

УДК 616-002.77-06-085

КОНЦЕПЦИИ КОМОРБИДНОСТИ И МУЛЬТИКОМОРБИДНОСТИ В РЕВМАТОЛОГИИ. ВОЗМОЖНА ЛИ СМЕНА ПАРАДИГМ?

Е.Л. НАСОНОВ, А.В. ГОРДЕЕВ, Е.А. ГАЛУШКО

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», РАМН, г. Москва, Россия



Насонов Е.Л.

Существуют различные термины, описывающие наличие нескольких заболеваний у одного больного. В англоязычной литературе это «коморбидность», «мультикоморбидность», в русскоязычной – «сочетанная патология», «полипатия», «поликоморбидность». Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего несколькими заболеваниями, нужно учитывать их взаимное влияние, что лежит в основе клинического подхода в медицине – «лечить не болезнь, а больного». Термины «коморбидность» и «мультикоморбидность» часто, и не всегда осознанно, используются как взаимозаменяемые, что приводит к определённой путанице в терминологии. Понятия «сопутствующая патология» и «мультикоморбидность» не являются взаимоисключающими, но рассматривать их необходимо с иной точки зрения, нежели «коморбидность». В статье рассматриваются принципиальные различия и точки соприкосновения указанных концепций у больных с ревматическими заболеваниями, а также возможность и необходимость расширения клинического, следовательно, и общетерапевтического подхода в достижении максимального здоровья пациента в целом.

Ключевые слова: мультикоморбидность, коморбидность, ревматические заболевания.

Для цитирования: Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Концепции коморбидности и мультикоморбидности в ревматологии. Возможна ли смена парадигм? // Медицина (Алматы). – 2018. – №3(189). – С. 27-31

Т Ы Ж Ы Р Ы М

РЕВМАТОЛОГИЯДАҒЫ КОМОРБИДТТЕЛГЕН ЖӘНЕ МУЛЬТИКОМОРБИДТІК КОНЦЕПЦИЯЛАР. ПАРАДИГМАЛАР АУЫСУЫ ҢҚТИМАЛ МА?

Е.Л. НАСОНОВ, А.В. ГОРДЕЕВ, Е.А. ГАЛУШКО

"В.А. Насонова атындағы РФФИ" Федералды мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекемесі,
Мәскеу қ., Ресей

Бір науқастың бойында бірнеше ауру түрінің бар екендігін сипаттаушы әр түрлі терминдер бар. Ағылшын тіліндегі әдебиетте бұл «коморбидтілік», «мультикоморбидтілік», орыс тілінде – «қиыстырылған патология», «полипатия», «поликоморбидтілік». Бойында бірнеше ауруы бар науқастың жағдайын жан-жақты бағалау үшін олардың өз ара ықпалдастығын ескеру керек, бұл медицинадағы клиникалық жолдың негізін құрайды, яғни аурудың өзін емес, науқас адамды емдеу керек. «Коморбидтілік» және «мультикоморбидтілік» терминдері жиі жағдайда, кейде саналы түрде емес бір-бірін алмастырушы терминдер ретінде қолданылады, бұл терминологиядағы шатасуларға әкеп соғады. «Қиыстырылған патология» мен «мультикоморбидтілік» бірін-бірі жоққа шығаратын ұғымдар емес, бірақ оларды «коморбидтіліктен» басқа тұрғыдан қарастыру шарт. Мақалада тұтас алғанда пациенттің максималды денсаулығына қол жеткізу үшін ревматикалық аурулары бар науқастарда аталған концепциялардың принципалды айырмашылықтары мен жанасатын нүктелері және клиникалық, түптеп келгенде жалпытерапевтикалық жолының мүмкіндігі мен кеңейту қажеттілігі қарастырылады.

Негізгі сөздер: мультикоморбидтілік, коморбидтілік, ревматикалық аурулар.

S U M M A R Y

THE CONCEPT OF COMORBIDITY AND MULTIMORBIDITY IN RHEUMATOLOGY. IS IT POSSIBLE TO CHANGE PARADIGMS?

EL NASONOV, AV GORDEEV, EA GALUSCHO

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow c., Russia

There are various terms that describe the presence of several diseases in one patient. In the English-language literature it is "comorbidity", "multimorbidity", in the Russian-language - "combined pathology", "polyopathy", "polymorbidity". For a comprehensive assessment of the condition of a patient suffering from several diseases, their mutual influence must be taken into account, which underlies the clinical approach in medicine - "to treat not the disease but the patient". The terms "comorbidity" and "multimorbidity" are often, and not always realized, used interchangeably, which leads to a certain confusion in terminology. The concepts of "concomitant pathology" and "multimorbidity" are not mutually exclusive, but they need to be viewed from a different point of view than "comorbidity". The article considers the principal differences and points of contact between these concepts in patients with rheumatic diseases, as well as the possibility and necessity of expanding the clinical, and consequently, general therapeutic approach in achieving maximum health of the patient as a whole.

