

Предикторы повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у больных ревматоидным артритом

П.С. Коваленко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

И.С. Дыдыкина, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

П.О. Постникова, <https://orcid.org/0000-0003-4600-7534>, pko31@list.ru

С.И. Глухова, <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>, sveglukhova@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Введение. Низкоэнергетические переломы у пациентов с ревматоидным артритом (РА) происходят чаще, чем в популяции, снижают качество и продолжительность жизни пациентов. Установление предикторов переломов позволит персонализировать лечебно-профилактические мероприятия.

Цель. Изучить частоту, структуру, предикторы впервые возникших и повторных низкоэнергетических переломов, произошедших у пациентов с РА при многолетнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы. В открытое проспективное неинтервенционное исследование включено 123 женщины с РА в возрасте $63,7 \pm 8,3$ года, длительность наблюдения составила $9,4 \pm 1,8$ года. Исходно и в динамике проведено лабораторное и рентгенологическое обследование (рентгеноморфометрия позвоночника, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника (L1-4) и шейки бедра (ШБ)).

Результаты. За период наблюдения произошел 101 низкоэнергетический перелом у 63 (51%) пациентов: у 33 (52%) человек – впервые, у 25 (48%) – повторно. Два и более перелома произошли у 25 (39%) пациентов. Выявлено 32 (32%) периферических перелома, 69 (68%) – переломов позвонков. Установлена прямая связь между переломами и большей длительностью течения РА ($r = 0,231$, $p < 0,05$), с рентгенологической стадией РА исходно ($r = 0,280$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,819$, $p < 0,05$), приемом глюкокортикоидов (ГК) исходно ($r = 0,202$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,308$, $p < 0,05$), кумулятивной дозой ГК исходно ($r = 0,239$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,268$, $p < 0,05$), продолжительностью приема ГК ($r = 0,270$, $p < 0,05$), с низкоэнергетическими переломами в анамнезе ($r = 0,291$, $p < 0,05$) и обратная связь с ОП в ШБ ($r = -0,190$, $p < 0,05$).

Выводы. Установлена высокая частота повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у пациентов с РА, среди которых преобладали переломы позвонков, дистального отдела предплечья, плечевой кости и костей голени. Предикторы переломов: прием ГК, низкоэнергетические переломы в анамнезе, исходная рентгенологическая стадия РА. Разработана математическая модель оценки риска развития переломов с хорошей прогностической способностью.

Ключевые слова: проспективное многолетнее наблюдение, переломы позвонков, периферические переломы, рентгеноморфометрия, денситометрия, глюкокортикоиды

Благодарности: Исследование выполнено в рамках Государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 2022–2024 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». Государственная регистрация № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

Для цитирования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Глухова С.И. Предикторы повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов у больных ревматоидным артритом. *Медицинский совет.* 2023;17(10):136–144. <https://doi.org/10.21518/ms2023-227>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of repeated and first-time low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis

Polina S. Kovalenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Irina S. Dydykina, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Polina S. Postnikova, <https://orcid.org/0000-0003-4600-7534>, pko31@list.ru

Svetlana I. Glukhova, <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>, sveglukhova@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis (RA) occur more often than in the general population, reduce the quality and life expectancy of patients. Establishment of predictors of fractures will allow to personalize treatment and preventive measures.

Aim. To study the frequency, structure, predictors of new and repeated low-energy fractures that occurred in patients with RA during long-term prospective follow-up.

Materials and methods. 123 women with RA, aged 63.7 ± 8.3 years, were included in an open, prospective, non-interventional study, the follow-up period was 9.4 ± 1.8 years. Initially and in dynamics, laboratory and X-ray examinations were performed (X-ray morphometry of the spine, X-ray densitometry of the lumbar spine (L1-4) and femoral neck (SB)).

Results. During the follow-up period, 101 low-energy fractures occurred in 63 (51%) patients: in 33 (52%) people – for the first time, in 25 (48%) – again. Two or more fractures occurred in 25 (39%) patients. There were 32 (32%) peripheral fractures, 69 (68%) vertebral fractures. A direct relationship was established between fractures and a longer duration of RA course ($r = 0.231$, $p < 0.05$), with X-ray stage of RA at baseline ($r = 0.280$, $p < 0.05$) and over time ($r = 0.819$, $p < 0.05$), intake of glucocorticoids (GC) initially ($r = 0.202$, $p < 0.05$) and over time ($r = 0.308$, $p < 0.05$), cumulative dose of GC initially ($r = 0.239$, $p < 0.05$) and over time ($r = 0.268$, $p < 0.05$), duration of GC use ($r = 0.270$, $p < 0.05$), history of low-energy fractures ($r = 0.291$, $p < 0.05$), and feedback with OP in SB ($r = -0.190$, $p < 0.05$).

Conclusions. A high frequency of repeated and first-time low-energy fractures was established in patients with RA, among which fractures of the vertebrae, distal forearm, humerus and lower leg bones predominated. Fracture predictors: GC intake, history of low-energy fractures, baseline radiological stage of RA. A mathematical model for assessing the risk of fractures with good predictive ability has been developed.

