Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней

Ли́ла А.М.^{1,2}, Гордеев А.В.¹, Олюнин Ю.А.¹, Галушко Е.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Всемирная организация здравоохранения относит к основным неинфекционным заболеваниям кардиоваскулярные, онкологические, хронические респираторные болезни, а также сахарный диабет и некоторые другие нозологии, включая психическую и скелетно-мышечную патологию. Считается, что они представляют собой главную проблему здравоохранения XXI в. При этом у одного пациента часто встречается сочетание нескольких ассоциированных с возрастом хронических заболеваний, которые развиваются одновременно или последовательно. Ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии. В отличие от определения коморбидных нарушений, которое предполагает выделение основного и сопутствующих заболеваний, концепция мультиморбидности таких градаций не предусматривает и трактует имеющиеся у пациента хронические заболевания как равнозначные.

Ключевые слова: мультиморбидность; коморбидность; смертность; ревматические заболевания; лечение.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4–9.

Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases

Lila A.M.^{1,2}, Gordeev A.V.¹, Olyunin Yu.A.¹, Galushko E.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

The World Health Organization assigns cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases, as well as diabetes mellitus and some other nosological entities, including mental and musculoskeletal disorders, to main non-communicable diseases. These are considered to be a major public health challenge of the 21st century. In this case, one patient frequently has a set of several age-related chronic diseases that develop simultaneously or sequentially. The management of these patients requires an integrated approach based on the multimorbid nature of pathology. Unlike the definition of comorbidities, which assumes to identify the underlying and related diseases, the concept of multimorbidity of such gradations fails to provide and interprets a patient's chronic diseases as equivalent.

Keywords: multimorbidity; comorbidity; mortality; rheumatic diseases; treatment.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):4–9.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9

В последние годы, по мере накопления данных, полученных в рамках национальных регистров и наблюдательных исследований, все больший интерес вызывает проблема мультиморбидности [1]. Неизбежным следствием достигнутого в развитых странах увеличения продолжительности жизни является рост числа лиц пожилого возраста, что в сочетании со снижением рождаемости приводит к старению населения, которое, в свою очередь, сопровождается повышением распространенности хронических заболеваний, характерных для пожилого возраста. В 1950 г. лишь 12% европейцев были старше 65 лет, сегодня их число достигло 19,2%, ожидается, что к 2050 г. доля таких людей в европейских странах составит 36% [2].

Старение – нормальный биологический процесс, характерный для всех организмов и сопровождающийся возрастным снижением функциональной активности клеток. Возрастные изменения иммунной системы затрагивают как врожденный, так и приобретенный иммунитет [3]. Изменения приобретенного иммунитета ведут к снижению способности к регенерации, а также к нарушениям образования, созревания и функции Т- и В-клеток. В первую очередь страдает активация Т-лимфоцитов, что вызывает нарушение дифференцировки и функции В-клеток. Наряду со снижением эффективности защитных иммунных реакций старение иммунной системы сопровождается увеличением вероятности возникновения аутоиммунных заболеваний,

ЛЕКЦИЯ

включая ревматоидный артрит (РА), поскольку характерное для пожилого возраста снижение стабильности иммунных процессов предрасполагает к нарушению толерантности [4]. Так, дефицит CD28 на CD4 Т-клетках ассоциируется с увеличением выработки провоспалительных цитокинов. Кроме того, изменения врожденного иммунитета индуцируют активацию моноцитов и макрофагов с повышением уровня фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, СРБ и других воспалительных продуктов [5]. При появлении аутореактивных Т- и В-клеток эти изменения могут способствовать развитию аутоиммунной патологии, в частности РА. В свою очередь, стойкий воспалительный процесс у больных РА может усугублять возрастные изменения иммунной системы, способствуя появлению сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Всемирная организация здравоохранения относит к основным неинфекционным заболеваниям сердечно-сосудистые, онкологические, хронические респираторные болезни, а также сахарный диабет и некоторые другие нозологии, включая психическую и скелетно-мышечную патологию [7]. Считается, что они представляют собой главную проблему здравоохранения XXI в. При этом у одного пациента часто встречается сочетание нескольких ассоциированных с возрастом хронических заболеваний, которые развиваются одновременно или последовательно и независимо друг от друга. Ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии.

