоспособности пациентов. При изучении неблагоприятных событий особое внимание уделяется рентгенологическому прогрессированию РА, усугублению функциональных нарушений, возникновению низкоэнергетических переломов, тромботических событий, а также серьезных инфекций, требующих госпитализации и парентерального применения антибиотиков.

Коморбидные заболевания, тромботические события (острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, – инфаркт миокарда, венозная тромбоэмболия), низкоэнергетические переломы и серьезные инфекции при РА встречаются чаще, чем в общей популяции [2–7], оказывают негативное влияние на течение РА, увеличивают риск смерти пациентов или являются ее непосредственной причиной [8–11].

Связь между коморбидными заболеваниями, функциональными нарушениями и качеством жизни установлена в ходе наблюдения за бельгийской когортой больных РА. У пациентов с коморбидными заболеваниями индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire) был выше, а значения физического компонента здоровья по SF-36 – ниже, чем у пациентов без коморбидных заболеваний [10]. Прогрессирование функциональных нарушений и снижение качества жизни у коморбидных больных РА подтверждено в проспективных исследованиях [8, 12–14]. Показано, что низкоэнергетические переломы являются одним из наиболее распространенных коморбидных состояний при РА и обусловлены многими факторами, прежде всего возрастом [14–16]. В свою очередь, по мнению ряда исследователей, возраст на момент начала заболевания также является независимым фактором риска неблагоприятных событий [16].

В литературе представлены единичные проспективные неинтервенционные исследования, посвященные изучению частоты и факторов риска неблагоприятных событий у больных РА. В работах отечественных авторов основное внимание уделяется функциональным и рентгенологическим исходам РА. В частности опубликованы данные об отдаленных рентгенологических и функциональных исходах РА у больных в Тюменской области [17], о клинических, рентгенологических и функциональных исходах раннего РА [18]. В то же время не рассматриваются структура неблагоприятных событий и их связь с ухудшением функционального статуса. Поэтому

может представлять интерес оценка структуры неблагоприятных событий, произошедших у больных РА в процессе многолетнего проспективного наблюдения, вклада низкоэнергетических переломов в отдаленные исходы РА, такие как функциональное состояние и трудоспособность.

Цель исследования – изучить структуру неблагоприятных событий, зарегистрированных у больных РА на протяжении многолетнего проспективного наблюдения, и их влияние на динамику функционального статуса и трудоспособности.

Материал и методы. В когортное проспективное многолетнее неинтервенционное исследование включено 103 женщины, проживающие в Москве, с достоверным диагнозом РА, которые были обследованы в рамках Программы изучения вторичного остеопороза (ОП) при РА в 2011–2014 гг. Диагноз РА устанавливали в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [19].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; протоколы №32 от 06.12.2012, № 2 от 31.01.2013, №1 от 19.01.2020).

Все пациентки подписывали информированное согласие до включения в исследование и в процессе наблюдения. Больных, отказавшихся от обследования в динамике, беременных или кормящих грудью женщин в настоящую работу не включали.

Антропометрические характеристики (исходно и в динамике), данные анамнеза (возраст на момент начала РА, длительность болезни, внесуставные проявления и осложнения РА, переломы и их локализация, коморбидные заболевания, проводимое лечение базисными противовоспалительными препаратами – БПВП, – генно-инженерными биологическими препаратами – ГИБП – и глюкокортикоидами – ГК), получены из первичной медицинской документации. На всех больных заполнены опросники, оценена динамика активности РА по DAS28, функционального класса (ФК) и состояния здоровья (HAQ). Присоединение нового коморбидного заболевания или низкоэнергетического перелома с указанием локализации подтверждено медицинскими документами (амбулаторная карта, выписной эпикриз, рентгенограммы, заключения специалистов). Исследовали основные показатели общего, биохимического и иммунологического анализов крови (СРБ и ревматоидный фактор – РФ).

Всем больным проведена рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника в динамике с использованием полуколичественного метода Н.К. Genant [20]. Деформации позвонков (индекс тел позвонков $\leq 60\%$) приравнивались к переломам. Однократно исходно выполнялась рентгеновская денситометрия (аппарат Hologic Discovery, США) с определением минеральной плотности кости (МПК)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Динамика основных антропометрических, клинических и рентгенологических показателей у больных РА
Table 1. Dynamics of the main anthropometric, clinical and radiological parameters in patients with RA