Keywords: long-term prospective follow-up, vertebral fractures, peripheral fractures, X-ray morphometry, densitometry, glucocorticoids

Acknowledgment: The study was conducted as part of the Government Assignment for the implementation of academic studies of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2022–2024 on the topic: *Development of a Personalized Program for the Treatment of Refractory Rheumatoid Arthritis through the Study of Molecular Genetic and Molecular Biological Predictors. Creation and Testing of a Registry of Patients with Rheumatoid Arthritis Resistant to DMARD Therapy*. State registration No. 1021051503137-7 RK 122040400051-3

For citation: Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Postnikova P.O., Glukhova S.I. Predictors of repeated and first-time low-energy fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-227>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое прогрессирующее аутоиммунное ревматическое заболевание, сопровождающееся развитием эрозивного артрита, локальной и генерализованной потерей костной ткани, системным поражением внутренних органов [1]. Хроническое воспаление и длительное течение РА ассоциируется с деструкцией, деформацией и снижением функции суставов, локальным и генерализованным остеопорозом (ОП), возникновением низкоэнергетических переломов, ограничением трудоспособности пациентов [2]. Низкоэнергетические переломы и ОП рассматриваются как осложнение РА [1]. Однако в ряде исследований они изучены в структуре коморбидных заболеваний при РА и встречаются чаще, чем другие коморбидные состояния [3–5]. Низкоэнергетические переломы приводят к снижению качества жизни и являются одной из причин смерти больных РА, в связи с чем представляют особую социальную, медицинскую и экономическую значимость [6, 7]. Увеличение продолжительности жизни, доли пожилых людей, в т. ч. среди больных РА, изучение вклада возраста на течение заболевания и возникновение низкоэнергетических переломов приобретают особое значение [6, 7].

Прогрессирование локального и генерализованного ОП зависит от возраста начала РА [7–9] и, по мнению ряда авторов, этот показатель является независимым фактором, влияющим на исходы заболевания, в т. ч. возникновение низкоэнергетических переломов [2, 3, 8, 9]. Пациенты, заболевшие в молодом возрасте, чаще, чем

пожилые, получают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в адекватных дозах. При этом пожилым пациентам чаще назначают ГК, что оказывает дополнительный негативный эффект на костную ткань, увеличивает риск возникновения ОП и низкоэнергетических переломов [9, 10].

Имеются единичные проспективные исследования по изучению впервые произошедших и повторных низкоэнергетических переломов у больных РА. Они гетерогенны и имеют целый ряд ограничений: непродолжительный период наблюдения, отсутствие рентгенологической оценки деформаций и переломов позвонков исходно и в динамике и др. Преимущества и значимость проспективных многолетних наблюдений очевидны, т. к. позволяют ответить на целый ряд вопросов, которые невозможно решить в одномоментных исследованиях, в частности оценить частоту, спектр и предикторы впервые произошедших и повторных низкоэнергетических переломов у больных РА.

Цель – изучить частоту, структуру, предикторы впервые возникших и повторных низкоэнергетических переломов, произошедших у больных РА при многолетнем проспективном наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое когортное проспективное многолетнее неинтервенционное исследование включено 123 женщины, проживающие в Москве, с достоверным диагнозом «РА» в соответствии с критериями Американской

коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Collaborative Initiative) 2010 г. [11], которые были обследованы по Программе изучения вторичного остеопороза при РА в 2011–2014 гг. и включены для проспективного наблюдения.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №32 от 06.12.2012, №2 от 31.01.2013); одобрено и является фрагментом «Технологии определения предикторов неблагоприятного исхода локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом» №0397-2020-0002/AAAA-A20-120040190015-5; получило одобрение в рамках фундаментальной темы №1021051503137-7.

До включения в исследование (исходно и в динамике) все пациенты подписали информированное согласие. В исследование не включались мужчины, а также беременные или кормящие грудью женщины, пациенты, отказавшиеся от обследования в динамике.

На всех пациентов заполнены специально разработанные опросники, уточнены индекс массы тела (ИМТ), анамнестические данные (возраст при установлении диагноза, длительность РА, сопутствующие заболевания, проводимое лечение, прием ГК в анамнезе и на момент обследования в динамике, его длительность), показатель активности РА по DAS28, функциональный класс (ФК), внесуставные проявления и осложнения РА, определена оценка состояния здоровья (HAQ), количество и локализация низкоэнергетических переломов, произошедших за период проспективного наблюдения.

Лабораторное обследование включало определение основных показателей общего, биохимического и иммунологического анализов крови, таких как С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП).

Всем больным проведена в динамике рентгеноморфометрия грудного и поясничного отдела позвоночника с использованием полуколичественного метода Genant [12, 13]. Деформации позвонков со снижением высоты тел позвонков на 20% и более (индекс тел позвонков < 0,8) приравнивались к переломам. Выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с определением минеральной плотности костной ткани (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L1-4) и в шейке бедра (ШБ). Исследование осуществлялось на аппарате Hologic Discovery. Диагноз «ОП» устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ОП [13].

