

# Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом

Абрамкин А.А.<sup>1</sup>, Лисицына Т.А.<sup>1</sup>, Вельтищев Д.Ю.<sup>2</sup>,  
Серавина О.Ф.<sup>2</sup>, Ковалевская О.Б.<sup>2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; <sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; \*107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; \*119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; \*3, Poteshnaya St., Build. 10, Moscow 107076; \*8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Антон Анатольевич Абрамкин; 79096237832@ya.ru

**Contact:** Anton Abramkin; 79096237832@ya.ru

Поступила 20.11.17

Психические расстройства (ПР) тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) существенно ухудшают течение и эффективность терапии ревматоидного артрита (РА). Влияние психофармакотерапии (ПФТ) ПР на эффективность стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) практически не изучено.

**Цель исследования** – изучить влияние адекватной ПФТ РТДС на эффективность БПВП и ГИБП у больных РА.

**Материал и методы.** В исследование включено 128 пациентов с достоверным РА, согласно критериям ACR 1987 г. (13% мужчин и 87% женщин). Средний возраст пациентов – 47,4±0,9 года, медиана длительности РА – 96 [48; 228] мес. Среднее значение DAS28 – 5,34±0,17. БПВП получали 75,1% больных. ПР диагностированы по МКБ-10 с использованием полуструктурированного интервью и госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Динамика структуры и выраженности РТДС оценивалась с применением шкалы тревоги Гамильтона и шкалы депрессии Монтгомери–Асберг. Для диагностики КН использованы клинико-психологические методики. РТДС при включении в исследование выявлены у 123 (96,1%) пациентов: у 41 (32,1%) – большая депрессия, у 53 (41,4%) – малая депрессия, у 29 (22,6%) – тревожные расстройства. КН диагностированы у 88 (68,7%). ПФТ была предложена всем пациентам с ПР, согласившимся на лечение 52, отказался – 71. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – БПВП (n=39), 2-я – БПВП+ПФТ (n=43), 3-я – БПВП+ГИБП (n=32), 4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9). Динамику ПР и исходы РА оценивали через год у 112 из 123 (91,0%) пациентов, через 5 лет – у 83 (67,5%). Эффективность терапии РА оценивали по динамике индексов DAS28 и SDAI.

**Результаты и обсуждение.** Больные, прошедшие полноценный курс ПФТ и принимавшие БПВП, через год в 2 раза чаще достигали удовлетворительного эффекта [соответственно 58,1 и 32,3%, относительный риск (ОР) = 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2–1,39; p=0,024] и в 3 раза реже не отвечали на терапию (соответственно 21,0 и 58,1%; ОР=2,41; 95% ДИ 0,87–6,71; p=0,001) по критериям EULAR, чем пациенты, отказавшиеся от ПФТ. Пациенты с ПР, получавшие БПВП+ПФТ в течение года, достоверно реже не отвечали на терапию, чем те, кто получал БПВП и ГИБП без ПФТ (соответственно 21 и 44,8%; ОР=0,6; 95% ДИ 0,21–1,7; p=0,029). После 5 лет наблюдения у пациентов с ПР, получавших только БПВП, вероятность отсутствия ответа на терапию РА была в 3,6 раза выше, чем у тех, кому проводилась ПФТ (66,7 и 10,4% соответственно; ОР=3,58; 95% ДИ 0,82–15,5; p<0,001). На фоне лечения БПВП+ГИБП хорошие и удовлетворительные результаты по DAS28 среди больных, адекватно пролечивших ПР, наблюдались в 1,3 раза чаще (соответственно 100 и 76,2%; p=0,14), чем среди отказавшихся от ПФТ, однако данные различия были статистически не значимы в связи с малочисленностью группы БПВП+ГИБП+ПФТ. После 5 лет наблюдения в группе БПВП+ПФТ ремиссия по DAS28 наблюдалась чаще, чем у тех, кто получал БПВП без ПФТ (34,5 и 8,3% соответственно; ОР=1,79; 95% ДИ 0,34–9,24; p=0,024). Среди получавших БПВП+ГИБП+ПФТ ремиссия по DAS28 отмечалась несколько чаще, чем при назначении БПВП+ГИБП (соответственно 33,3% против 19,0%; ОР=1,64; 95% ДИ 0,28–9,57; p=0,34), но эти различия не достоверны. Ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 г. достигли только пациенты, получавшие БПВП+ПФТ (6,9% – через год и 13,8% – через 5 лет).

Таким образом, адекватное лечение ПР у больных РА приводит к значимому повышению эффективности противоревматической терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; психические расстройства; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; эффективность терапии; ремиссия; психофармакотерапия; приверженность лечению.

**Для ссылки:** Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):173–183.

## THE IMPACT OF ADEQUATE PSYCHOPHARMACOTHERAPY ON THE EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abramkin A.A.<sup>1</sup>, Lisitsyna T.A.<sup>1</sup>, Veltishchev D.Yu.<sup>2</sup>, Seravina O.F.<sup>2</sup>, Kovalevskaya O.B.<sup>2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

Mental disorders (MDs) of the anxiety-depressive spectrum (ADS) and cognitive impairment (CI) substantially deteriorate the course and efficiency of therapy for rheumatoid arthritis (RA). There have been practically no studies on the impact of psychopharmacotherapy (PPT) for MDs on the efficacy of standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs).

**Objective:** to investigate the impact of adequate PPT for MDs of ADS on the efficacy of DMARDs and BAs in patients with RA.

**Subjects and methods.** The investigation included 128 patients (13% men and 87% women) with documented RA in accordance with the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. The patients' mean age was 47.4±0.9 years; the median duration of RA was 96 [48; 228] months. DAS28 averaged 5.34±0.17. 75.1% of the patients received

DMARDs. The diagnosis of MDs was based on the ICD-10 codes, by applying a semi-structured interview and the Hospital Anxiety and Depression Scale. Changes in the pattern and severity of ADS were evaluated using the Hamilton Anxiety Scale and the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale. Clinical and psychological procedures were used to diagnose CI. At baseline, ADS was detected in 123 (96.1%) patients: major depression in 41 (32.1%), minor depression in 53 (41.4%), and anxiety disorders in 29 (22.6%). CI was diagnosed in 88 (68.7%). PPT was offered to all the patients with MDs; 52 agreed to treatment and 71 refused. The following therapeutic groups were identified according to the performed therapy: 1) DMARDs (n = 39); 2) DMARDs + PPT (n = 43); 3) DMARDs + BAs (n = 32); 4) DMARDs + BAs + PPT (n = 9). The dynamics of MDs and the outcomes of RA were estimated in 112 (91.0%) and in 83 (67.5%) of the 123 patients at one- and five-year follow-ups, respectively. The efficiency of RA therapy was evaluated from the changes in DAS28 and SDAI.