В отличие от определения *коморбидных* нарушений, которое предполагает выделение основного («индексного») и связанных с ним сопутствующих заболеваний, концепция *мультиморбидности* таких градаций не предусматривает и трактует имеющиеся у пациента хронические заболевания как *равнозначные* [8]. Рабочая группа Европейской исследовательской сети общей практики *понимает под мультиморбидностью любую комбинацию хронического заболевания как минимум с одной другой болезнью (острой или хронической) или биопсихосоциальным фактором (ассоциированным или неассоциированным) или соматическим фактором риска* [9].

Распространенность мультиморбидности в общей популяции составляет около 25% и существенно варьируется в зависимости от возраста больных и методов исследования. В практике ревматологов, которым приходится курировать пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, мультиморбидность встречается значительно чаще [10]. Она выявляется примерно у 60% больных РА. Описано сочетание мультиморбидности с женским полом и низким социально-экономическим статусом, но детальное изучение причин и факторов риска мультиморбидности проводилось лишь в единичных исследованиях [11, 12]. Имеются данные о частоте мультиморбидности в основном при РА. Подобная информация при других ревматических заболеваниях (РЗ) весьма ограничена.

К числу наиболее значимых для больных РА сопутствующих нарушений относят сердечно-сосудистые заболевания, депрессию, остеопороз [13]. Наличие хронического воспаления и общих факторов риска, в том числе курения, избыточной массы тела и малоподвижного образа жизни, повышает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии при многих РЗ, включая РА, псориатический артрит и системную красную волчанку (СКВ) [14–16]. У молодых женщин с СКВ риск развития инфаркта миокарда повышен в

50 раз по сравнению с популяционным контролем [17]. Описано увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний при анкилозирующем спондилите по сравнению с популяцией [18]. Однако после поправки на использование нестероидных противовоспалительных препаратов статистическая значимость утрачивалась [19].

Контроль воспалительной активности может играть центральную роль в снижении сердечно-сосудистого риска. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), помимо уменьшения выраженности воспалительных изменений, способны также улучшать липидный профиль крови [20] и снижать риск развития сахарного диабета [21]. Эксперты EULAR, учитывая большое значение влияния сердечно-сосудистой патологии на статус пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов, подготовили рекомендации по оценке и снижению сердечно-сосудистого риска при этих нозологиях [22]. РЗ сопровождаются также повышением частоты остеопороза, которое связано с применением глюкокортикоидов, снижением двигательной активности и наличием хронического воспаления [23]. Так, у больных СКВ увеличение риска остеопороза коррелирует с проведением гормональной терапии, длительностью и тяжестью заболевания [24]. Наличие РА учитывается при определении риска переломов [25].

Смертность у больных РЗ остается высокой, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных противоревматических препаратов, хотя в общей популяции она снижается [26]. При этом наиболее значимым предиктором смертности являются сопутствующие заболевания, т. е. имеющийся у пациента мультиморбидный «букет». Анализ данных регистров больных РА показал возрастание смертности от сердечно-сосудистых, почечных и респираторных заболеваний, причем отмечавшееся при РА повышение риска смертности от респираторных заболеваний не зависело от курения [27, 28].

Зачастую больные РА не получают достаточного лечения по поводу сопутствующих заболеваний, и мультиморбидная патология может негативно влиять на активность РА [29]. При этом назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у этих больных нередко откладывается, несмотря на имеющиеся показания для их назначения [30]. Неадекватное лечение РА, в свою очередь, может способствовать прогрессированию сопутствующей патологии, тогда как активное лечение РЗ способно обеспечить ее положительную динамику [31, 32]. Следует отметить, что рекомендации по лечению до достижения цели основаны на данных, которые были получены в клинических испытаниях, включавших пациентов без существенных сопутствующих нарушений, поэтому влияние мультиморбидности не учитывалось. Это в значительной мере ограничивает возможность использования имеющихся рекомендаций в реальной клинической практике, когда врачам приходится вести пациентов с мультиморбидностью. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие оценить возможности современной противоревматической терапии у таких больных.