Статистический анализ результатов проводился с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.1 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %). После проверки на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка)

результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm CO$) или медианы и межквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$). При сравнении независимых групп по частотным признакам применяли критерий χ^2 , по количественным – критерий Манна – Уитни. Метод ранговой корреляции Спирмена (r) использовали при изучении ассоциации признаков. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения группы факторов, оказывающих влияние на развитие перелома, и для создания модели прогнозирования переломов был использован многофакторный дискриминантный анализ (пошаговым методом с исключением). Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли с помощью построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных РА составил $63,7 \pm 8,3$ года, что соответствует пожилому возрасту по классификации ВОЗ, длительность заболевания составила $9,4 \pm 1,8$ года. За период проспективного наблюдения произошел 101 низкоэнергетический перелом у 63 (51%) больных РА, в т. ч. 69 (68%) случаев были переломами позвонков и 32 (32%) – периферические переломы, у 8 (8%) человек были зарегистрированы переломы обеих локализаций. У 33 (52%) человек переломы произошли впервые, а у 25 (48%) – повторно. У 25 (39%) пациентов произошло два и более перелома. Среди 42 пациентов, которые исходно при включении в исследование имели перело-

● **Таблица 1.** Локализация и количество низкоэнергетических переломов, произошедших за период наблюдения

● **Table 1.** Localization and number of low-energy fractures that occurred during the follow-up period

Локализация	Количество переломов
Позвонки	69
Дистальный отдел предплечья	8
Проксимальный отдел плечевой кости	4
Большеберцовая/малоберцовая кости	7
Проксимальный отдел бедренной кости	2
Кости таза	3
Ребро	2
Другие*	6
ВСЕГО	101

Примечание: *локтевой отросток локтевой кости, нижний край суставной впадины лопатки, диафиз локтевой кости, диафиз бедренной кости.

мы, повторно переломы произошли у 30 человек (71%). Данные о локализации переломов, произошедших за период наблюдения, представлены в *табл. 1*.

На *рис. 1* представлены изменения числа низкоэнергетических переломов основных локализаций в динамике.

Для проведения сравнительного анализа мы распределили изучаемых пациентов с РА в две группы. В группу 1 было включено 63 (51%) женщины с переломами, произошедшими за период наблюдения, в группу 2 – 60 (49%) женщин без переломов. В *табл. 2* представлены сведения о частоте вертебральных и периферических низкоэнергетических переломов в анамнезе, произошедших до включения в наблюдательное исследование, а также о низкоэнергетических переломах той и другой локализации одновременно у пациентов групп 1 и 2. Установлено, что в анамнезе у пациентов группы 1 достоверно чаще имели место периферические низкоэнергетические переломы по сравнению с пациентами группы 2. Частота вертебральных переломов в анамнезе пациентов обеих групп была сопоставима.

Результаты сравнительного анализа основных клинических, иммунологических и рентгенологических показателей пациентов групп 1 и 2 представлены в *табл. 3*.

Пациенты групп 1 и 2 сопоставимы по возрасту, ИМТ, степени активности РА, показателю HAQ, количеству позитивных по РФ и АЦЦП. У пациентов группы 1 была большая длительность РА и, как следствие, чаще определялась III и IV рентгенологическая стадия РА, кроме того,

у них чаще в динамике отмечалась положительная ΔHAQ: 31 (62%) vs 18 (40%) ($p = 0,03$), что свидетельствует о снижении качества жизни. В группе 1 менструальный цикл был сохранен только у одной женщины, в то время как в группе 2 – у семи женщин ($p = 0,024$).

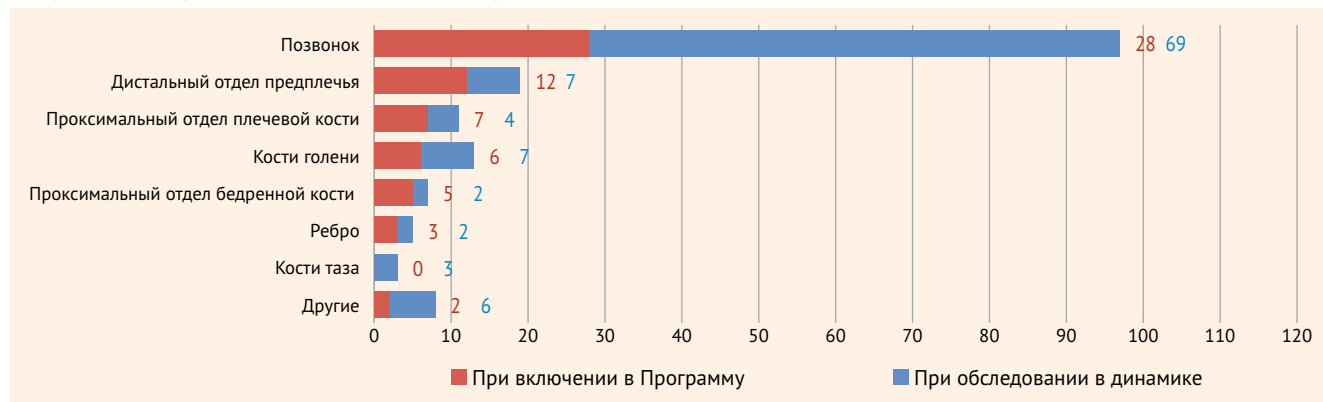
Терапию БПВП получали 85 (69%) пациентов в течение всего периода наблюдения или более половины этого периода, в то время как 38 (31%) человек терапию БПВП не получали. Число пациентов в группе 1 и в группе 2, которые получали БПВП, не различалось и составило 42 (67%) vs 43 (72%). Длительность приема БПВП в группе 1 и в группе 2 была сопоставима и составила 154 [96; 204] мес. и 120 [84; 180] мес. ($p > 0,05$) соответственно.