Keywords: multimorbidity, comorbidity, rheumatic diseases.

For reference: Nasonov EL, Gordeev AV, Galuscho EA. The concept of comorbidity and multimorbidity in rheumatology. Is it possible to change paradigms? *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):27-31 (In Russ.)

Контакты: Галушко Елена Андреевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское ш., 34А, индекс 115522. E-mail: egalushko@mail.ru

Contacts: Galushko Elena A., Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Early Arthritis V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow c., 34 A, Kashirskoye shosse, index 115522. E-mail: egalushko@mail.ru

Поступила: 22.02.2018

Такие фундаментальные достижения ревматологии в XXI веке, как методы ранней диагностики, расшифровка механизмов патогенеза ревматических заболеваний (РЗ), современные доказательные стратегии лечения конкретных болезней, в том числе с использованием высокотехнологичных методов [1, 2], внедрение их в клиническую практику, к сожалению, не всегда позволяют достичь выраженного улучшения состояния больного в целом, сохранить его функциональную активность и тем самым существенно улучшить прогноз в долгосрочной перспективе.

Воспалительные РЗ обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска развития тяжёлых коморбидных хронических состояний [3], которые влияют на течение и прогноз конкретного ревматологического заболевания, выбор тактики его лечения и на качество жизни больных [4].

В отличие от широко изученной проблемы коморбидности при РЗ, концепция мультиморбидности лишь только начинает интегрироваться в клиническую практику и в предстоящие научные исследования в области ревматологии [5]. Стала очевидной необходимость развернуть мировое ревматологическое научное сообщество от «ревматической болезни» к больному, как единому целому, поскольку уже сейчас видна тесная сопряжённость концепции мультиморбидности и собственно РЗ. Прежде всего, это касается таких составляющих обоих состояний, как: возраст дебюта, доминирование женского пола, полиорганная вовлечённость, полипрагмазия, частота и длительность госпитализаций, необходимость диспансерного наблюдения, инвалидизация, социально-экономический статус пациентов, сложность реабилитации и, конечно же, стоимость лечения.

Термин «мультиморбидность» определяется, согласно критериям ВОЗ, как состояние, включающее наличие *двух* и более *хронических* заболеваний, этио-патогенетически не связанных между собой (в среднем 5,8 заболеваний на человека) [6]. В России подобным критериям отвечают более 44% взрослого населения нашей страны, со средним количеством обращений к врачу 9,5 на 1 человека в год.

Традиционным определением коморбидности является «возникновение любого заболевания *во время* клинического течения конкретной изучаемой болезни» [7].

Концепция **коморбидности** фокусируется на изучении определённой болезни («индексная болезнь») совместно с последующим появлением дополнительных заболеваний. Эти дополнительные состояния классифицируются как имеющие *единые патогенетические механизмы* (например, сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях), либо как *осложнения* на фоне лечения основного заболевания (глюкокортикоидный остеопороз или сахарный диабет, НПВП – индуцированное поражение ЖКТ). И более того, данная концепция *не предполагает* взаимодействия между различными коморбидными состояниями у одного пациента. К примеру, оказывает ли влияние вторичный остеопороз (или его терапия) у больного с РЗ на течение анемии хронического воспаления, атеросклероза/кальцификации сосудов и наоборот? Таким образом, в основе концепции коморбидности центральное место занимает конкретная **индексная болезнь**, а заболеваниям, возникшим «рядом с ней», отводится лишь подчинённая роль [7, 8, 9].