Показатель	Исходно (n=103)	В конце наблюдения (n=103)	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	55,1 $\pm$ 8,7	63,5 $\pm$ 8,3	<0,001
Длительность РА, годы, $M \pm \sigma$	14,3 $\pm$ 9,5	22,8 $\pm$ 9,5	<0,001
Менопауза, n (%)	88 (85)	97 (94)	0,038
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	25,7 $\pm$ 4,5	26,9 $\pm$ 5,6	<0,001
Масса тела, n (%):			
дефицит	3 (3)	4 (4)	>0,05
норма	42 (41)	37 (36)	>0,05
избыток	40 (39)	36 (35)	>0,05
ожирение	18 (17)	26 (25)	>0,05
РФ, n (%)	75 (74)	70 (69)	>0,05
Рентгенологическая стадия n (%):			
I	3 (3)	3 (3)	>0,05
II	37 (36)	33 (32)	>0,05
III	38 (37)	26 (25)	>0,05
IV	25 (24)	41 (40)	0,017
DAS28, $M \pm \sigma$	4,25 $\pm$ 1,16	3,78 $\pm$ 1,16	0,005
DAS28, n (%):			
≤3,2	15 (15)	30 (31)	0,012
>3,2	82 (85)	67 (69)	0,020
Обострение РА, n (%):			
1–2 раза в год	44 (45)	60 (61)	0,023
до 4 раз в год	37 (38)	25 (26)	>0,05
1–2 раза в месяц	17 (17)	13 (13)	>0,05
HAQ, $M \pm \sigma$	1,17 $\pm$ 0,64	1,22 $\pm$ 0,69	>0,05
HAQ, n (%):			
0–1,0	34 (40)	38 (45)	>0,05
1,0–2,0	42 (49)	35 (41)	>0,05
2,0–3,0	9 (11)	12 (14)	>0,05
ФК, n (%):			
I	38 (38)	22 (22)	0,014
II	59 (59)	63 (63)	0,562
III	3 (3)	15 (15)	0,004

Примечание. ИМТ — индекс массы тела. Частота обострений РА в течение 12 мес до включения в исследование и в течение 12 мес до повторного обследования оценена у 98 пациенток, индекс HAQ исходно и в динамике — у 85, ФК — у 100.

в поясничном отделе позвоночника (L_{I–IV}) и шейке бедра (ШБ). Диагноз ОП устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ОП [21].

Все сведения заносились в первичную медицинскую документацию, тематические карты пациентов и единую базу данных, сформированную исследователями в 2011–2014 гг., а затем уточнялись и дополнялись в 2020–2023 гг. Вся информация находится на хранении в лаборатории эволюции ревматоидного артрита НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистический анализ проводился с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Результаты (после проверки на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка) представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для качественных

признаков использованы абсолютные и относительные величины (n, %). При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, по частотным — критерий χ^2 . Ассоциации признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Изменения основных антропометрических, клинических и рентгенологических показателей в процессе проспективного наблюдения (в среднем 8,5 $\pm$ 1,3 года) представлены в табл. 1.

За время наблюдения по мере увеличения возраста больных увеличивалось и число женщин в менопаузе, а по мере увеличения длительности болезни — число больных с IV рентгенологической стадией РА: с 25 (24%) до 41 (40%), $p = 0,017$. У большинства пациенток сохранялась позитивность по РФ. Прогрессирование изменений в суставах сопровождалось уменьшением числа больных с ФК I: с 38 (38%) до 22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика проводимой терапии
Table 2. Characteristics of the therapy performed

Показатель	Исходно (n=103)	В конце наблюдения (n=103)	p
БПВП, n (%)	84 (82)	74 (72)	0,088
ГИБП, n (%)	15 (15)	27 (26)	0,050
Прием ГК, n (%)	51 (49)	44 (43)	0,332
Прием ГК >3 мес, n (%)	67 (65)	59 (57)	0,437
Доза ГК, мг/сут, M±σ	5,71±3,26	5,51±2,81	0,755
Продолжительность терапии ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	51 [12; 120]	132 [45; 228]	<0,001
Кумулятивная доза ГК, г, M±σ	12,04±11,80	22,17±17,93	<0,001
НПВП, n (%)	89 (91)	65 (66)	<0,001

Таблица 3. Структура коморбидных заболеваний, n (%)
Table 3. Structure of comorbid diseases, n (%)