Количество больных, получавших ГИБП при включении в наблюдательное исследование, было меньше в группе 1, чем в группе 2, и составило 7 (11%) vs 17 (28%) человек ($p = 0,008$), при этом при обследовании в динамике было сопоставимо: 16 (25%) vs 24 (40%) человек ($p = 0,084$).

Установлено, что пациенты в группе 1 чаще принимали ГК как при включении в наблюдательное исследование – 39 (62%) vs 25 (42%) ($p = 0,02$), так и в динамике – 36 (57%) vs 16 (27%) ($p < 0,001$). В группе 1 количество пациентов, принимавших ГК более 3 мес. как исходно, так и в динамике, а также общая продолжительность приема и кумулятивная доза ГК (исходно и при динамическом обследовании) были больше, чем в группе 2. Результаты представлены в *табл. 4*.

● **Рисунок 1.** Изменение числа низкоэнергетических переломов основных локализаций в динамике

● **Figure 1.** Changes in the number of low-energy fractures of the most common localizations over time



● **Таблица 2.** Частота низкоэнергетических переломов до включения в исследование в группе пациентов с ревматоидным артритом с/без новых случаев переломов

● **Table 2.** The frequency of low-energy fractures prior to the enrolment in a group of patients with rheumatoid arthritis with/without new fractures

Переломы в анамнезе до включения в исследование и их локализация	Пациенты с переломами, произошедшими за период наблюдения Группа 1 (n = 63)	Пациенты без переломов за период наблюдения Группа 2 (n = 60)	p
Вертебральные переломы, n чел. %	6 (9%)	7 (12%)	>0,05
Периферические низкоэнергетические переломы, n чел. %	18 (29%)	2 (3%)	<0,001
Сочетание вертебрального и периферического низкоэнергетического переломов, n чел., %	6 (9%)	3 (5%)	>0,05
ВСЕГО: Вертебральные и периферические низкоэнергетические переломы, n чел., %	30 (47%)	12 (20%)	0,002

● **Таблица 3.** Клинические, иммунологические и рентгенологические показатели пациентов с ревматоидным артритом при обследовании в динамике

● **Table 3.** Changes in clinical, immunological and radiological characteristics of patients with rheumatoid arthritis during examination

Изучаемый показатель при обследовании в динамике	Пациенты с переломами, произошедшими за период наблюдения Группа 1 (n = 63)	Пациенты без переломов за период наблюдения Группа 2 (n = 60)	p
Возраст, лет, $M \pm \Delta$	64,0 $\pm$ 6,7	63,3 $\pm$ 9,7	>0,05
Менопауза, п, %	62 (98%)	53 (88%)	0,024
ИМТ, кг/м ²	26,7 $\pm$ 5,8	27,7 $\pm$ 6,3	>0,05
Дефицит массы тела, п, %	3 (5%)	3 (5%)	>0,05
Норма массы тела, п, %	22 (35%)	22 (37%)	>0,05
Избыток массы тела, п, %	24 (38%)	16 (27%)	>0,05
Ожирение, п, %	14 (22%)	19 (32%)	>0,05
Длительность РА, лет, $M \pm \Delta$	25,5 $\pm$ 9,8	21,1 $\pm$ 8,7	0,01
Возраст начала РА, лет, $M \pm \Delta$	38,6 $\pm$ 11,7	42,3 $\pm$ 12,6	> 0,05
РФ позитивные, п, %	42 (67%)	40 (67%)	>0,05
АЦЦП позитивные, п, %	44 (70%)	43 (71%)	>0,05
DAS28 (баллы), $M \pm \Delta$	3,69 $\pm$ 1,25	3,73 $\pm$ 1,18	>0,05
HAQ (баллы), $M \pm \Delta$	1,36 $\pm$ 0,63	1,17 $\pm$ 0,69	>0,05
0 $\leq$ 1,0, баллов, п, %	18 (29%)	28 (47%)	0,03
> 1,0 $\leq$ 2,0, баллов, п, %	35 (55%)	26 (43%)	>0,05
> 2,0 $\leq$ 3,0, баллов, п, %	10 (16%)	6 (10%)	>0,05
Δ HAQ	(n = 50)	(n = 45)	
<0 баллов, п, %	14 (28%)	23 (51%)	0,02
=0 баллов, п, %	5 (10%)	4 (9%)	>0,05
>0 баллов, п, %	31 (62%)	18 (40%)	0,03
от 0 до (-0,22) баллов, п, %	6 (12%)	8 (18%)	>0,05
от (-0,36) до (-0,22), п, %	3 (6%)	6 (13%)	>0,05
от (-0,8) до (-0,36), п, %	6 (12%)	10 (22%)	>0,05
$\leq$ (-0,8) баллов, п, %	4 (8%)	3 (7%)	>0,05
СРБ, мг/л M (min; max)	7,3 (0,2; 38,3)	6,5 (0,2; 88,0)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА			
I–II стадия, п, %	14 (22%)	25 (42%)	0,02
III–IV стадия, п, %	49 (78%)	35 (58%)	0,02
Данные денситометрии исходно при включении в исследование			
Остеопороз, п, %	30 (48%)	14 (23%)	0,005
Остеопения, п, %	21 (33%)	25 (42%)	>0,05
Норма, п, %	12 (19%)	21 (35%)	0,005