Напротив, при изучении **мультиморбидности** не выделяют основную «индексную болезнь», а рассматривают все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента, **как равнозначные** и взаимосвязанные, вне зависимости от этио-патогенетических факторов и времени возникновения. Следовательно, в основе мультиморбидности в отличие от коморбидности лежит не заболевание, а конкретный **пациент** со множеством приобретённых хронических состояний, равнозначных между собой. Высказывается гипотеза, что именно тяжесть и продолжительность конкретных болезней, а также взаимодействие между хроническими болезнями и острыми (рецидивами) или сохраняющимися активными (например, воспаление) хроническими состояниями более значимы в увеличении риска смертельного исхода, нежели простая арифметическая сумма болезней [10,11]. Уже очевидно, что увеличение количества заболеваний, составляющих мультиморбидность, достоверно связано с ухудшением качества жизни и увеличением числа принимаемых лекарств, госпитализаций, медицинских манипуляций и др. [9]. Несмотря на каноническое определение мультиморбидности – «два и более *хронических* заболевания...» рассматривается концепция мультиморбидности и **острого заболевания/состояния**, которое может расшатать имеющееся равновесие и/или трансформироваться в хроническое с потенциальной возможностью также изменить организменное равновесие [12,13]. Это может быть особенно справедливо в отношении ревматологических заболеваний. Наглядно иллюстрируют высказанное предположение представленные ниже данные. Так, очевидное изменение структуры противовоспалительной терапии среди 15 006 больных ревматоидным артритом за десятилетний период (2000-2010 гг.) наблюдения, а именно, снижение доли пациентов, принимающих кортикостероиды с параллельным 2-кратным увеличением числа больных (38,2%), использующих генно-инженерные биологические препараты, не привели к улучшению самооценки пациентами своего качества жизни (HAQ) и выраженности болезненного (по ВАШ) дискомфорта [14]. И более того, показано, что физическое состояние (MD-HAQ) больных даже с ремиссией РА (CDAI<10) зависит от числа окружающих его заболеваний, практически линейно ухудшаясь с добавлением в «букет» мультиморбидности каждого последующего хронического состояния [8].

Лежащие в основе патологические механизмы, например, *хроническое воспаление*, окислительный стресс и различные метаболические нарушения, должны быть исследованы в отношении индукции не только возможных комбинаций/вариантов мультиморбидности, но и *собственно* ревматического заболевания. Доминирующие позиции, позволяющие формировать вокруг себя феномен мультиморбидности, занимают состояния, определяющие *организменный дисметаболизм* – хроническая болезнь почек (выведение, самодостаточный фактор риска развития и прогрессирования ССЗ, рено-кардиальный синдром), гепатопатии (организменный и лекарственный метаболизм), ожирение (инсулинорезистентность), гиперурикемия (как самодостаточный фактор риска развития кардиоваскулярной и почечной патологии) и анемия (гипоксемия).

Введено и активно применяется понятие «мультимор-

бидные соматические факторы риска”: почечная недостаточность, текущее воспаление, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анемия.

Лежащие в основе патологические механизмы также должны быть исследованы в отношении кластеризации возможных вариантов мультиморбидности. Это может привести к выявлению стратегий профилактики, включая раннее выявление вторичных заболеваний, так называемой ассоциативной (неслучайной) мультиморбидности [15]. Исследования в данной области к настоящему времени позволили выделить пока 3 очерченных кластера/ассоциации болезней, формирующих мультиморбидность, а именно, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания; проблемы, связанные с ментальным здоровьем и скелетно-мышечные расстройства. В последней группе наиболее частыми кластер-образующими состояниями являются: различные варианты артропатий, патология позвоночника, остеопороз, ожирение (через адипокины), гипертрофия предстательной железы и гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (возможно и через НПВП?).

Имеются данные, что именно ожирение объединяет два последних состояния с патологией костно-мышечной системы [16].

Другими направлениями для дальнейшего изучения данной концепции могут быть: развитие регистров пациентов и клинические исследования с включением лиц с мультиморбидностью с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций и стандартов лечения данной категории больных, представляющих стареющее население земного шара. Лечение этой категории больных *не основано* на принципах доказательной медицины, поскольку отсутствуют соответствующие РКИ и, как следствие, больные получают менее качественную терапию по сравнению с пациентами, страдающими «одной» болезнью, которая и является объектом многочисленных исследований по доказательству «эффективности и безопасности» применяемой терапии.

Однако, практически все РКИ и клиническая практика до сих пор базируются на парадигме лечения одной болезни [4,17,18]. По сути, если РЗ дебютирует во второй половине жизни, а так зачастую и бывает, то будет вынуждено искать место в “прокрустовом ложе” уже сформировавшейся к этому времени мультиморбидности где, с одной стороны, для него широкий простор среди органов и систем, возможно находящихся на грани декомпенсации, а с другой, - узость для лекарственного манёвра. В данном контексте дебют/обострение любого РЗ может рассматриваться не только как весомый компонент мультиморбидности, и как постоянно действующий катализатор (воспаление, формирование своей коморбидности, тяжелые нежелательные реакции лекарственной терапии) для других элементов, составляющих мультиморбидность, но и как *следствие* какого-либо компонента предшествующей мультиморбидности, например, ожирения, аденомы предстательной железы [17]. Хорошо известно, что избыточная масса тела или ожирение являются не только предиктором развития псориатического и ревматоидного артрита, но и определяют эффективность терапии этих истинно воспалительных артропатий [18]. В данной ситуации само РЗ является скорее коморбидным состоянием по отношению к ожирению, нежели индексной болезнью.