Показатель	Исходно (n=103)	В конце наблюдения (n=103)	p
Коморбидные заболевания	81 (79)	94 (91)	0,015
ГБ	61 (59)	73 (71)	>0,05
ИБС	17 (16)	32 (31)	0,011
Тромботические события	7 (7)	18 (17)	0,027
Язвенная болезнь желудка и ДПК	17 (16)	21 (20)	>0,05
Сахарный диабет	6 (6)	10 (10)	>0,05
Ожирение	18 (17)	26 (25)	>0,05
ХОБЛ	4 (4)	6 (6)	>0,05
Гипотиреоз	15 (14)	17 (16)	>0,05
Злокачественные новообразования	4 (4)	7 (7)	>0,05
Низкоэнергетические переломы	36 (35)	60 (58)	0,008
Переломы	44	99	0,00001
≥2 перелома	10 (10)	18 (17)	>0,05

Примечание. ДПК — двенадцатиперстная кишка; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

(22%), $p=0,014$ и увеличением числа пациенток с ФК III: с 3 (3%) до 15 (15%), $p=0,004$. Количество нетрудоспособных больных возросло в 5 раз. Следует отметить, что индекс DAS28 статистически значимо снизился в среднем с $4,25 \pm 1,16$ до $3,78 \pm 1,16$, $p=0,005$, число пациенток, достигших ремиссии или низкой активности РА, увеличилось с 15 (15%) до 30 (31%), $p=0,012$, а с умеренной или высокой активностью болезни уменьшилось с 82 (85%) до 67 (69%), $p=0,02$. При сравнении частоты обострений РА в течение 12 мес, предшествовавших включению в исследование (2011–2014 гг.), и в течение 12 мес, предшествовавших повторному обследованию (2020–2023 гг.), установлено, что в большинстве случаев (в 60 из 98) она уменьшилась до 1–2 раз в год. Однако индекс HAQ существенно не изменился. Возрос ИМТ, и наметилась тенденция к увеличению числа больных с ожирением.

В ходе наблюдения с 84 (82%) до 74 (72%) уменьшилось число больных, получающих БПВП. В начале и в конце

исследования наиболее часто использовался метотрексат — соответственно у 52 (62%) и 50 (68%) пациенток. Количество больных, получающих ГИБП, возросло с 15 до 26% ($p=0,05$), и практически не изменилось количество больных, регулярно принимающих низкие дозы ГК (соответственно 49 и 43%). Потребность в использовании нестероидных противовоспалительных препаратов снизилась с 91 до 66% ($p<0,001$; табл. 2).

В процессе наблюдения с 81 (79%) до 94 (91%) увеличилось число больных РА с коморбидными заболеваниями ($p=0,015$). Медиана числа коморбидных заболеваний на 1 пациентку в конце исследования составляла 3 [2; 5]. В структуре этих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 3). Отмечены рост с 17 (16%) до 32 (31%) числа больных с ИБС ($p=0,011$) и тенденция к увеличению числа больных с ГБ.

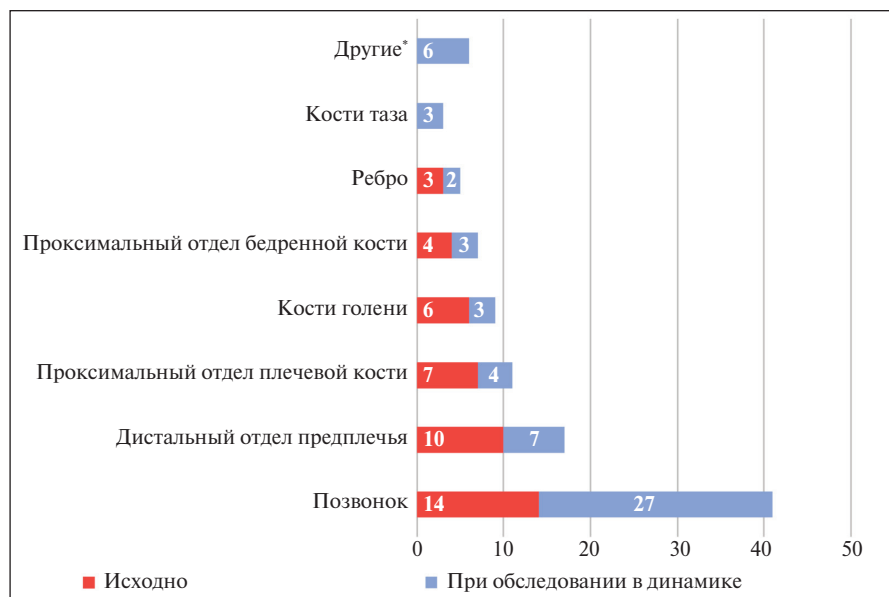


Рис. 1. Динамика числа низкоэнергетических переломов основных локализаций за период наблюдения. *Другие — локтевой отросток, нижний край суставной впадины лопатки, диафиз локтевой кости, диафиз бедренной кости

Fig. 1. Dynamics of the number of low-energy fractures at the most important sites during the observation period. *Others — olecranon, inferior border of glenoid cavity of scapula, ulna diaphysis, femur diaphysis

Количество больных с тромботическими событиями увеличилось с 7 (7%) до 18 (17%), $p=0,027$; у 2 пациенток тромботические события были повторными. Инфаркт миокарда развился у 1 (1%), ОНМК — у 5 (5%), тромбоз периферических вен — у 7 (7%) больных, в том числе тромбоз глубоких вен — у 3 и тромбоз поверхностных вен — у 4.