**Results and discussion.** One year later, the patients who had received the complete cycle of PPT and took DMARDs achieved a satisfactory effect twice more frequently (58.1 and 32.3%, respectively; relative risk (RR) = 0.53; 95% confidence interval (CI), 0.2–1.39; p = 0.024) and did not respond to therapy 3 times less often (21.0 and 58.1%, respectively; RR = 2.41; 95% CI, 0.87–6.71; p = 0.001) according to the EULAR criteria than those who had refused PPT. The patients with MDs who received DMARDs + PPT during one year were unresponsive to therapy significantly less frequently than those who received DMARDs and BAs without PPT (21 and 44.8%, respectively; RR = 0.6; 95% CI, 0.21–1.7; p = 0.029). After 5 years of follow-up, the probability of no response to RA therapy in MD patients who received only DMARDs was 3.6 times higher than in those who had PPT (66.7% and 10.4%, respectively; RR = 3.58; 95% CI 0.82–15.5; p < 0.001). The patients adequately treated with DMARDs and BAs for MDs according to the DAS28 showed 1.3-fold more frequently good and satisfactory results (100 and 76.2%, respectively; p = 0.14) than those who refused PPT, but these differences were not statistically significant because the DMARD+BA+PPT group was small. Five-year follow-up indicated that DAS28 remission was more common in the patients receiving DMARDs and PPT than in those who had DMARDs and no PPT (34.5 and 8.3%, respectively; RR = 1.79; 95% CI, 0.34–9.24; p = 0.024). DAS28 remission was somewhat more frequently observed among the patients receiving DMARDs, BAs, and PPT than among those taking DMARDs and BAs (33.3 and 19.0%, respectively; RR = 1.64; 95% CI, 0.28–9.57; p = 0.34), but these differences were insignificant. Remissions according to the 2011 ACR/EULAR criteria were achieved by only the patients having DMARDs and PPT (6.9% and 13.8% after 1 and 5 years, respectively).

**Conclusion.** Adequate treatment of MDs in RA patients results in a significant increase in the efficiency of antirheumatic therapy.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; mental disorders; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents; remission; efficiency of therapy; psychopharmacotherapy; therapy adherence.

**For reference:** Abramkin AA., Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. The impact of adequate psychopharmacotherapy on the efficiency of treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):173-183 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-173-183

Несмотря на совершенствование методов терапии ревматоидного артрита (РА), ее эффективность по-прежнему далека от 100%. Согласно данным Британского регистра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии, в среднем 50% пациентов прекращают лечение первым ГИБП в течение 5 лет после его назначения из-за недостаточной эффективности или неблагоприятных реакций [1]. Ремиссии через 6 мес от начала терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), достигают лишь 1,6–2,6% больных РА и 7,2–16% пациентов в группах, получающих помимо БПВП тофацитиниб [2]. По данным РКИ C-EARLY [3], после 10–13 мес приема метотрексата (МТ) ремиссия по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) была достигнута у 15%, а в группе получающих наряду с МТ цертолизумаба пэгол – у 29% больных РА. Известно, что 30–40% пациентов с РА, у которых отмечена неэффективность МТ, не отвечают на ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [4]. Повышение эффективности терапии РА является важной социально и экономически значимой задачей. Ведется активный поиск предикторов плохого ответа на терапию. К их числу относят женский пол, пожилой возраст, избыточную массу тела, курение, ряд молекулярных биомаркеров, антитела к применяемому ГИБП и некоторые другие [4]. Интересно, что сопутствующие РА расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) в последние годы также рассматривают в качестве предикторов недостаточного ответа на терапию БПВП и ГИБП [5–7]. Как отмечено в систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. [8], и предшествующая, и персистирующая депрессия снижает эффективность терапии РА, частоту ремиссий на фоне терапии как БПВП, так и ГИБП, а также приверженность больных лечению. РТДС и КН могут рассматриваться в качестве

значимой причины недостаточной эффективности терапии РА в связи с их высокой встречаемостью. По последним данным, РТДС выявляют у 13–92%, КН – у 30–71% больных РА [9–12].

Можно предположить, что лечение психических расстройств (ПР) у больных РА окажет благоприятное воздействие на эффективность терапии БПВП и ГИБП. Между тем ни в одной из доступных нам работ исследователи не ставили себе задачу провести полноценный курс лечения ПР и оценить влияние их регресса на эффективность терапии РА. Подавляющее большинство исследований, включенных в метаанализ 2017 г. К.М. Fiest и соавт. [13], представляют собой РКИ, основной целью которых является сравнение одного антидепрессанта с другим или с плацебо по эффективности в отношении депрессии и отдельных характеристик РА. Более того, в некоторых работах оценивалось лишь влияние антидепрессантов на боль, без скринингового обследования на наличие депрессии. Для большинства работ характерна небольшая численность когорты испытуемых, а длительность исследований не превышает 24 нед. Тем не менее в этих публикациях показано, что психофармакотерапия (ПФТ) эффективно снижает выраженность депрессии у больных РА. К.М. Fiest и соавт. [13], так же как и другие ученые, продемонстрировавшие в своих работах негативное влияние РТДС на активность и исходы РА [7, 14], указывают на необходимость проведения исследований для уточнения степени влияния адекватной ПФТ РТДС на эффективность терапии РА по примеру работ, с успехом выполненных на группе больных сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС) и депрессией [15].

**Целью** настоящей работы было изучение ближайших (через год) и отдаленных (через 5 лет) результатов терапии РА БПВП в сочетании с ГИБП или без них у больных с ПР, прошедших или не прошедших адекватный курс ПФТ со снижением выраженности депрессии и тревоги по шкалам на 50% и более.

## Материал и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [16], диагнозом РА, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, из них 111 женщин (86,7%) и 17 мужчин (13,3%), подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Средний возраст больных составил  $47,4 \pm 0,9$  года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 и SDAI [17]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА по DAS28 была умеренная ( $n=56$ ; 43,7%) или высокая ( $n=48$ ; 37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило  $5,34 \pm 0,17$ . Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил  $1,42 \pm 0,07$  [18]. Общая оценка состояния здоровья больным (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале –  $52,8 \pm 1,94$  мм. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были 79% больных ( $n=101$ ). Среднее значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену составило  $28,0 \pm 1,68$  мм/ч, медиана уровня С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия), –  $14,4$  [5,7; 30,1] мг/л.

На момент включения в исследование 75,1% больных получали БПВП, в том числе: МТ – 43,9%, лефлуномид (ЛЕФ) – 21,1%, МТ+ЛЕФ – 2,4%, сульфасалазин – 4,9%, хлорбутин – 2,4% больных. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь получали 62,6% больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 9 [5; 10] мг/сут, медиана длительности приема – 36 [6; 72] мес, медиана суммарной дозы – 8 [1,75; 22] г. ГИБП были назначены 41 пациенту (32%): ритуксимаб – 16 (12,5%), инфликсимаб – 10 (7,8%), тоцилизумаб – 8 (6,2%), абатацепт – 3 (2,3%), адалимумаб – 2 (1,6%), этанерцепт – 2 (1,6%). Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 6 лет. Эффективность терапии РА оценивали по динамике индексов DAS28 и SDAI, достижение ремиссии – по DAS28 [19] и по критериям ACR/EULAR 2011 г. (SDAI <3,3) [20].