Увеличение числа сопутствующих заболеваний ассоциируется с повышением активности РЗ. При ведении пациентов с мультиморбидностью гораздо реже достигается рекомендованная цель лечения — ремиссия или низкая активность заболевания. Даже после поправки на такие значимые факторы, как возраст, длительность болезни, число приме-

ЛЕКЦИЯ

нявшихся БПВП, вероятность достижения ремиссии через год после назначения этих препаратов у больных с мультиморбидностью была на 28% ниже, чем у пациентов без сопутствующей патологии [33, 34]. Это снижение может быть обусловлено взаимодействием сопутствующих заболеваний, их недостаточным лечением или, наоборот, назначением большого количества препаратов.

Следует также учесть, что наличие мультиморбидности может значительно исказить результат оценки воспалительной активности. Традиционно при определении активности РЗ используется комплекс факторов: признаки, выявляемые при объективном осмотре больного и лабораторном исследовании, а также параметры, оцениваемые самим пациентом, такие как общая оценка больного (ООБ), которая используется при вычислении всех основных индексов активности. Мультиморбидность может существенно влиять на ООБ. Так, при увеличении числа сопутствующих заболеваний у больных РА отмечается почти линейное повышение значений ООБ, не связанное с активностью заболевания [35].

Мультиморбидность также оказывает не зависящее от активности болезни отрицательное влияние на оценку качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и функционального статуса. Даже у больных РА, находящихся в состоянии ремиссии, мультиморбидность отрицательно сказывается на оценке статуса [36–38]. В популяционных исследованиях показано, что отрицательное влияние мультиморбидности на результат определения функции и качества жизни наиболее значимо у пациентов с РЗ. Поэтому изучение ее влияния при РЗ представляется чрезвычайно актуальной задачей.

Общепринятых способов оценки мультиморбидности не существует, и при выборе метода исследования прежде всего следует решить вопрос, какие конкретно болезни будут оцениваться. Можно учитывать все заболевания, имеющиеся у больного, или только избранные. Если регистрируются только избранные нозологии, то необходимо уточнить критерии их отбора и перечень. Кроме того, разные болезни можно считать равноценными или ранжировать по значимости. Так, наличие катаракты или кардиоваскулярной патологии будет по-разному влиять на прогноз. Большое значение также имеет тяжесть сопутствующих заболеваний, поскольку более и менее тяжелые варианты могут в разной степени менять статус пациента.

Наиболее доступным способом оценки мультиморбидности является простой подсчет имеющихся заболеваний. Это в целом приемлемый метод, но он не позволяет дифференцировать болезни по значимости. Для преодоления данного недостатка разработано несколько индексов. Каждый из них представляет собой суммарный показатель, определяемый по результатам оценки заранее установленного круга заболеваний, которые могут ранжироваться или не ранжироваться по значимости. Существует много подобных индексов, разработанных для разных популяций больных и ориентированных на оценку разных параметров. Индексы также различаются по числу заболеваний, которые учитываются при их вычислении.

Наиболее изученными являются индексы, которые применяются длительное время. Так, очень широко используется индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI), который разрабатывался для прогнозирования

смертности на протяжении первого года наблюдения и был валидирован в когорте больных раком молочной железы [39]. CCI вычисляется по результатам оценки 19 параметров (16 заболеваний, только 3 из которых стратифицированы по тяжести). Болезни ранжированы по значимости в зависимости от степени их ассоциации со смертностью. Хотя индекс изначально предназначался для прогнозирования смертности в клинических испытаниях с участием больных раком молочной железы, он позволяет также прогнозировать такие показатели, как госпитальная смертность, длительность пребывания в стационаре, частота повторных госпитализаций, использование ресурсов здравоохранения [40].