За период наблюдения низкоэнергетические переломы зарегистрированы у 43 (42%) больных РА: у 24 (56%) — впервые, у 19 (44%) — повторно, у 9 (21%) возникло ≥ 2 перелома. Из 55 переломов 27 (49%) были вертебральными, а 28 (51%) — периферическими. Переломы обеих локализаций имели 4 из 43 больных. Локализация переломов представлена на рис. 1.

Мы распределили пациенток в две группы. В 1-ю группу включено 43 (42%) женщины с переломами, произошедшими за период наблюдения, во 2-ю группу — 60 (58%) женщин без переломов. Результаты сравнительного анализа основных клинических, иммунологических и рентгенологических показателей в 1-й и 2-й группах представлены в табл. 4.

Пациентки 1-й и 2-й групп не различались по возрасту, ИМТ, возрасту на момент установления диагноза РА, степени активности по DAS28, значению HAQ, концентрации СРБ в сыворотке крови, уровню, частоте выявления РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У больных 1-й группы длительность РА была больше и, как следствие, чаще определялись III и IV, реже — I–II рентгенологические стадии РА. У пациенток 1-й группы в анамнезе статистически значимо чаще отмечались периферические переломы по сравнению с больными 2-й группы — в 16 (37%) и 11 (18%) случаях соответственно ($p=0,031$). Функциональное состояние больных в обеих группах было сопоставимо.

Число больных, получавших и не получавших БПВП, в двух группах существенно не различалось — соответственно 32 (38%) и 11 (55%), $p>0,05$. Длительность приема БПВП

также была сопоставима, ее медиана равнялась соответственно 84 [52; 108] и 84 [72; 108] мес ($p>0,05$). Было сопоставимо и количество больных, получавших ГИБП: в момент включения оно составляло 4 (9%) и 11 (18%), а в конце наблюдения — 8 (19%) и 19 (32%) соответственно ($p>0,05$ для обеих групп).

В 1-й группе ГК назначались статистически значимо чаще, чем во 2-й группе: исходно их принимали 29 (67%) и 22 (37%) пациентки ($p=0,002$), а при повторном обследовании — 26 (60%) и 18 (30%) соответственно ($p=0,002$). Общая продолжительность лечения и кумулятивная доза ГК в 1-й группе оказались больше, чем во 2-й группе. Не выявлено различий между группами по кумулятивной дозе и длительности приема ГК в течение наблюдения (табл. 5).

Анализ произошедших низкоэнергетических переломов с учетом МПК проведен у 87 женщин, находившихся в менопаузе на момент включения в исследование. У пациенток с переломами статистически значимо чаще определялся ОП в L1–IV или в ШБ, в то время как у женщин без новых переломов

МПК в ШБ значимо чаще соответствовала норме (табл. 6).

При корреляционном анализе обнаружена прямая связь переломов с тромботическими событиями ($r=0,211$, $p<0,05$), длительностью РА ($r=0,209$, $p<0,05$), рентгенологической стадией РА ($r=0,210$, $p<0,05$), приемом ГК ($r=0,303$, $p<0,05$), их кумулятивной дозой ($r=0,281$, $p<0,05$) и продолжительностью приема ($r=0,263$, $p<0,05$), наличием в анамнезе до включения в исследование периферических низкоэнергетических переломов ($r=0,211$, $p<0,05$) и обратная связь со значениями МПК в ШБ ($r=-0,231$, $p<0,05$).

В результате дискриминантного анализа, который проводился пошаговым методом, были выделены предикторы низкоэнергетических переломов: лечение ГК, периферические переломы в анамнезе, более низкие значения МПК ШБ. В табл. 7 представлены дискриминантные значения переменных, на основании которых предложена математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов у больных РА.

Математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов:

$$X = 1,007 \times a - 3,313 \times b + 0,611 \times c,$$

где a — прием ГК (да — 1, нет — 0); b — МПК ШБ (г/см²); c — периферические низкоэнергетические переломы в анамнезе (да — 1, нет — 0).