Все пациенты, включенные в исследование, обследованы психологом и психиатром. Контрольное обследование проводилось в момент включения, а затем повторно через 1 год и 5 лет. В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ была индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводили при помощи скрининговых и диагностических шкал – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [21], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [22], шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS)

[23] и проективных тестов (проективная психопатологическая методика «Пиктограммы») [24, 25] в соответствии с классификационными критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью [26]. Для диагностики и определения выраженности КН использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [27–29].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, умеренные и выраженные КН – у 88 (68,7%), шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,2%) больных было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство, у 41 (32,0%) – дистимия (хроническая умеренно выраженная депрессия), у 19 (14,8%) – расстройство адаптации, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство (ГТР), у одной пациентки (0,8%) диагностировано биполярное аффективное расстройство. По классификации ПР DSM-IV [30] у 41 больного (32,1%) ПР относилось к группе больших депрессивных расстройств (депрессивный эпизод умеренный и выраженный), у 53 (41,4%) – к малым депрессивным расстройствам (легкий депрессивный эпизод, дистимия), у 29 (22,6%) – к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами). Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, амитриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Согласились на ПФТ 52 из 123 пациентов; 71 больной не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. Пациенты с ПР были распределены на четыре группы. Больные в 1-й группе ( $n=39$ ) получали БПВП, во 2-й ( $n=43$ ) – БПВП+ПФТ, в 3-й ( $n=32$ ) – БПВП+ГИБП, в 4-й ( $n=9$ ) – БПВП+ГИБП+ПФТ. При включении в исследование в 1-й группе было достоверно больше мужчин, чем во 2-й ( $p=0,03$ ). Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, длительности РА, рентгенологической стадии РА, серопозитивности по РФ/АЦЦП, индексу HAQ, числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, индексу Ричи [17]. Индекс DAS28 был значимо выше в 4-й группе при сравнении с 1-й. Наиболее высокие значения DAS28, СОЭ, уровня СРБ, а также функционального класса (ФК) при включении в исследование были в 3-й и 4-й группах, т. е. у тех пациентов, которым в последующем были назначены ГИБП. ГК внутрь в малых дозах значимо чаще, чем в 1-й и 2-й группах, получали пациенты 4-й группы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и БПВП получали практически все пациенты (табл. 1).

Средняя выраженность депрессии, согласно шкале MADRS, при включении в исследование была значимо выше в 4-й группе по сравнению с 1-й; тревога, согласно шкале HAM-A, была более значительной во 2-й и 4-й

Таблица 1 Общая характеристика больных РА с ПР при включении в исследование

Показатели	БВП (n=39)	БВП+ПФТ (n=43)	БВП+ГИБП (n=32)	БВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	p
	1	2	3	4	
Пол, М/Ж, n (%)	8/31 (21/79)	2/41 (5/95)	3/29 (9/91)	0/9 (0/100)	p <sub>1-2</sub> =0,030
Возраст, годы, M±m	50,2±1,23	45,3±2,37	45,4±2,40	43,9±2,94	н/д
Длительность РА, мес, M±m	143,5±16,1	125,6±24,6	139,8±20,6	184,8±30,9	н/д
ЧПС, M±m	8,19±0,82	7,04±1,18	9,41±1,23	10,0±1,09	н/д
ЧБС, M±m	11,9±0,91	12,0±1,24	14,0±1,36	13,0±1,65	н/д
Индекс Ричи, M±m	13,1±0,96	16,0±1,58	12,9±1,21	15,1±2,35	н/д
Индекс DAS28, M±m	4,95±0,24	5,37±0,35	5,65±0,30	6,74±0,65	p <sub>1-4</sub> =0,009
Индекс SDAI, M±m	31,2±2	32,2±3,3	37,1±2,9	38,6±2,7	н/д
Рентгенологическая стадия III–IV, n (%)	25 (64,1)	23 (53,5)	19 (59,4)	6 (66,7)	н/д
Функциональный класс, n (%):					
I	11 (28,2)	18 (41,9)	6 (18,7)	2 (22,2)	p <sub>2-3</sub> =0,029
II	17 (43,6)	16 (37,2)	22 (68,7)	3 (33,3)	p <sub>2-3</sub> =0,006
III	10 (25,6)	9 (20,9)	4 (12,5)	4 (44,4)	p <sub>1-3</sub> =0,029
IV	1 (2,6)	0	0	0	
Серопозитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	31/27 (79,5/69,2)	29/24 (67,4/55,8)	22/21 (68,7/65,6)	8/8 (88,8/88,8)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм, M±m	48,4±2,78	58,4±4,35	54,2±3,83	66,3±6,69	p <sub>1-2</sub> =0,048 p <sub>1-4</sub> =0,024
Индекс HAQ, M±m	1,38±0,09	1,42±0,19	1,58±0,14	1,37±0,27	н/д
СОЭ, мм/ч, M±m	23,7±1,95	22,6±3,86	37,5±4,22	35,3±4,43	p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>1-4</sub> =0,036 p <sub>2-3</sub> =0,027
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,2 [3,13; 26,0]	15,0 [5,9; 21,7]	20,9 [9,5; 42,0]	16,7 [10,8; 44,1]	p <sub>1-3</sub> =0,014
РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	68,3 [9,5; 202,1]	53,1 [9,5; 127,3]	46,1 [9,5; 297]	132,1 [23,3; 238]	н/д
НПВП, n (%)	36 (92,3)	43 (100)	28 (87,5)	9 (100)	н/д
ГК, n (%)	25 (64,1)	27 (62,8)	26 (81,2)	9 (100)	p <sub>1-4</sub> =0,031 p <sub>2-4</sub> =0,025
БВП, n (%)	32 (82)	35 (81,3)	27 (84,4)	8 (89,8)	н/д
MADRS, M±m	19,9±0,71	21,2±1,27	19,3±1,30	24,3±2,57	p <sub>1-4</sub> =0,042
НАМ-А, M±m	20,1±0,45	22,9±1,17	20,1±0,62	23,0±0,76	p <sub>1-2</sub> =0,007 p <sub>1-4</sub> =0,021 p <sub>2-3</sub> =0,028 p <sub>3-4</sub> =0,029

Примечание. н/д – различия не достоверны (здесь и далее).

группах при сравнении с 1-й и 3-й (см. табл. 1). Большая депрессия чаще выявлялась у пациентов 2-й (43%) и 4-й (67%) групп, которым в последующем назначалась ПФТ, реже – в 1-й (25,4%) и 3-й (31,5%) группах; малая депрессия, напротив, чаще встречалась у больных 1-й группы (50,8%), с одинаковой частотой во 2-й (38%)

и 3-й (37,2%), реже – в 4-й (11%) группе; тревожные расстройства во всех группах выявлялись с сопоставимой частотой (19–25%; рис. 1). КН несколько чаще (статистически не значимо) выявлялись во 2-й (80,9%) и 3-й (75%), реже – в 4-й (66,7%) и 1-й (63,5%) группах. Из 13 пациентов с шизотипическим расстройством 6 (46,1%) находились в 1-й группе, 4 (30,8%) – во 2-й и 3 (23,1%) – в 3-й.