При включении в наблюдательное исследование у всех больных определена МПК. У 44 (36%) пациентов значения МПК соответствовали ОП (в это число включены 5 пациенток с сохраненным менструальным циклом, у которых установлено снижение МПК ниже ожидаемых

● **Таблица 4.** Терапия глюкокортикоидами у пациентов с ревматоидным артритом с низкоэнергетическими переломами, произошедшими за период наблюдения и без таковых

● **Table 4.** Glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis patients with/without low-energy fractures that occurred during the follow-up period

Изучаемый показатель	Пациенты с переломами Группа 1 (n = 63)		Пациенты без переломов Группа 2 (n = 60)		p
	Исходно	В динамике	Исходно	В динамике	
Прием ГК на момент обследования, п, %	39 (62%)	36 (57%)	25 (42%)	16 (27%)	*0,02 **<0,001
Прием ГК более 3 мес, п, %	49 (78%)	45 (71%)	33 (55%)	29 (48%)	*0,008 **0,009
Средняя суточная доза ГК, мг, M (min; max)	4,0 (0; 20)	3,1 (0; 10)	3,1 (0; 20)	1,7 (0; 15)	*0,04 **0,005
Продолжительность терапии ГК, мес, Me [25%; 75%]	-	133 [26; 228]	-	43 [0; 144]	**0,003
Кумулятивная доза ГК, (г) Me [25%; 75%]	10,1 [1,3; 19,1]	23,4 [3,6; 36,5]	1,5 [0; 12,9]	5,7 [0; 23]	*0,009 **0,003

Примечание: *сравнение показателей при включении в исследование;
** сравнение показателей при обследовании в динамике.

значений соответственно возрасту), у 46 (37%) человек – остеопении, у 33 (27%) больных – возрастной норме. Анализ произошедших низкоэнергетических переломов с учетом МПК проведен у 95 женщин с менопаузой на момент включения в наблюдательное исследование. Установлено, что нормальные значения МПК в L1-4 или ШБ были достоверно чаще у женщин с РА в менопаузе без переломов, в то время как ОП в L1-4 или ШБ был достоверно чаще у женщин с переломами, произошедшими за период наблюдения. Результаты представлены в табл. 5.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между низкоэнергетическими переломами, произошедшими за период наблюдения, и длительностью РА ($r = 0,231$, $p < 0,05$), рентгенологической стадией РА исходно ($r = 0,280$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,819$, $p < 0,05$), приемом ГК исходно ($r = 0,202$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,308$, $p < 0,05$), кумулятивной дозой ГК исходно ($r = 0,239$, $p < 0,05$) и в динамике ($r = 0,268$, $p < 0,05$), продолжительностью приема ГК ($r = 0,270$, $p < 0,05$), наличием в анамнезе до включения в исследование низкоэнергетических переломов ($r = 0,291$, $p < 0,05$) и обратная связь со значениями МПК в области шейки бедра ($r = -0,190$, $p < 0,05$).

Для дискриминантного анализа, который проводился пошаговым методом, были отобраны предполагаемые факторы со статистически значимыми или близкими к статистически значимым различиям между группами больных с переломами, произошедшими за период наблюдения, и без таковых. В результате были выделены следующие предикторы низкоэнергетических перело-

● **Таблица 5.** Частота остеопороза, остеопении, нормальных значений минеральной плотности костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в менопаузе и переломами, произошедшими за период наблюдения, и без таковых

● **Table 5.** Frequency of osteoporosis, osteopenia, normal bone mineral density scores in women with menopausal rheumatoid arthritis and with/without fractures that occurred during the follow-up period

Результаты денситометрии при включении в наблюдательное исследование	Женщины с РА в менопаузе, п, %		p
	С произошедшими переломами (n = 53)	Без переломов (n = 42)	
Поясничный отдел (L1-4)			
Остеопороз	17 (32%)	10 (24%)	>0,05
Остеопения	23 (43%)	22 (52%)	>0,05
Норма	13 (25%)	10 (24%)	>0,05
Шейка бедра (ШБ)*			
Остеопороз	11 (21%)	7 (17%)	>0,05
Остеопения	31 (61%)	21 (50%)	>0,05
Норма	9 (18%)	14 (33%)	0,082
L1-4 или ШБ			
Остеопороз	26 (49%)	12 (29%)	0,043
Остеопения	24 (45%)	22 (52%)	>0,05
Норма	3 (6%)	8 (19%)	0,043

Примечание: *у двух пациенток в группе с произошедшими переломами исходно были установлены эндопротезы тазобедренных суставов, расчет произведен в группе ШБ, n = 51 человек.