Значение вероятности перелома (X) сравнивается со значением дискриминантной функции, равным -1,572 (определено с помощью ROC-кривой чувствительности/специфичности для данной дискриминантной функции), ниже которого риск перелома расценивается как незначительный, выше — как высокий (рис. 2).

Для иллюстрации прогностической силы предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА, установленных при дискриминантном анализе, построена ROC-кривая со-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Клинические, иммунологические и рентгенологические показатели больных РА, имевших и не имевших переломы за период наблюдения
Table 4. Clinical, immunological and radiological parameters of RA patients with and without fractures during the observation period

Показатель в конце наблюдения	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=60)	p
Возраст, годы, М±σ	63,3±6,0	63,7±9,6	>0,05
Менопауза, n (%)	43 (100)	54 (90)	>0,05
ИМТ, кг/м ² , М±σ	26,4±5,9	27,3±5,4	>0,05
Масса тела, n (%):			
дефицит	2 (5)	2 (3)	>0,05
норма	17 (39)	20 (34)	>0,05
избыток	16 (37)	19 (32)	>0,05
ожирение	8 (19)	18 (31)	>0,05
Длительность РА, годы, М±σ	25,0±9,5	21,2±9,1	0,037
Возраст начала РА, годы, М±σ	38,4±11,2	42,6±11,9	>0,05
РФ+, n (%)	29 (67)	43 (72)	>0,05
АЦЦП+, n (%)	29 (67)	48 (80)	>0,05
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [1,8; 12,3]	2,9 [1,2; 5,4]	>0,05
DAS28, М±σ	3,76±1,17	3,80±1,19	>0,05
HAQ, М±σ	1,36±0,6	1,11±0,7	>0,05
HAQ, n (%):			
0–1,0	11 (29)	23 (49)	>0,05
1,0–2,0	20 (53)	19 (40)	>0,05
2,0–3,0	7 (18)	5 (11)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I–II	10 (23)	26 (43)	0,036
III–IV	33 (77)	34 (57)	0,036
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%):			
вертебральные	6 (14)	9 (15)	>0,05
периферические	16 (37)	11 (18)	0,032

отношения чувствительности и специфичности указанных факторов. Чувствительность и специфичность модели составили 70 и 68% соответственно. Площадь под кривой (AUC) – 0,703 (95% доверительный интервал, ДИ 0,597–0,809; $p=0,001$), что указывает на хорошую прогностическую способность модели при оценке риска развития переломов у больных РА.

Обсуждение. Длительное течение РА сопровождается развитием необратимых структурных повреждений и ограничением функции суставов различной степени выраженности, увеличением числа коморбидных заболеваний и осложнений, которые негативно влияют на качество жизни и способствуют росту инвалидизации [1], что было продемонстрировано в нашем исследовании и ряде других работ [17, 18, 22].

В исследовании С.А. Hitchon и соавт. [23] 76% пациентов с впервые установленным диагнозом РА имели как минимум одно коморбидное заболевание. По данным российских ученых, коморбидные заболевания выявлены у 72% [2] и 86,6% [24] больных РА. В финской когорте больных ранним РА за 15 лет проспективного наблюдения количество пациентов, имеющих как минимум одно коморбидное заболевание, увеличилось с 20 до 60% [25]. В нашем исследовании за 8,5 года наблюдения число больных с коморбидными заболеваниями возросло с 81 (79%) до 94 (91%), $p=0,015$. По мнению ряда авторов, коморбидность является предиктором прогресси-

рования функциональных нарушений [10, 12], снижает вероятность достижения ремиссии, ассоциируется с более выраженным болевым синдромом и худшей оценкой общего состояния здоровья [23–27]. Однако в 20-летнем проспективном наблюдении, проведенном М.С. Каретанович и соавт. [28], вклад индекса коморбидности в увеличение индекса HAQ составил не более 8%.

Лишь в ограниченном числе проспективных исследований оценивалось влияние низкоэнергетических переломов на отдаленные исходы РА (функциональные нарушения, трудоспособность, вероятность достижения ремиссии). В настоящей работе не выявлено значимых различий функционального состояния в группах пациенток с переломами и без таковых. При этом в нашем наблюдении частота переломов была выше, чем в других проспективных исследованиях [16, 29], что, по-видимому, связано с большей длительностью наблюдения, преобладаем женщин в менопаузе, применением рентгеноморфометрии при оценке переломов позвонков. Все переломы были подтверждены медицинскими документами или рентгенограммами, в то время как в других исследованиях использовался метод самоотчета пациентов. Так, по данным 5-летнего исследования М. Vis и соавт. [16], периферические переломы, как возникшие впервые, так и повторные, зарегистрированы у 16 (16%), а вертебральные – у 18 (19%) больных РА. В исследовании COBRA, продолжи-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Терапия ГК
Table 5. Glucocorticoid therapy