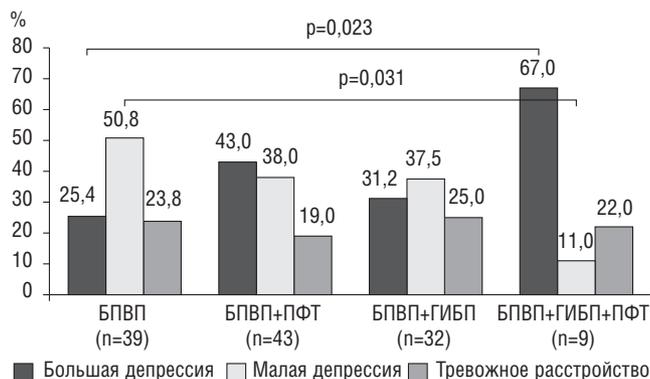


Рис. 1. Частота ПР в группах больных РА при включении в исследование

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS. Результаты представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность его определения (стандартная ошибка среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. Если оно отличалось от нормального, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна–Уитни. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались достоверными при p<0,05.

**Результаты**

На повторное обследование из 123 человек через год явились 112 (91,0%), через 5 лет – 83 (67,5%). В 1-й группе (БПВП) динамика через год оценивалась у 31 пациента (79,5%), через 5 лет – у 24 (61,5%), во 2-й (БПВП+ПФТ) – у 43 (100%) и 29 (67,4%), в 3-й (БПВП+ГИБП) – у 29 (91%) и 21 (66%), в 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ) – у всех 9 пациентов. БПВП, преимущественно (75–88%) МТ и ЛЕФ, через год продолжали принимать большинство пациентов: 95% – в 1-й, 100% – во 2-й, 96% – в 3-й, 89% – в 4-й группе; через 5 лет наблюдения – 88; 100; 95 и 67% соответственно. Некоторое уменьшение к 5-му году числа пациентов, принимающих БПВП, в 4-й группе связано с возможностью отмены БПВП на фоне стойкого снижения активности РА.

**Динамика выраженности депрессии и тревоги по шкалам MADRS и HAM-A**

В 1-й и 3-й группах, где ПФТ не проводилась, средняя выраженность депрессии по шкале MADRS за все 5 лет наблюдения практически не изменилась. Во 2-й и 4-й группах на фоне ПФТ, напротив, прослеживается устойчивая тенденция к снижению выраженности депрессии. Уже через год средние значения MADRS в обеих группах достигли пределов нормы (от 0 до 15 баллов). В отличие от MADRS, положительная динамика значений HAM-A оказалась статистически значимой во всех группах. При этом разность между исходным значением и значением через 5 лет оказалась наименьшей в 1-й группе и наибольшей – во 2-й. В 4-й группе снижение среднего счета по HAM-A было существенным, но несколько меньшим, чем во 2-й, а в 3-й – чуть большим, чем в 1-й (табл. 2). Таким образом, выраженность депрессии не уменьшается на фоне стандартной терапии РА БПВП и ГИБП, в то время как выраженность тревоги снижается, но значимо меньше, чем на фоне ПФТ. Подробный анализ динамики ПР представлен в нашей предыдущей статье [31].

**Динамика показателей активности ревматоидного артрита**

Снижение показателей активности РА было отмечено при всех вариантах терапии. Выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение ЧПС во всех группах (через 1 год и 5 лет;

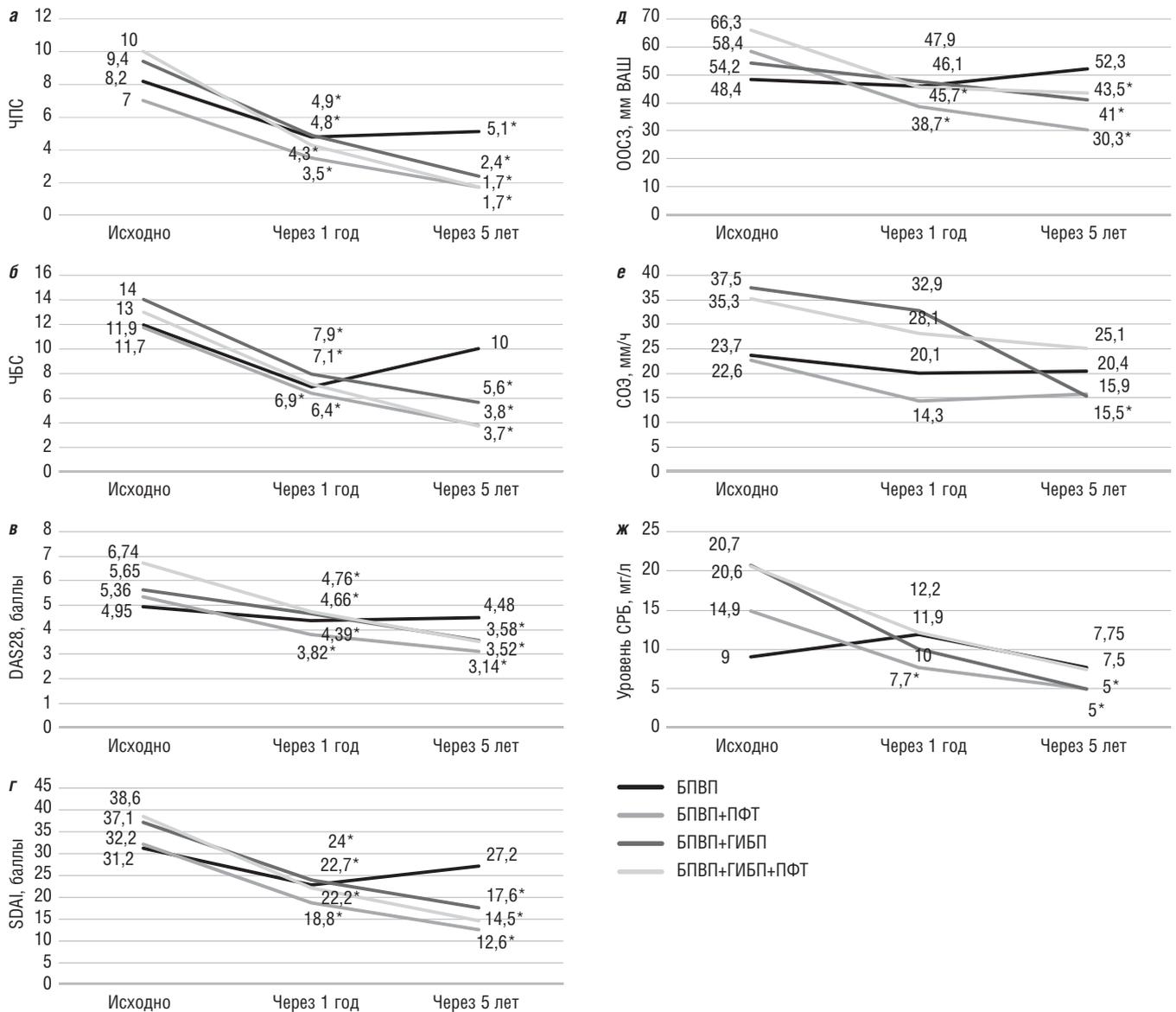
рис. 2, а). ЧБС значимо ( $p < 0,05$ ) снизилось в 4-й, 3-й и 2-й группах (через 1 год и 5 лет), в 1-й группе достоверное снижение ( $p = 0,004$ ) ЧБС отмечено только через год (рис. 2, б). Индекс DAS28 значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшился в 4-й, 3-й и 2-й группах (через 1 год и 5 лет). В 1-й группе снижение DAS28 было статистически не значимым (рис. 2, в). Индекс SDAI достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился на фоне всех вариантов терапии через 1 год, а во 2-й, 3-й и 4-й группах – и через 5 лет (рис. 2, г). ООСЗ больным достоверно снизилась через 1 год и 5 лет после начала терапии в группах с ПФТ (2-й и 4-й), в группе БПВП+ГИБП (3-й) – только через 5 лет, в группе БПВП (1-й) снижение данного показателя через 1 год было не значимым, а через 5 лет он даже увеличился (рис. 2, д). Достоверное уменьшение СОЭ отмечалось лишь в группе БПВП+ГИБП (3-й) к 5-му году наблюдения (рис. 2, е), уровень СРБ к 5-му году наблюдения снизился во всех группах, но значимое снижение отмечалось во 2-й (БПВП+ПФТ) и 3-й (БПВП+ГИБП) группах (рис. 2, ж). При этом положительная динамика объективных показателей индексов активности РА (ЧПС, СОЭ, СРБ) была отмечена во всех группах, в то время как субъективные компоненты индексов DAS28 и SDAI (ЧБС, ООСЗ) более значимо снижались при проведении ПФТ, что подчеркивает негативное влияние РТДС на оценку исходов РА.