мов: прием ГК на момент повторного визита, низкоэнергетические переломы в анамнезе, рентгенологическая стадия РА исходно. В *табл. 6* представлены дискриминантные значения переменных, на основании которых предложена математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов у больных РА.

Ниже представлена математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов:

$$X = 1,233 \cdot a + 1,233 \cdot b + 0,441 \cdot c,$$

где *a* – прием ГК (да – 1, нет – 0), *b* – низкоэнергетические переломы в анамнезе (да – 1, нет – 0), *c* – рентгенологическая стадия РА исходно (1–4).

Значение вероятности перелома (*X*) сравнивается со значением дискриминантной функции, равным 2,172 (определено с помощью пошагового дискри-

● **Таблица 6.** Дискриминантные значения предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с ревматоидным артритом

● **Table 6.** Discriminant values of low-energy fracture predictors in patients with rheumatoid arthritis

Переменные	Нет переломов	Есть переломы	Дискриминантное значение
Прием ГК	1,31000	0,07662	1,233
Низкоэнергетические переломы в анамнезе	0,86988	-0,36308	1,233
Рентгенологическая стадия РА исходно	4,37500	3,93414	0,441
Constant	-7,91000	-5,73827	2,172

нантного анализа для данной прогностической модели), ниже которого риск перелома расценивается как незначительный, выше – как высокий (*рис. 2*).

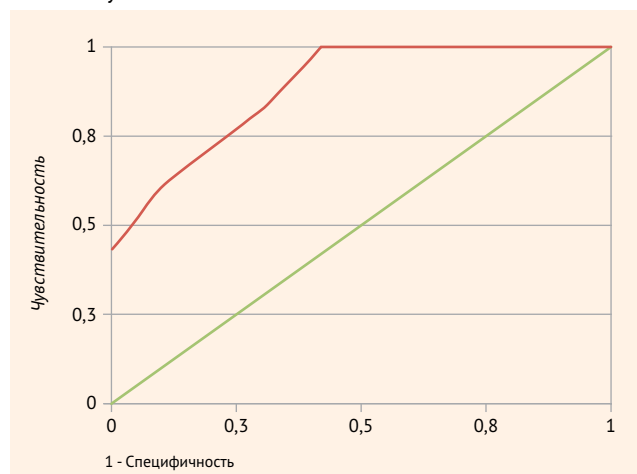
Для иллюстрации прогностической силы предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА, установленных при дискриминантном анализе, построена ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности указанных факторов. Чувствительность и специфичность модели составили 68,3% и 71,7% соответственно. Площадь под кривой (AUC) составила 0,884 (95% ДИ: 0,827–0,90, *p* = 0,001), что указывает на хорошую прогностическую способность модели при оценке риска развития переломов у больных РА.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе частота случаев переломов, произошедших в течение $9,4 \pm 1,8$ года, была выше, чем в других проспективных исследованиях [14, 15], что, скорее всего, связано с большей длительностью наблюдения за женщинами, преимущественно в менопаузе, и с использованием рентгеноморфометрии при оценке переломов позвонков. Все произошедшие за этот период переломы были подтверждены рентгенограммами или медицинскими документами, в то время как в других исследованиях использовался метод самоотчета пациентов. По данным проспективного пятилетнего исследования M. Vis et al., периферические переломы как впервые возникшие, так и повторные произошли у 16 (16%) пациентов с РА, а вертебральные – у 18 (19%) пациентов [14]. В исследование COBRA, продолжительность которого была больше, чем у нас, и составила 11 лет, было включено 146 больных РА, из которых 32% были мужчины. Авторы изучали отдаленные исходы различных схем лечения РА, в т. ч. переломы. Установлено, что у 15 (10%) человек произошли перифе-

● **Рисунок 2.** ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с ревматоидным артритом, полученных при проведении дискриминантного анализа

● **Figure 2.** ROC-curve showing the relationship between sensitivity and specificity for low-energy fracture predictors in patients with rheumatoid arthritis obtained by discriminant analysis



рические переломы, а у 20 (21%) из 93 пациентов, которым в динамике проведена рентгеноморфометрия, – переломы позвонков [15]. В исследование были включены пациенты с ранним РА (с меньшей длительностью болезни), средний возраст которых был меньше, чем в нашем исследовании.

Мы установили, что среди пациентов с переломами в анамнезе до включения в наблюдение ($n = 42$) переломы повторно произошли у 30 (71%) женщин. О большом количестве повторных переломов у больных РА сообщили P.H. Lin et al., которые наблюдали своих пациентов в течение трех лет. Повторные переломы произошли у 62 (51%) из 122 пациентов РА, в анамнезе которых уже были переломы [16]. По данным S.F. Yu et al., повторные переломы произошли у 40% больных, длительность наблюдения также составила три года [17].