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=60)		p
	исходно	в конце наблюдения	исходно	в конце наблюдения	
Терапия ГК на момент обследования, n (%)	29 (67)	26 (60)	22 (37)	18 (30)	0,002* 0,002**
Длительность лечения ГК >3 мес, n (%)	35 (81)	31 (72)	32 (53)	28 (47)	0,011* 0,031**
Средняя суточная доза ГК, мг, M±σ	5,4±2,0	5,6±2,0	5,7±4,4	5,5±3,4	>0,05* >0,05**
Продолжительность терапии ГК за время наблюдения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	96 [48; 144]	96 [84; 108]	36 [12; 120]	84 [29; 108]	0,031* >0,05**
Кумулятивная доза ГК, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,5 [6,3; 21,6]	14,6 [9,5; 18,2]	5,2 [1,8; 17,5]	7,3 [1,8; 18,1]	0,031* >0,05**
Общая длительность приема ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	—	192 [120; 240]	—	108[29; 144]	<0,001**
Суммарная доза ГК за все время болезни, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	—	29,9 [14,4; 37,5]	—	11,0 [3,6; 24,0]	<0,001**

* Различия показателей при включении в исследование.

** Различия показателей при обследовании в динамике.

Таблица 6. МПК на момент включения в исследование, n (%)
Table 6. Bone mineral density (BMD) at the time of inclusion in the study, n (%)

Результаты денситометрии при включении в исследование	Женщины с РА в менопаузе		p
	с переломами за время наблюдения (n=39)	без переломов за время наблюдения (n=48)	
Поясничный отдел (L1–iv):			
ОП	13 (33)	13 (27)	>0,05
остеопения	19 (49)	21 (44)	>0,05
норма	7 (18)	14 (29)	>0,05
ШБ:			
ОП	10 (26)	7 (14)	>0,05
остеопения	23 (61)	25 (51)	>0,05
норма	5 (13)	17 (35)	0,021
L1–iv или ШБ:			
ОП	20 (51)	15 (31)	0,049
остеопения	18 (46)	24 (49)	>0,05
норма	1 (3)	10 (20)	0,011

тельность которого была больше (11 лет), включено 146 больных РА, среди которых было 32% мужчин. Авторы изучали отдаленные исходы различных схем лечения РА, в том числе переломы. Установлено, что у 15 (10%) больных возникли периферические переломы, а у 20 (21%) из 93 пациентов, которым в динамике проведена рентгеноморфометрия, — переломы позвонков [29]. В этом исследовании участвовали пациенты с ранним РА, имевшие меньшую длительность болезни и более молодой возраст по сравнению с нашими пациентками.

В настоящем наблюдении из 36 женщин с переломами в анамнезе у 19 (53%) они возникли повторно. Аналогичные данные получены Р.Н. Lin и соавт. [30]: на протяжении 3 лет повторные переломы отмечены у 62 из 122 (51%) пациентов с РА. S.F. Yu и соавт. [31] при такой же длительности наблюдения зарегистрировали повторные переломы в 40% случаев.

Терапия ГК рассматривается как фактор риска переломов, что подтверждает недавно опубликованный мета-

анализ [32]. При включении в 3-летнее проспективное исследование подавляющее большинство пациентов (88%) получали ГК. Поэтому при анализе факторов риска переломов частота использования ГК в группах с переломами и без таковых была сопоставима [30]. В нашем исследовании исходно ГК принимали 49% женщин, а в течение всего периода наблюдения — 37%. Негативное влияние ГК установлено при анализе вертебральных переломов в исследовании OSTRAL, в то время как связь между приемом ГК и периферическими переломами отсутствовала [16]. В проспективном наблюдении за японской когортой IORRA выявлено, что более высокие суточные дозы ГК ассоциируются с повышенным риском вертебральных переломов и переломов ШБ [33, 34]. По данным нашего исследования, риск переломов не зависел от средней суточной дозы ГК, которая в 85% случаев не превышала 7,5 мг/сут. Пациентов, длительно получавших высокие дозы ГК, в настоящем наблюдении не было.