Учитывая преимущественно положительную динамику по оцениваемым показателям активности РА во всех группах, было выполнено сравнение разностей значений этих показателей между группами через 1 год и 5 лет после начала наблюдения. Через 1 год отмечено достоверно более значимое уменьшение ООСЗ в группах пациентов, получавших ПФТ (2-й и 4-й), и SDAI в 4-й группе по сравнению с 1-й. Достоверных различий по динамике других показателей через год не было. Через 5 лет достоверно большее снижение ЧБС отмечалось в 3-й и 4-й группах, по сравнению с 1-й, ЧПС – в 4-й группе, по сравнению с 1-й и 2-й. Статистически значимо более выраженное снижение DAS28 было выявлено во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й, а в 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ) – по сравнению со 2-й (БПВП+ПФТ). Индекс SDAI более значимо снижался в 3-й и 4-й группах (БПВП+ГИБП и БПВП+ГИБП+ПФТ) по сравнению с 1-й (БПВП; табл. 3). ООСЗ после 5 лет терапии более значимо улучши-

**Таблица 2** Динамика выраженности депрессии по MADRS и тревоги по HAM-A в зависимости от проводимой терапии,  $M \pm m$

Показатель	БПВП (n=39)	БПВП+ПФТ (n=43)	БПВП+ГИБП (n=32)	БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	p
	1	2	3	4	
<b>MADRS:</b>					
исходно	19,9±0,71	21,2±1,27	19,2±1,30	24,3±2,57	
через 1 год	20,7±1,13	15,0±1,60*	20,8±1,16	15,1±2,93*	
через 5 лет	19,8±1,44	7,43±1,25*	20,8±1,15	11,1±2,40*	$p_{1-2} < 0,001$
$\Delta_{5-1}$ MADRS	-0,69±0,99	-11,1±1,91	0,57±1,34	-12,6±2,77	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-3} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
<b>HAM-A:</b>					
исходно	20,0±0,45	22,9±1,17	20,1±0,62	23,0±0,76	
через 1 год	17,2±0,74*	13,4±1,10*	16,4±0,81*	13,4±1,78*	
через 5 лет	17,6±0,94*	10,0±0,94*	14,6±0,97*	11,5±1,59*	$p_{1-2} = 0,001$
$\Delta_{5-1}$ HAM-A	-4,76±1,20	-11,5±1,61	-6,0±1,43	-10,3±1,96	$p_{1-4} = 0,035$
					$p_{2-3} = 0,014$

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.



**Рис. 2.** Динамика показателей воспалительной активности в зависимости от проводимой терапии. *а* – ЧПС, *б* – ЧЭС, *в* – DAS28, *г* – SDAI, *д* – ООСЗ, *е* – СОЭ, *ж* – уровень СРБ. \* –  $p < 0,05$

лась во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й. СОЭ через 5 лет более значимо уменьшилась в группе БПВП+ГИБП (3-я) по сравнению с группами БПВП и БПВП+ПФТ (1-я и 2-я). В группе БПВП+ГИБП+ПФТ СОЭ также снизилась, но в связи с малой численностью группы статистически значимых различий не было. Уровень СРБ через год больше снизился в группах, получавших ПФТ, а через 5 лет – в 1-й, 3-й и 4-й группах, однако статистически значимых различий по данному показателю достигнуто не было.

Таким образом, назначение БПВП в сочетании с ГИБП или ПФТ обеспечивало более значительное снижение активности РА, чем применение БПВП без ГИБП и ПФТ.

**Оценка эффективности терапии ревматоидного артрита**

Эффективность терапии РА в группах была оценена через 1 год и 5 лет после начала наблюдения по динамике DAS28 и SDAI [17, 19].

**Через 1 год** хороший ответ по критериям EULAR наблюдался во всех группах со сходной частотой. Удовлетворительный ответ во 2-й группе (БПВП+ПФТ) отмечался почти вдвое чаще, чем в 1-й (БПВП). При этом неудовлетворительный ответ на терапию в 1-й (БПВП) и 3-й (БПВП+ГИБП) группах встречался значимо чаще, чем во 2-й (БПВП+ПФТ). **Через 5 лет** доля больных, у которых был получен хороший ответ, во 2-й и 3-й группах существенно возросла, в 4-й осталась прежней, а в 1-й, наоборот, снизилась. В 4-й группе (БПВП+ГИБП+ПФТ) все пациенты ответили на терапию хорошо или удовлетворительно. В 1-й группе неудовлетворительный ответ на терапию наблюдался достоверно чаще, чем во 2-й, 3-й и 4-й (табл. 4).

Ремиссии по DAS28 через год достигли 12 больных из 112 (10,7%), а через 5 лет – 19 из 83 (22,9%). В группе БПВП доля больных, достигших ремиссии, через 5 лет была в 3 раза меньше, чем через 1 год, в то время как в остальных группах она существенно возросла. Наибольший процент больных, достигших ремиссии через 5 лет, был в груп-

Таблица 3 Динамика показателей активности РА в зависимости от терапии за время наблюдения