С другой стороны, не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию Т2Т как для организма в целом, так и для ревматологического заболевания в частности. К примеру, скрыто протекающая хроническая болезнь почек IIIа стадии (уровень креатинина в сыворотке нормальный) у 66-летней пациентки с дебютом РА никогда не позволит избавиться с помощью доказательной (РКИ) патогенетической терапии РА от анемии хронического воспаления и смешанного (в том числе стероидного и воспалительного) остеопороза, поскольку эта стадия нефропатии уже подразумевает очевидный дефицит эндогенного эритропоэтина, развития вторичного гиперпаратиреоза и вовлеченности ещё целого ряда механизмов почечной регуляции метаболизма костной ткани. В данном случае, а это и есть реальная клиническая практика, реализация стратегии «лечение до достижения цели» будет направлена исключительно на ревматоидный артрит (и его традиционную коморбидность), а не на больного в целом, поскольку даже целевые уровни успешной коррекции анемии у этой пациентки для РА и хронической нефропатии будут разными. Также очевидно, что если принять во внимание истинную (расчётную) скорость клубочковой фильтрации у этой пациентки, а не нормальный уровень креатинина сыворотки, то возникнут крайне серьёзные ограничения по использованию большинства бисфосфонатов, НПВП, синтетических базисных противоревматических препаратов и даже генно-инженерных биологических препаратов, поскольку отсутствуют РКИ, доказывающие их безопасный профиль в подобных клинических ситуациях.

Особый (прикладной) интерес может представлять изучение мультиморбидности у специфически обособленной категории больных. В ревматологии научных исследований по этому направлению очень мало, несмотря на значительное количество проведённых когортных и популяционных исследований, в том числе по изучению качества жизни при РЗ.

Таким образом, как показывает анализ научной литературы и накопленные за последние годы разработки по диагностике и лечению основных РЗ на ранних стадиях (концепции «окна возможностей» и «лечение до достижения цели»), развитие регистров, изучение проблемы коморбидности в ревматологии, более углублённое понимание патогенеза отдельных ревматологических нозологий с созданием современных классификационных и диагностических критериев, в целом, в ревматологии XXI века созданы все предпосылки для изучения различных факторов риска формирования и течения “мультиморбидной болезни” в интересах реальной ревматологической практики, так же как и для выявления клинических и лекарственных взаимодействий внутри неё, а так же определения их вклада в декомпенсацию состояния конкретного или, как может оказаться в процессе изучения, “типичного” ревматологического пациента. Уже имеются единичные доказательства того, что **наличие РЗ** в среде мультиморбидности имеет не просто прибавочный (сумационный), а дополнительный (усиливающий) эффект, в отличие от неревматологических составляющих мультиморбидность [19, 20, 21].

Изучение мультиморбидности в ревматологии с точки зрения междисциплинарного взаимодействия также позво-

лит оптимизировать расходы на ревматологическую службу в краткосрочной и долгосрочной перспективе и улучшить качество оказания медицинской помощи населению, как с позиции больного, так и с позиции государства. Разработка комплексных междисциплинарных программ с включением стандартов лечения и клинических рекомендаций для продолжения наблюдения за больными с «мультиморбидной болезнью» в системе реальной клинической практики и амбулаторной помощи позволит оптимизировать и расширить взаимодействие между специалистами ревматологами и врачами первичного звена.

Вот почему проблема мультиморбидности в целом и в ревматологической практике в частности в настоящее время рассматривается не только как нерешенная медицинская, но как социально-экономическая, которая в будущем будет

определять стратегию развития практически всех компонентов системы здравоохранения, как государственной политики в сфере народосбережения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Perruccio A.V., Power J.D., Badley E.M. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes // *Epidemiol. Community Health*. – 2007. – Vol. 61. – P. 1056-1061

2 Насонов Е.Л., Достижения ревматологии в XXI веке // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. - №52(2). – С. 133–140. <http://dx.doi.org/10.14412/rsp.20142>

3 Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. - №51(6). – С. 609–622. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>

4 Лисицина Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. - №51(2). – С. 98-103

5 Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. - №52(4). – С. 362–365

6 van den Bussche H. et al. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity-results from a claims data based observational study in Germany // *BMC Geriatr*. – 2011. – Vol. 11. – P. 54. doi: 10.1186/1471-2318-11-54