Таблица 7. Дискриминантные значения предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА
Table 7. Discriminant values of predictors of low-energy fractures in patients with RA

Переменная	Нет переломов	Есть переломы	Дискриминантное значение
Лечение ГК	3,8144	4,8214	1,007
МПК в ШБ, г/см ²	57,2192	53,9065	-3,313
Периферические низкоэнергетические переломы в анамнезе	2.5071	3.1183	0,611
Constant	-21,9400	-20,3685	-1,572

Нами установлено, что наличие периферических переломов в анамнезе увеличивает риск возникновения новых переломов («эффект домино»). Материалы других проспективных исследований подтверждают это положение [30, 33–35].

Данные нашей работы согласуются с результатами исследования OSTRAL [16] и наблюдения за азиатской когортой [35], что позволяет рассматривать более низкие значения МПК в ШБ как предиктор низкоэнергетических переломов. Китайские авторы указывают, что больные РА с переломами, возникшими в процессе наблюдения, исходно имели значимо более низкие показатели МПК во всех отделах скелета, однако при проведении многофакторного регрессионного анализа снижение МПК не выделено как достоверный фактор риска новых переломов [30].

Как и в других проспективных исследованиях больных РА, в нашей работе не обнаружено влияния активности РА на риск развития впервые возникших и повторных переломов [16, 30, 35], а длительность РА не отнесена к наиболее значимым факторам риска переломов по результатам многофакторного анализа. Аналогичные данные представили Р.Н. Lin и соавт. [30], D. Kim и соавт. [35]. Наблюдения за когортой OSTRAL и IORRA также не продемонстрировали значимого влияния длительности РА на риск возникновения переломов [16, 33, 34].

Заключение. Таким образом, в когортном проспективном многолетнем неинтервенционном исследовании продолжительностью 8,5±1,3 года выявлены снижение активности РА по DAS28, уменьшение числа больных с высокой или умеренной активностью РА и увеличение числа женщин с ремиссией или низкой активностью РА, в то же время выросло число больных с признаками анкилоза, ФК III и коморбидными заболеваниями, в структуре которых преобладали ИБС и ГБ.

Частота низкоэнергетических переломов (42%) превышала частоту серьезных инфекций (8%) и тромботических событий (13%). За время наблюдения возникло 55 низкоэнергетических переломов, в том числе 27 (49%) вертебральных и 28 (51%) периферических. У 24 (56%) из 43 пациенток переломы про-

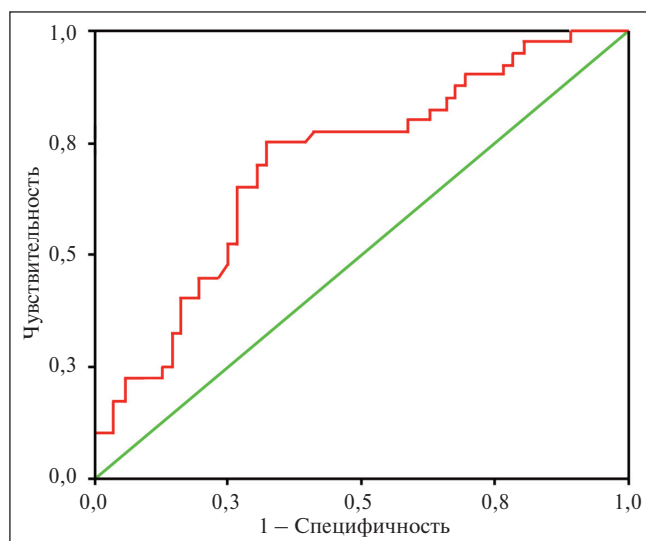


Рис 2. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА, выявленных при проведении дискриминантного анализа

изошли впервые, у 19 (44%) — повторно, у 9 (21%) было ≥2 перелома. Число нетрудоспособных больных увеличилось в 5 раз.

Установлена прямая связь возникших переломов с длительностью болезни, рентгенологической стадией РА, лечением ГК, их кумулятивной дозой и продолжительностью приема, наличием в анамнезе до включения в исследование периферических низкоэнергетических переломов и обратная связь со значениями МПК в области ШБ.

Разработана математическая модель для оценки риска развития переломов, внедрение которой может стать одним из компонентов персонализированного подхода к терапии больных РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019;91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Tерапевтический архив*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.)].
2. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при рев-

- матойдном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283-289. [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):283-289. (In Russ.)].
3. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным

- ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский Совет. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditinskiy sovet*. 2019;(9):86-91. (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при рев-