Показатели	Через 1 год				p	Через 5 лет				p
	БПВП (n=31)	БПВП+ПФТ (n=43)	БПВП+ГИБП (n=29)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)		БПВП (n=24)	БПВП+ПФТ (n=29)	БПВП+ГИБП (n=21)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)	
	1	2	3	4		1	2	3	4	
ЧБС, М±m	-3,2±1,2	-5,7±1,6	-7,0±1,9	-5,0±1,4	н/д	-2,7±1,5	-6,5±1,5	-8,2±1,8	-10,4±1,7	p <sub>1-3</sub> =0,022 p <sub>1-4</sub> =0,016
ЧПС, М±m	-1,9±0,8	-3,7±1,6	-5,5±1,7	-5,3±2,0	н/д	-3,4±1,5	-3,9±1,2	-6,6±1,3	-8,9±1,6	p <sub>1-4</sub> =0,03 p <sub>2-4</sub> =0,03
ООСЗ, мм, М±m	0,2±4,2	-17,3±3,9	-7,6±4,8	-24,7±12,9	p <sub>1-2</sub> =0,005 p <sub>1-4</sub> =0,023	5,5±3,9	-25,8±4,4	-13,6±4,8	-24,1±10,7	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>1-4</sub> =0,003
DAS28, М±m	-0,9±0,4	-1,7±0,4	-1,1±0,43	-1,7±0,7	н/д	-0,5±0,3	-1,6±0,3	-1,9±0,4	-2,9±0,6	p <sub>1-2</sub> =0,015 p <sub>1-3</sub> =0,006 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> =0,021
SDAI, М±m	-6,3±2,0	-13,7±3,6	-15,2±4,3	-16,0±5,	p <sub>1-4</sub> =0,046	-4,8±3,9	-15,2±3,7	-20,5±3,6	-25,2±3,9	p <sub>1-3</sub> =0,006 p <sub>1-4</sub> =0,006
СОЭ, мм/ч, М±m	-5,4±2,6	-4,8±2,4	-6,1±4,6	-8,7±6,7	н/д	-3,7±2,9	-7,1±6,0	-17,0±3,9	-10,0±10,3	p <sub>1-3</sub> =0,009 p <sub>2-3</sub> =0,001
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-0,63 [-16,6; 7,55]	-6,0 [-15,5; -1,7]	-4,3 [-17,0; 1,3]	-11,6 [-37,8; -2,71]	н/д	-16,8 [-31,9; 2,4]	-3,3 [-18,6; 3,07]	-14,9 [-25,3; -0,3]	-8,36 [-38,8; 5,5]	н/д

пах БПВП+ПФТ (34,5%) и БПВП+ГИБП+ПФТ (33,3%), а наименьший – в группе БПВП (8,3%; см. табл. 4). Критериям ремиссии по ACR/EULAR 2011 г. (SDAI <3,3) после 1 года наблюдения удовлетворяли всего трое больных (2,7%), а после 5 лет – четверо (4,8%); все они относились к группе БПВП+ПФТ. Таким образом, эффективность терапии РА была значимо выше в группах, получающих БПВП и ГИБП в сочетании с ПФТ.

Необходимо отметить, что доля больных РА, получающих БПВП, в 1-й группе через год возросла на 13% (с 82 до 95%), но через 5 лет снизилась на 7% (до 88%). Во 2-й группе, т. е. на фоне успешной терапии РТДС, доля таких пациентов через год увеличилась на 18,7% (с 81,3 до 100%) и через 5 лет не изменилась. В 3-й группе, на фоне терапии ГИБП, доля пациентов, получающих БПВП, возросла на 11,6% (с 84,4 до 96%) через год и практически не изменилась (95%) через 5 лет. В 4-й группе, при сочетании ГИБП и ПФТ, БПВП принимали 89% больных при включении и через год, и 67% – через 5 лет (в данном случае снижение приема БПВП было обусловлено низкой активностью РА на фоне лечения ГИБП), т. е. ПФТ положительно влияла на приверженность больных лечению БПВП.

### Обсуждение

РА является хроническим прогрессирующим заболеванием. Сохраняющаяся высокая активность РА сопряжена с ухудшением качества жизни больного, более высоким риском инвалидизации, худшим отдаленным прогнозом и более высокой стоимостью лечения. Наступление эры ГИБП дало возможность добиваться более высоких показателей эффективности терапии РА и замедлять его прогрессирование. Несмотря на это около трети пациентов с РА не отвечают на ГИБП [4]. Среди прочих предикторов плохого ответа на лечение РА в последние годы особое внимание уделяется ПР. В систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. [8] обобщили имеющиеся к 2012 г. данные, касающиеся влияния депрессии на активность РА, приверженность лечению

и ответ на него. В качестве недостатков обзора авторы отметили малое количество (всего семь) публикаций на данную тему, которые они смогли включить в метаанализ. Во всех этих работах депрессия усугубляла как субъективные (ЧБС, ООСЗ), так и объективные (ЧПС) показатели, входящие в индексы активности РА, снижала приверженность терапии БПВП и ГИБП, тем самым ухудшая динамику активности РА и эффективность терапии. В недавней работе 2016 г. F. Matcham и соавт. [7] сделали те же выводы, а также показали, что депрессия снижает ответ на ГК у больных РА. Проведенное нами исследование также демонстрирует, что персистирующие ПР при отсутствии ПФТ способствуют менее значимому снижению индексов воспалительной активности РА, преимущественно за счет ЧБС и ООСЗ, а также уменьшают эффективность БПВП и ГИБП, которая оценивалась по критериям EULAR и динамике индекса SDAI. Негативное влияние ПР на эффективность лечения РА было зафиксировано и в работе Ch. Leblanc-Trudeau и соавт. [14], показавших, что пациенты с РА и персистирующей депрессией реже достигают ремиссии по SDAI после 12 мес терапии БПВП и/или ГИБП, чем больные без депрессии (соответственно 11,4 и 22,4%; p<0,05). При этом время достижения ремиссии у пациентов с депрессией увеличивается в среднем с 22,9 до 33,8 мес [14]. В нашем исследовании после 12 мес наблюдения пациенты с персистирующей депрессией ремиссии по SDAI не достигли вовсе, в то время как среди больных с успешно пролеченным ПР ремиссия была достигнута в 6,9% случаев. M. Fusama и соавт. [32] показали, что пациентам с РТДС не удается достичь ремиссии по SDAI даже при ЧБС, ЧПС и СРБ ≤1 за счет высоких значений ООСЗ больным (данный показатель также входит в SDAI).

Необходимо отметить, что публикаций, в которых динамика ПР и их влияние на исходы РА прослеживались бы более 2 лет, крайне мало. Наше исследование отличается от большинства работ, в частности тем, что длительность его составила 5 лет.

Таблица 4 Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через 1 год и 5 лет после начала терапии, n (%)

Ответ на терапию	Через 1 год					Через 5 лет				
	БПВП (n=31)	БПВП+ПФТ (n=43)	БПВП+ГИБП (n=29)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)	р	БПВП (n=24)	БПВП+ПФТ (n=29)	БПВП+ГИБП (n=21)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)	р
	1	2	3	4		1	2	3	4	
Хороший:										
по DAS28	3 (9,7)	9 (20,9)	5 (17,2)	3 (33,3)	н/д	1 (4,2)	12 (41,4)	6 (28,6)	3 (33,3)	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$
по SDAI	3 (9,7)	9 (20,9)	16 (55,2)	5 (55,6)	$p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$	6 (25,0)	7 (24,1)	11 (52,4)	8 (88,8)	$p_{1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$
Удовлетворительный:										
по DAS28	10 (32,3)	25 (58,1)	11 (37,9)	4 (44,4)	$p_{1-2} < 0,05$	7 (29,2)	14 (48,3)	10 (47,6)	6 (66,7)	н/д
по SDAI	8 (25,8)	25 (58,1)	4 (13,8)	2 (22,2)	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$	4 (17,0)	19 (65,5)	5 (23,8)	1 (11,2)	$p_{1-2, 2-3, 2-4} < 0,01$
Отсутствует:										
по DAS28	18 (58,1)	9 (21,0)	13 (44,8)	2 (22,2)	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$	16 (66,7)	3 (10,4)	5 (23,8)	0	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,01$
по SDAI	20 (64,5)	9 (21,0)	9 (31,0)	2 (22,2)	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$	14 (58,0)	3 (10,4)	5 (23,8)	0	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$
Ремиссия:										
DAS28 <2,6	7 (22,6)	3 (6,9)	2 (6,8)	0	н/д	2 (8,3)	10 (34,5)	4 (19,0)	3 (33,3)	$p_{1-2} = 0,024$
SDAI <3,3	0	3 (6,9)	0	0	н/д	0	4 (13,8)	0	0	н/д