CCI с успехом применялся для прогнозирования функционального статуса больных, однако он не валидирован для КЖСЗ. В ревматологии с помощью CCI было показано, что мультиморбидность у больных РА ассоциируется с увеличением функциональной недостаточности [41]. CCI был значимым независимым предиктором смертности в когортах больных остеоартритом (ОА) и РА [42]. Он широко применяется в клинических исследованиях, однако не учитывает такой важной для РЗ патологии, как артериальная гипертензия, остеопороз, ОА, ожирение, депрессия. Между тем эти заболевания могут существенно повлиять и на статус больного, и на результат определения уровня воспалительной активности [43].

Особый интерес для ревматологов может представлять изучение влияния мультиморбидности на функциональный статус. Функциональный индекс коморбидности (Functional Comorbidity Index, FCI) разрабатывался как инструмент для изучения такого влияния в общей популяции [44]. Для вычисления индекса оцениваются 18 видов патологических изменений, в число которых входят артрит (РА и ОА), остеопороз, депрессия, тревога, ожирение, дегенеративные изменения дисков и др. Они не ранжируются по значимости. Индекс представляет собой сумму положительных ответов по 18 пунктам, которые оцениваются в баллах от 0 до 18. FCI позволяет прогнозировать динамику общего состояния здоровья лучше, чем CCI, и может служить хорошим инструментом для прогнозирования функциональных нарушений, однако не является надежным предиктором смертности.

Кумулятивная рейтинговая шкала патологии (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) создавалась как метод количественной оценки органной патологии [45]. Индекс CIRS предназначен не для регистрации каких-то конкретных нозологий, а для определения тяжести имеющихся у пациента нарушений со стороны 14 систем органов. По каждой из этих систем изменения оцениваются в баллах от 0 до 4; индекс представляет собой сумму баллов по всем 14 системам. CIRS был значимым предиктором смертности, длительности пребывания в стационаре, повторной госпитализации и функциональной недостаточности [46, 47]. В исследовании M. Fortin и соавт. [48] у 238 взрослых пациентов с хроническими заболеваниями сопоставляли результаты оценки мультиморбидности по CCI, FCI и CIRS с показателями КЖСЗ, которые определяли по SF-36. CIRS объяснял наибольшее число вариаций параметров SF-36. Авторы считают, что в работах, в которых анализируется КЖСЗ, CIRS может быть лучшим инструментом для оценки мультиморбидности. FCI в должной мере отражает физический аспект КЖСЗ и, учитывая простоту вычисления, также может при-

ЛЕКЦИЯ

меняться в клинических исследованиях. Но поскольку FCI слабо коррелировал с параметрами SF-36, авторы не рекомендуют использовать его при изучении КЖСЗ.

В 2007 г. появился первый индекс коморбидности, разработанный для когорты больных РЗ (РА, ОА, СКВ и фибромиалгия), — индекс коморбидности ревматических заболеваний (Rheumatic Disease Comorbidity Index, RDCI) [49]. RDCI разработан на основе данных, которые были получены при самостоятельном заполнении пациентами соответствующих опросников. RDCI вычисляется по результатам оценки 11 сопутствующих нозологий, ранжированных по значимости. При сопоставлении с другими индексами было показано, что RDCI лучше прогнозировал смертность, чем CCI и FCI, но FCI лучше отражал функциональный статус больного [50].

В 2015 г. был предложен индекс мультиморбидности (Multimorbidity Index, MMI), разработанный для группы больных РА [51]. В качестве исходных компонентов он включает 40 параметров. Имеются два варианта MMI: первый основан на простом подсчете имеющихся заболеваний, второй — на ранжировании нозологий по значимости. Более высокие значения индекса ассоциируются с худшими результатами лечения РА [52]. MMI лучше соответствовал изменениям параметров EQ-5D, чем CCI [51]. Ранжированная версия MMI лучше коррелировала с КЖСЗ, чем FCI и CCI. MMI, основанный на простом счете, показал худшие результаты, но все же лучше коррелировал с КЖСЗ, чем CCI.

Не существует универсального инструмента, позволяющего корректно оценивать все интересующие исследователей параметры. Поэтому выбор индекса во многом зависит от целей конкретной работы. Так, с помощью RDCI можно удовлетворительно прогнозировать сразу несколько показателей, включая смертность, потребность в госпитализации, функциональную недостаточность и стоимость медицинского обслуживания. В то же время FCI считается лучшим предиктором функциональных нарушений. CIRS лучше прогнозирует динамику КЖСЗ. Опыт использования индексов, разработанных специально для РЗ, пока невелик, и в ревматологии зачастую применяются уже известные индексы.