7 van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? // *Eur. J. Gen. Pract.* – 1996. – Vol. 20. – P. 65–70

8 Radner H., Yoshida K., Smolen J.S., Solomon D.H. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity // *Nat Rev Rheumatol*. – 2014. – Vol. 10(4). – P. 252-256. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212. Epub 2014 Jan 14

9 Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2004. – Vol. 59. – P. 255-263

10 Marengoni A., Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: rationale and need for investigation // *J Am Geriatr Soc*. – 2011. – Vol. 59(12). – P. 2395-2396. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x

11 Marengoni A., Rizzuto D., Wang H.X. et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population // *J Am Geriatr Soc*. – 2009. – Vol. 57(2). – P. 225-230. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x.

12 Le Reste J.V., Nabbe P., Manceau B. et al. The European General Practice Research Network Presents a Comprehensive Definition of Multimorbidity in Family Medicine and Long Term

REFERENCES

1 Perruccio AV, Power JD, Badley EM. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *Epidemiol. Community Health*. 2007;61:1056-61

2 Nasonov YeL. Achievements of rheumatology in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-practical rheumatology*. 2014;52(2):133–40 (In Russ.). Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/rsp.20142>

3 Nasonov YeL, Karateyev DYe, Chichassova NV. The recommendations of EULAR on treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general description and debatable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-practical rheumatology*. 2013;51(6):609–22 (In Russ.). Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>

4 Lissitsina TA, Veltishev DYu, Nasonov YeL. Stress factors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-practical rheumatology*. 2013;51(2):98-103 (In Russ.)

5 Gordeyev AV, Galushko YeA, Nasonov YeL. The conception of multimorbidity in rheumatic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-practical rheumatology*. 2014;52(4):362–5 (In Russ.)

6 van den Bussche H. et al. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity-results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatr*. 2011;11:54. doi: 10.1186/1471-2318-11-54

7 van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? *Eur. J. Gen. Pract.* 1996;20:65–70

8 Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(4):252-6. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.212. Epub 2014 Jan 14.

9 Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-63

10 Marengoni A, Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: rationale and need for investigation. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2395-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x

11 Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX. et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):225-30. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x.

12 Le Reste JV, 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,

Care, Following a Systematic Review of Relevant Literature // *J Am Med Dir Assoc.* – 2013. – Vol. 14(5). – P. 319-325. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001. Epub 2013 Feb 12.

13 Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. – 2009. – №1. – С. 11-17

14 Lee Y, Wolfe F, Michaud K. Patterns of Pain Medication Use Among Rheumatoid Arthritis Patients From 2000–201 // *Arthritis & Rheumatism.* – 2011. – Vol. 63(10). – P. 159-160

15 Prados-Torres A. Multimorbidity patterns: a systematic review // *J Clin Epidemiol.* – 2014. – Vol. 67(3). – P. 254-266. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.

16 Parsons J.K. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging biological paradigms and future directions // *J Urol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 27-31

17 Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine // *Evid Based Med.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 165-166. doi: 10.1136/ebm1154.

18 Smolen J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76(6). – P. 960-977. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>

19 Lu B., Hiraki L.T., Sparks J.A. et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1914–1922

20 Sandberg M.E.C. et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 2029–2033. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205094

21 Loza E., Jover J.A. et al. Multimorbidity: Prevalence, Effect on Quality of Life and Daily Functioning, and Variation of This Effect When one Condition Is a Rheumatic Disease // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 38. – P. 312-319

Following a Systematic Review of Relevant Literature. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(5):319-25. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001. Epub 2013 Feb 12.

13 Galushko YeA, Bolshakova TYu, Vinogradova IB, et al. A structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to the data of epidemiological studies (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-practical rheumatology.* – 2009. – №1. – С. 11-17

14 Lee Y, Wolfe F, Michaud K. Patterns of Pain Medication Use Among Rheumatoid Arthritis Patients From 2000–201. *Arthritis & Rheumatism.* 2011;63(10):159-60

15 Prados-Torres A. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):254-66. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.

16 Parsons JK. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging biological paradigms and future directions. *J Urol.* 2009;182:27-31

17 Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med.* 2010;15(6):165-6. doi: 10.1136/ebm1154.

18 Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(6):960-77. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>

19 Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1914–22

20 Sandberg MEC, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2029–33. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205094

21 Loza E, Jover JA, et al. Multimorbidity: Prevalence, Effect on Quality of Life and Daily Functioning, and Variation of This Effect When one Condition Is a Rheumatic Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:312-9