Несмотря на большой интерес и значимость проблемы ПР при РА, попыток провести исследование, направленное на изучение влияния их адекватной ПФТ на эффективность стандартной терапии РА, как ни парадоксально, не предпринималось, хотя большинство авторов отмечают необходимость проведения таких работ. Это особенно актуально, так как ПР, особенно РТДС, относятся к потенциально хорошо отвечающим на терапию состояниям. Известно, что около 70% пациентов с большим депрессивным расстройством отвечают на терапию антидепрессантами первой линии, у остальных, как правило, эффективен второй назначенный антидепрессант [33]. Известны два систематических обзора, посвященных анализу работ по применению антидепрессантов при РА [13, 34], в которых приводятся данные имеющихся к настоящему времени 13 исследований, проведенных с 1977 по 2008 г. Максимальное число больных РА в представленных работах – 94, длительность наблюдения варьировала от 1 нед до 6 мес. Как правило, в этих публикациях сравнивалось влияние разных антидепрессантов на выраженность депрессии и боли, показатели активности РА приводились только на момент включения и их динамика не оценивалась. Примечательно, что в некоторых работах пациенты не получали адекватную терапию РА БПВП, ни в одном из исследований не назначались ГИБП, а боль и активность РА оценивались разными методами. В связи с этим, а также принимая во внимание высокую вариабельность результатов и риск ошибки, авторы обоих обзоров не смогли определить, какой антидепрессант наиболее эффективен при РА. Между тем было отмечено положительное влияние антидепрессантов на выраженность депрессии и боли, и, более того, интенсивность боли уменьшалась только при снижении выраженности депрессии.

В нашем исследовании едва ли не впервые предпринята попытка оценить ближайшие (через 1 год) и отдаленные (через 5 лет) результаты стандартной терапии РА у больных с коморбидными ПР, получивших ПФТ или отказавшихся от ее назначения. Как показали результаты нашей работы, опубликованные ранее [31], и депрессивные,

и тревожные расстройства могут быть купированы при назначении индивидуально подобранных антидепрессантов и анксиолитиков и полностью регрессируют к концу первого года лечения. Без применения ПФТ депрессивные расстройства не регрессируют, что отмечено и в работах других авторов [13, 34], а выраженность тревожных расстройств уменьшается на фоне лечения БПВП и ГИБП. В настоящей работе мы оценивали влияние адекватного лечения ПР на исходы РА, что позволило нам уточнить вклад ПР в результат оценки активности и эффективности терапии РА БПВП и ГИБП.

Больные, прошедшие полноценный курс ПФТ и принимавшие БПВП, через год в 2 раза чаще достигали удовлетворительного ответа [58,1 и 32,3%, относительный риск (ОР) составлял 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2–1,39;  $p=0,024$ ] и в три раза реже не отвечали на терапию (21,0 и 58,1%, ОР=2,41; 95% ДИ 0,87–6,71;  $p=0,001$ ) по критериям EULAR, чем пациенты, сравнимые по активности РА и получавшие БПВП, но отказавшиеся от ПФТ. Кроме того, пациенты с ПР, получавшие БПВП и ГИБП в течение года, вдвое чаще не отвечали на терапию, чем больные, получавшие только БПВП без ГИБП, но адекватно пролечившие ПР (44,8% против 21%; ОР=0,6; 95% ДИ 0,21–1,7;  $p=0,029$ ). При назначении ПФТ пациентам, получавшим БПВП в сочетании с ГИБП, также отмечалось снижение доли больных, не ответивших на терапию, но величина этих различий не достигла уровня статистической значимости. После 5 лет наблюдения у пациентов с ПР, получавших только БПВП, вероятность отсутствия ответа на проводимую терапию РА была в 3,6 раза выше, по сравнению с больными, которым проводилась ПФТ (соответственно 66,7 и 10,4%; ОР=3,58; 95% ДИ 0,82–15,5;  $p<0,001$ ). Среди больных, получавших БПВП+ГИБП, хороший и удовлетворительный ответ на терапию РА при адекватном лечении ПР наблюдался в 1,3 раза чаще (100 и 76,2% соответственно;  $p=0,14$ ), чем среди отказавшихся от ПФТ, однако различия были статистически не значимы в связи с малым количеством больных в группе

БПВП+ГИБП+ПФТ. Терапия БПВП+ГИБП была ожидаемо более эффективна, чем назначение БПВП без ГИБП – вероятность отсутствия ответа на лечение в группе БПВП+ГИБП была в 2,2 раза меньше (соответственно 23,8 и 66,7%;  $OR=2,28$ ; 95% ДИ 0,61–8,51;  $p=0,004$ ). Необходимо отметить, что улучшение ответа на лечение РА при адекватной терапии сопутствующих РТДС в нашем исследовании стало возможным преимущественно за счет более значимой положительной динамики субъективных компонентов индексов активности РА – ЧБС и ВАШ ООСЗ, – хотя нельзя не отметить схожую тенденцию и для ЧПС (см. табл. 3).

После первого года наблюдения частота ремиссии по DAS28 у пациентов, получавших и не получавших ПФТ, существенно не различалась. Через 5 лет в группе БПВП+ПФТ ремиссия наблюдалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП без ПФТ (соответственно 34,5 и 8,3%;  $OR=1,79$ ; 95% ДИ 0,34–9,24;  $p=0,024$ ). На фоне сочетанной терапии БПВП+ГИБП ремиссия у больных, получавших ПФТ, встречалась несколько чаще, чем без ПФТ (соответственно 33,3 и 19,0%;  $OR=1,64$ ; 95%ДИ 0,28–9,57;  $p=0,34$ ), но различия были статистически не значимы. Ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 г. достигли только пациенты, получавшие БПВП+ПФТ (6,9% – через год и 13,8% – через 5 лет). Таким образом, сочетание ПФТ и БПВП по эффективности значимо превосходит терапию БПВП без ПФТ и, по-видимому, может повысить эффективность терапии ГИБП. Однако малочисленность группы БПВП+ГИБП+ПФТ лимитирует нас в отношении возможности получения статистически значимых различий и доказательности преимущества именно такой комбинации.