Интересно, что ни один индекс не позволяет оценить влияние одного заболевания на другое. Между тем при разных нозологиях это влияние может существенно варьироваться. Так, было показано, что ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение ассоциируются с показателями активности РА в большей степени, чем другие сопутствующие заболевания [53]. На сегодняшний день использование индекса для оценки мультиморбидности не является обязательным и не предусмотрено официальными рекомендациями. Недавно эксперты EULAR сформулировали основные положения, которые следует принимать во внимание при проведении диагностики и профилактики избранных видов сопутствующей пато-

логии у пациентов с хроническими воспалительными РЗ в повседневной практике [54].

Авторы считают, что ревматологам необходимо собирать информацию об имеющейся у пациентов сопутствующей патологии и в этой работе, помимо врачей, могут участвовать также медицинские сестры и сами больные. Ревматолог должен проводить лечение коморбидных заболеваний во взаимодействии с врачами других специальностей. Эксперты обращают внимание на необходимость активного выявления сопутствующих болезней, с этой целью больной должен каждые 5 лет проходить диспансерное обследование. Они выделяют шесть классов заболеваний, на которые следует обратить внимание в первую очередь. Это кардиоваскулярные нарушения, злокачественные новообразования, инфекции, пептические язвы, остеопороз и депрессия.

Авторы указывают, что при выявлении этих заболеваний пациента необходимо тщательно обследовать и назначить адекватную терапию. Следует также обязательно документировать сведения об имевшейся в прошлом соответствующей патологии, факторах риска указанных заболеваний, результатах скрининговых исследований, проводившихся для выявления сопутствующих болезней, назначенной медикаментозной терапии и проведенной вакцинации. В то же время опубликованные недавно рекомендации EULAR по оценке статуса больных РА предусматривают более простой способ регистрации сопутствующей патологии [55]. По мнению авторов, следует документировать лишь наличие или отсутствие упомянутых выше шести доменов EULAR (кардиоваскулярные нарушения, злокачественные новообразования, инфекции, пептические язвы, остеопороз и депрессия).

В настоящее время мультиморбидность является одной из наиболее острых и наименее изученных проблем ревматологии. Ориентация современной медицины на оказание узкоспециализированной помощи, безусловно, позволяет значительно повысить эффективность лечения пациентов с единственным хроническим заболеванием. Но узкий специалист зачастую игнорирует проблемы, выходящие за рамки его компетенции. При этом деление заболеваний на основные и сопутствующие приводит к тому, что диагностика последних проводится с опозданием, их тяжесть недооценивается, а лечение оказывается не всегда адекватным. Трактовка имеющихся у пациента нескольких хронических болезней как равнозначных в рамках концепции мультиморбидности может способствовать существенному повышению качества оказания медицинской помощи благодаря своевременному выявлению и адекватному лечению развивающихся серьезных сопутствующих заболеваний. В то же время сама по себе концепция мультиморбидности также нуждается в уточнении, поскольку не любое сопутствующее заболевание можно признать равным по значимости хроническим воспалительным РЗ. И это предполагает дальнейшее изучение данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив. 2015;(5):4-9. [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(5):

4-9. (In Russ.)].
2. Manfredi G, Midao L, Paul C, et al. Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 May 30.

doi: 10.1111/ggi.13689. [Epub ahead of print]
3. Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? *Immunity*. 2006 May;24(5):495-9.
4. Boots AM, Maier AB, Stinissen P, et al. The influence of ageing on the development