В подавляющем большинстве исследований терапия ГК рассматривается как негативный фактор развития низкоэнергетических переломов, что подтверждает недавно опубликованный метаанализ [18]. При включении в трехлетнее выше процитированное проспективное исследование (P.H. Lin et al.) подавляющее большинство пациентов (88%) получали терапию ГК, поэтому при анализе факторов риска переломов этот показатель в группе с переломами и без переломов был сопоставим [16]. В нашем исследовании исходно ГК принимали 52%, а в течение всего периода наблюдения – 36% пациентов. Прием ГК увеличивал у наших больных шанс развития низкоэнергетических переломов. Негативное влияние ГК установлено при анализе вертебральных переломов в проспективном исследовании OSTRAL, в то время как между приемом ГК и периферическими переломами связь отсутствовала. Терапию ГК получали 57% больных РА при включении в это исследование [14]. В многолетнем проспективном наблюдении за японской когортой IORRA установлено, что более высокие суточные дозы ГК ассоциируются с повышенным риском развития вертебральных переломов и переломов шейки бедра [19, 20]. По данным нашего исследования, риск развития переломов не зависел от средней суточной дозы ГК, которая у 88% была менее 7,5 мг в сутки. В нашем исследовании не было пациентов, длительно получавших высокие дозы ГК.

В нашем исследовании показано, что периферические переломы в анамнезе увеличивают риск возникновения новых случаев переломов («эффект домино»). Результаты других проспективных исследований подтверждают это положение и позволяют рассматривать низкоэнергетические переломы в анамнезе как независимый фактор риска развития новых переломов [16, 19–21].

Результаты нашего исследования позволяют рассматривать более низкие значения МПК в ШБ как предиктор развития низкоэнергетических переломов. В проспективном исследовании OSTRAL показатели МПК ШБ исходно у больных с новыми случаями периферических переломов также были достоверно ниже, чем у больных без переломов. Снижение МПК ШБ определено как независимый предиктор периферических переломов [14].

По данным китайских авторов, больные РА с переломами, произошедшими за период наблюдения, исходно имели достоверно более низкие показатели МПК во всех отделах скелета. Однако при проведении многофакторного регрессионного анализа снижение МПК не было выделено как достоверный фактор риска новых переломов [16].

Обращает на себя внимание тот факт, что, по данным K. Ochi et al., только половина больных РА с низкоэнергетическими переломами имели МПК, соответствующую ОП [22]. По данным проспективного исследования корейских ученых, несмотря на то, что исходно ОП и остеопения у пациентов с переломами встречались чаще, наличие ОП не рассматривалось в качестве предиктора переломов [21]. У наших пациентов с произошедшими переломами ОП хотя бы в одном из изучаемых отделов скелета был выявлен у 49%, а остеопения – у 45% женщин, в то время как в группе без переломов – у 29 и 52% женщин соответственно.

Нам, так же как и другим исследователям, которые длительно наблюдали больных РА, не удалось установить влияние активности РА на риск развития впервые возникших и повторных переломов [14, 16, 21]. Оценка активности РА по DAS28 в двух точках (при включении и завершении исследования) не отражает динамическое изменение этого показателя и не позволяет оценить его влияние на риск переломов. Интересно, что в нашем исследовании не установлена связь между длительностью РА и произошедшими низкоэнергетическими переломами. Аналогичные результаты представили P.H. Lin et al. [16], D. Kim и et al. [21], которым также не удалось доказать, что длительность РА является независимым предиктором переломов. Наблюдение за когортой OSTRAL и IORRA [14, 19, 20, 22] также не подтвердило влияние длительности РА на риск переломов. Следует отметить, что в нашем исследовании рентгенологическая стадия РА исходно, наряду с низкоэнергетическим переломом в анамнезе и приемом ГК на момент повторного визита, рассматривается как предиктор произошедших низкоэнергетических переломов при длительном наблюдении.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного проспективного многолетнего наблюдательного неинтервенционного исследования была установлена высокая частота как впервые произошедших, так и повторных низкоэнергетических переломов у больных РА. За период наблюдения, который составил $9,4 \pm 1,8$ года, произошел 101 низкоэнергетический перелом у 63 (51%) больных РА, в т. ч. 69 (68%) случаев вертебральных и 32 (32%) – периферических переломов. У 33 (52%) человек переломы произошли впервые, у 25 (48%) – повторно. Два и более перелома произошли у 25 (39%) пациентов. В нашем исследовании частота низкоэнергетических переломов была выше, чем в других проспективных наблюдениях, что объясняется большей длительностью исследования.

Развитие низкоэнергетических переломов, произошедших за период наблюдения, было связано с большей длительностью течения РА, с более выраженными деструктивными изменениям в кистях и стопах, приемом ГК, периферическими переломами в анамнезе и ОП в области шейки бедра. При сравнении групп больных РА с переломами, произошедшими за период наблюдения, и без таковых было установлено, что пациенты с переломами значимо чаще имели менопаузу. Многофакторный дискриминантный анализ позволил выявить предикторы переломов: прием ГК, низкоэнергетический перелом в анамнезе, рентгенологическая

стадия РА. При проведении дискриминантного пошагового анализа получена математическая модель оценки риска развития переломов, чувствительность и специфичность которой составила 68,3 и 71,7% соответственно. Площадь под кривой (AUC) составила 0,884 (95% ДИ: 0,827–0,90, $p = 0,001$), что указывает на хорошую прогностическую способность модели, а ее внедрение будет способствовать персонализированному подходу к терапии больных РА.