- матических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4-12.
- [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(5):4-12. (In Russ.)].
5. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):692-696.
- [Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6):692-696. (In Russ.)].
6. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3104-12. doi: 10.1002/art.22117.
7. Ketfi C, Boutigny A, Mohamedi N, et al. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2021 May;88(3):105122. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105122. Epub 2020 Dec 17.
8. Jagpal A, Navarro-Millan I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018 Apr 11;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018.
9. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
10. Michaud K, Wallenstein G, Wolfe F. Treatment and nontreatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):366-72. doi: 10.1002/acr.20405. Epub 2010 Nov 15.
11. Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Никитина ЕС. Анализ смертности по множественным причинам от ревматоидного артрита в Тульской области за 2000-2017 годы. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2018;(12):124-126.
- [Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality due to multiple causes from rheumatoid arthritis in the Tula region for 2000-2017. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2018;(12):124-126. (In Russ.)].
12. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):381-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq334. Epub 2010 Oct 29.
13. Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, et al; CATCH investigators. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1751-62. doi: 10.1093/rheumatology/kew061. Epub 2016 Jun 21.
14. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):441-9. doi: 10.1007/s10067-014-2750-8. Epub 2014 Jul 31.
15. Кожевникова ПО, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Особенности течения ревматоидного артрита у пожилых людей. Клиническая геронтология. 2020;26(11-12):46-52.
- [Kozhevnikova PO, Dydykina IS, Lila AM. Rheumatoid arthritis in the elderly: a literature review. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2020;26(11-12):46-52. (In Russ.)].
16. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTR cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2413-9. doi: 10.1007/s00198-010-1517-6. Epub 2011 Jan 13.
17. Фадиенко ГР. Оценка отдаленных исходов ревматоидного артрита при различных вариантах течения заболевания в Тюменской области. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень; 2007. 130 с.
- [Fadienko GR. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis in various variants of the course of the disease in the Tyumen region. Autoref. diss. cand. med. sci. Tyumen'; 2007. 130 p.].
18. Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы «РАДИКАЛ». Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):17-23.
- [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: Results of a 5-year follow-up within the Russian RADIKAL program. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(1):17-23. (In Russ.)].
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
20. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
21. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47.
- [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)].
22. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):441-9. doi: 10.1007/s10067-014-2750-8. Epub 2014 Jul 31.
23. Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, et al; CATCH investigators. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1751-62. doi: 10.1093/rheumatology/kew061. Epub 2016 Jun 21.
24. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149-154.
- [Nikitina NM, Afanasyev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):149-154. (In Russ.)].
25. Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):451-6. doi: 10.3109/03009742.2013.790073. Epub 2013 Jul 4.
26. Stouten V, Westhovens R, De Cock D, et al. Having a co-morbidity predicts worse outcome in early rheumatoid arthritis despite intensive treatment: a post hoc evaluation of the pragmatic randomized controlled CareRA trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3699-3708. doi: 10.1093/rheumatology/keaa841.
27. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
28. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Nilsson JE, et al. Development of functional impairment and disability in rheumatoid arthritis patients followed for 20 years: relation to disease activity, joint damage, and comorbidity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar;67(3):340-8. doi: 10.1002/acr.22458.
29. Van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):807-12. doi: 10.1136/ard.2009.108027. Epub 2009 May 17.
30. Lin PH, Yu SF, Chen JF, et al. Risk factor

analysis of fragility fractures in rheumatoid arthritis: A 3-year longitudinal, real-world, observational, cohort study. *PLoS One*. 2021 Aug 4;16(8):e0255542. doi: 10.1371/journal.pone.0255542. eCollection 2021.

31. Yu SF, Chen MH, Chen JF, et al. Establishment of a preliminary FRAX®-based intervention threshold for rheumatoid arthritis-associated fragility fracture: a 3-year longitudinal, observational, cohort study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Feb 25;13:20406223221078089. doi: 10.1177/20406223221078089. eCollection 2022.

32. Wang Y, Zhao R, Gu Z, et al. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020 Aug;31(8):1401-1409. doi: 10.1007/s00198-020-05360-w. Epub 2020 Apr 14.

33. Ishida O, Furuya T, Inoue E, et al. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2015 May;25(3):373-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1004276. Epub 2015 Mar 23.

34. Furuya T, Inoue E, Hosoi T, et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Apr;24(4):1257-65. doi: 10.1007/s00198-012-2080-0. Epub 2012 Jul 17.

35. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016 Sep;36(9):1205-14. doi: 10.1007/s00296-016-3453-z. Epub 2016 Mar 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.07.2023/07.09.2023/10.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Государственного задания по теме «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7 РК 122040400051-3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the government contract as a part of scientific topic "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Establishing and Testing a Registry of patients with Rheumatoid Arthritis resistant to disease-modifying antirheumatic drugs" №1021051503137-7 РК 122040400051-3.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
Постникова П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4600-7534>
Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>