ЛЕКЦИЯ

- and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Oct;9(10):604-13. doi: 10.1038/nrrheum.2013.92
5. Goronzy JJ, Weyand CM. Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity - catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(5):225-34. Epub 2003 Aug 8.
 6. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Dec;14(12):877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
 7. Dalen CI, Tubery A, Beurai-Weber M, et al. Relevance and feasibility of a systematic screening of multimorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan;86(1):49-54. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.016.
 8. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
 9. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 May;14(5):319-25. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001.
 10. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):286-92.
 11. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
 12. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*. 2008;14 Suppl 1:28-32. doi: 10.1080/13814780802436093.
 13. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
 14. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201228.
 15. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):211-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201194.
 16. Murray SG, Yazdany J, Kaiser R, et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1328-33. doi: 10.1002/acr.21691.
 17. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15.
 18. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Oct;14(5):415-21. doi: 10.1007/s11926-012-0270-6.
 19. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):203-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206147.
 20. Morris SJ, Wasko MC, Antoe JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):530-4. doi: 10.1002/acr.20393.
 21. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2525-31. doi: 10.1001/jama.2011.878
 22. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, 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*. 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
 23. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, 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: 10.1016/j.j.bone.2009.01.373.
 24. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jul;28(4):426-32. doi: 10.1097/BOR.0000000000000290
 25. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009 May;44(5):734-43. doi: 10.1016/j.bone.2009.01.373.
 26. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669.
 27. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Cause-specific mortality in male US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):36-45. doi: 10.1002/acr.22642.
 28. Sparks JA, Chang SC, Liao KP, et al. Rheumatoid arthritis and mortality among women during 36 years of prospective follow-up: results from the nurses' health study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jun;68(6):753-62. doi: 10.1002/acr.22752.
 29. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):683-8. doi: 10.1136/ard.2009.115717.
 30. Armagan B, Sari A, Erden A, et al. Starting of biological disease modifying antirheumatic drugs may be postponed in rheumatoid arthritis patients with multimorbidity: Single center real life results. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e9930. doi: 10.1097/MD.00000000000009930.
 31. Costa L, Caso F, Atteno M, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2014 Jun;33(6):833-9.
 32. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2905-12.
 33. Radner H, Yoshida K, Frits M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Nov;54(11):2076-84. doi: 10.1093/rheumatology/kev239.
 34. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):813-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448.
 35. Radner H, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Different perception of disease activity in Multimorbid rheumatoid arthritis patients [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67(Suppl 10):abstract 3258.
 36. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, et al. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: effect on health-related quality of life. *J Rheumatol*. 2004 Jan;31(1):58-65.
 37. 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.
 38. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann*

Л Е К Ц И Я

- Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):536-41. doi: 10.1136/ard.2009.118430. Epub 2009 Oct 12.
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83
40. Susser SR, McCusker J, Belzile E. Comorbidity information in older patients at an emergency visit: self-report vs. administrative data had poor agreement but similar predictive validity. *J Clin Epidemiol.* 2008 May; 61(5):511-5. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.07.009. Epub 2008 Jan 7.
41. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):536-41. doi: 10.1136/ard.2009.118430. Epub 2009 Oct 12.
42. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. A comparison of two comorbidity instruments in arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1999 Dec;52(12): 1137-42. doi:10.1016/S0895-4356(99)00124-9
43. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, 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.* 2017 Nov;76(11): 1906-1910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284. Epub 2017 Jul 21.
44. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J J Clin Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):595-602. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.10.018
45. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968 May;16(5):622-6.
46. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Feb;43(2): 130-7.
47. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Oct;56(10):1926-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x.
48. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, et al. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2005 Nov 23;3:74
49. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Oct;21(5):885-906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002
50. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 May;67(6):865-72. doi: 10.1002/acr.22456.
51. Radner H, Yoshida K, Mjaavatten MD, et al. Development of a multimorbidity index: impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):167-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.010. Epub 2015 Jun 19.
52. Radner H, Yoshida K, Frits M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Nov;54(11):2076-84. doi: 10.1093/rheumatology/kev239. Epub 2015 Jul 10.
53. Crepaldi G, Scire CA, Carrara G, et al. Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2016 Jan 12;11(1): e0146991. doi: 10.1371/journal.pone.0146991. eCollection 2016.
54. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233.
55. Radner H, Chatzidionysiou K, Nikiphorou E, et al. 2017 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Apr; 77(4):476-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212256.

Поступила 20.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.