Поступила / Received 21.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2023

Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

- Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
- Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А., Раскина Т.А., Королева М.А., Мурадянц А.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой Программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2013;(2):154–158. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/781>.
- Podvorotova M.M., Dydykina I.S., Taskina E.A., Raskina T.A., Koroleva M.A., Muradyants et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;(2):154–158. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/781>.
- Nikiphorou E., de Lusignan S., Mallen C., Roberts J., Khavandi K., Bedarida G. et al. Prognostic value of comorbidity indices and lung diseases in early rheumatoid arthritis: a UK population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1296–1305. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez409>.
- Ranganath V., Maranian P., Elashoff D., Woodworth T., Khanna D., Hahn T. et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1809–1817. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket224>.
- Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;(3):283–289. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1940>. Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Popkova T.V. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;(3):283–289. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1940>.
- Lin S., Hsieh E., Peng L., Yu C., Wang Y., Wu C. et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1263–1275. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4473-1>.
- Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2019;(3):328–332. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-328-332>.
- Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;(3):328–332. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-328-332>.
- Nakajima A., Inoue E., Shimizu Y., Kobayashi A., Shidara K., Sugimoto N. 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;34(3):441–449. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2750-8>.
- Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Особенности течения ревматоидного артрита у пожилых людей. *Клиническая геронтология*. 2020;(11–12):46–52. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202011-12046-052>.
- Kozhevnikova P.O., Dydykina I.S., Lila A.M. Rheumatoid arthritis in the elderly: a literature review. *Clinical Gerontology*. 2020;(11–12):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2499202011-12046-052>.
- Innala L., Berglin E., Möller B., Ljung L., Smedby T., Södergren A. et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R94. <https://doi.org/10.1186/ar4540>.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
- Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–1148. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>.
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопаму*. 2021;(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;(2):4–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Vis M., Haavardsholm E.A., Bøyesen P., Haugeberg G., Uhlig T., Hoff M. et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2413–2419. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1517-6>.
- van Tuyl L.H., Boers M., Lems W.F., Landewé R.B., Han H., van der Linden S. et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):807–812. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108027>.
- Lin P.H., Yu S.F., Chen J.F., Chen Y.C., Lai H.M., Chiu W.C. et al. Risk factor analysis of fragility fractures in rheumatoid arthritis: A 3-year longitudinal, real-world, observational, cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255542>.
- Yu S.F., Chen M.H., Chen J.F., Wang Y.W., Chen Y.C., Hsu C.Y. 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;13:20406223221078089. <https://doi.org/10.1177/20406223221078089>.
- Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Guo G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05360-w>.
- Ishida O., Furuya T., Inoue E., Ochi K., Ikari K., Taniguchi A. 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;25(3):373–378. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1004276>.
- Furuya T., Inoue E., Hosoi T., Taniguchi A., Momohara S., Yamanaka H. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(4):1257–1265. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2080-0>.
- Kim D., Cho S.K., Choi C.B., Jun J.B., Kim T.H., Lee H.S. et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1205–1214. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3453-z>.
- Ochi K., Furuya T., Ishibashi M., Watanabe M., Ikari K., Taniguchi A. et al. Risk factors associated with the occurrence of proximal humerus fractures in patients with rheumatoid arthritis: a custom strategy for preventing proximal humerus fractures. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):213–219. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3371-5>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – И.С. Дыдыкина**Концепция и дизайн исследования – И.С. Дыдыкина**Написание текста – П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, П.О. Постникова**Сбор и обработка материала – П.С. Коваленко, П.О. Постникова**Обзор литературы – П.О. Постникова**Перевод на английский язык – П.С. Коваленко**Анализ материала – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, П.О. Постникова**Статистическая обработка – П.С. Коваленко, П.О. Постникова, С.И. Глухова**Редактирование – И.С. Дыдыкина**Утверждение окончательного варианта статьи – И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, П.О. Постникова, С.И. Глухова***Contribution of authors:***Concept of the article – Irina S. Dydykina**Study concept and design – Irina S. Dydykina**Text development – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Polina S. Postnikova**Collection and processing of material – Polina S. Kovalenko, Polina S. Postnikova**Literature review – Polina S. Postnikova**Translation into English – Polina S. Kovalenko**Material analysis – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Polina S. Postnikova**Statistical processing – Polina S. Kovalenko, Polina S. Postnikova, Svetlana I. Glukhova**Editing – Irina S. Dydykina**Approval of the final version of the article – Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Polina S. Postnikova, Svetlana I. Glukhova***Информация об авторах:****Коваленко Полина Сергеевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru**Дыдыкина Ирина Степановна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru**Постникова Полина Олеговна**, младший научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; pko31@list.ru**Глухова Светлана Ивановна**, к.ф.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; sveglukhova@yandex.ru**Information about the authors:****Polina S. Kovalenko**, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru**Irina S. Dydykina**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru**Polina S. Postnikova**, Junior Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; pko31@list.ru**Svetlana I. Glukhova**, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher at the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; sveglukhova@yandex.ru