В нашей работе показано положительное влияние успешной терапии ПР на приверженность больных лечению РА: если за первый год наблюдения доля больных, принимавших БПВП во всех группах, за исключением 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ), увеличилась примерно в равной степени (соответственно на 13% – в 1-й, на 18,7% – во 2-й и на 11,6% – в 3-й группе), то за последующие 4 года доля больных, принимающих БПВП, в 1-й группе уменьшилась на 7% (с 95 до 88%), в то время как в группе БПВП+ПФТ – осталась прежней (100%), что могло повлиять на динамику индексов активности и оценку эффективности лечения. В группах, где больные наряду с БПВП получали ГИБП, такой закономерности не было – в группе БПВП+ГИБП процент больных, принимавших БПВП через 5 лет, остался практически тем же, как и после первого года (95 и 96% соответственно), а в группе БПВП+ГИБП+ПФТ – снизился с 89 до 67%, что было обусловлено не плохой приверженностью лечению, а возможностью отмены БПВП за счет снижения активности РА.

Хотя в доступных источниках нам не удалось найти работ, оценивающих влияние адекватной терапии РТДС на исходы РА, внимания заслуживает многоцентровое РКИ, проведенное в США М.Ж. Катон и соавт. [15] на 214 больных с тяжелым СД и/или ИБС и сопутствующей депрессией. Испытуемые были распределены на две группы: 1) активной фармакотерапии соматической патологии и депрессии, 2) обычной терапии соматической патологии без лечения депрессии. Группу активной терапии постоянно мониторировали специально обученные медсестры под наблюдением мультидисциплинарной команды врачей (эндокринолога, семейного врача, нефро-

лога, психиатра и психолога), длительность исследования составила 12 мес. Авторы, сравнивая свои результаты с подобными работами, в которых не проводилась активная терапия депрессии, показали, что именно успешная ПФТ депрессии в сочетании с психотерапией позволяет статистически значимо улучшить исходы СД и ИБС. Это особенно важно в условиях страховой медицины, когда затраты на лечение пациентов с тремя хроническими заболеваниями и более (около 43% от общего числа больных) составляют свыше 80% бюджета страховых компаний. Интересно, что стоимость ведения каждого пациента в группе активной терапии в работе М.Ж. Катон и соавт. [15] составила 1224 доллара США в год.

Таким образом, результаты нашей работы в целом продемонстрировали положительное влияние адекватной терапии ПР на эффективность лечения РА. По всей вероятности, выявленная нами закономерность может объясняться несколькими факторами, в частности, патогенетической общностью между РА и депрессией. ПФТ, вероятно, может оказывать влияние на центральные механизмы регуляции воспалительного ответа (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему) и на продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , интерлейкина 6), в том числе и за счет ингибирования Toll-like рецепторов 3, 7, 8 и 9 в синовиоцитах [35–37]. В свою очередь, эти изменения могут способствовать снижению активности воспаления и уменьшению боли [38]. Кроме того, на фоне регресса ПР улучшается качество жизни, повышается приверженность больных лечению. Не исключены и другие, еще не выясненные механизмы, объясняющие выявленную закономерность. Очевидно, необходимо дальнейшее, более детальное изучение этой проблемы с расширением группы и назначением ПФТ пациентам с РА, получающим ГИБП.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшие размеры групп, особенно 4-й группы, вследствие чего велика вероятность статистической ошибки второго рода. Во-вторых, определенные ограничения накладывает отсутствие промежуточных контрольных точек между 1-м и 5-м годами наблюдения, поскольку к 5-му году большинство больных уже завершили курс лечения ГИБП и ПФТ. В-третьих, в нашем исследовании отсутствовала рандомизация пациентов по виду ГИБП и ПФТ, что было связано с рядом объективных причин, в том числе с местными особенностями фармобеспечения.

У нашего исследования есть также и ряд сильных сторон. В первую очередь, это наличие групп сравнения (отказавшихся от ПФТ) у пациентов, получающих стандартную терапию РА (БПВП и БПВП+ГИБП) в сочетании с ПФТ. Значительным преимуществом также является комплексный подход к диагностике ПР с применением полуструктурированного интервью, диагностических шкал и клинико-психологических методик, персонализированное назначение ПФТ, а также партнерский подход к ведению больных и длительный период наблюдения.

### Заключение

Таким образом, при динамическом обследовании больных РА с выявленными при включении в исследование ПР через 1 год и 5 лет удовлетворительный и хороший ответ на терапию РА, а также ремиссия чаще встречались среди пациентов, которые помимо БПВП и ГИБП получали с хорошим эффектом антидепрессанты и нейрорепле-

ки. Эффективность проводимой терапии была сопоставима у пациентов, получавших ГИБП и БПВП в сочетании с ПФТ, что может быть обусловлено как улучшением комплаентности пациентов с адекватно пролеченными ПР, так и непосредственно противовоспалительным эффектом антидепрессантов.

Персонализированный подход к назначению антидепрессантов, учитывающий диапазон РТДС, не только позволил достичь стойкого регресса симптомов РТДС, но и помог избежать неблагоприятных реакций на фоне ПФТ и позитивно повлиять на течение РА.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich K. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Aug;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
- Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1102-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210711
- Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
- Wijbrandts CA. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc*. July 2017;92(7):1129-43. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.05.00
- Kekow J, Moos R, Khandker R, et al. Improvements in patients reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate to severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
- Cabrera-Marroquin R, Contreras-Yanez I, Alcocer-Castillejos N, Pascual-Ramos V. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):904-13.
- Matcham F, Norton S, Scott DL, et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):268-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
- Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1785-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes356
- Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-48. doi: 10.1093/rheumatology/ket169
- Watah A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: Insights from real-life data. *J Affect Disord*. 2017;213:30-4. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.007
- Hanly JG, Omside A, Su Li, et al. Cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis assessed by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1478-86. doi: 10.1002/art.27404
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar 28. doi: 10.1002/acr.23243
- Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein ChN, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):425-34. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489
- Leblanc-Trudeau C, Dobkin PL, Carrier N, et al. Depressive symptoms predict future simple disease activity index scores and simple disease activity index remission in a prospective cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2205-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev272
- Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 2010 Dec 30;363(27):2611-20. doi: 10.1056/NEJMoa1003955
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ)].
- Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-65 [Amirdzhanova VN, Kojlubava GM, Goryachev DV, et al. Validation of the Russian version HAQ. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-65 (In Russ)].
- Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40. doi: 10.1002/art.1780390105
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.; American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573-86. doi: 10.1002/art.30129
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Montgomery SA, Asberg MA. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Лурья АР. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962 [Lurija AP. *Vysshie korykovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man]. Moscow; 1962 (In Russ)].

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

## 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.

25. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев; 1988 [Khersonskii BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevanii* [The method of pictograms in the psychodiagnosis of mental illness]. Kiev; 1988. (In Russ)].
26. ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1983. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349.6544
27. Зейгарник БВ. Патология мышления. Москва; 1962 [Zeigarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of thinking]. Moscow; 1962 (In Russ)].
28. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. Москва; 1995. С.127-30 [Prostye analogii. *Al'manakh psikhologicheskikh testov* [Simple analogies. Almanac of psychological tests]. Moscow; 1995. P. 127–30 (In Russ)].
29. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва; 2004 [Rubinshtein SYa. *Ekspperimental'nye metodiki patopsikologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinical practice]. Moscow; 2004. (In Russ)].
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
31. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):393-402 [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):393-402 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-393-402
32. Fusama M, Miura Y, Yukioka K, et al. Psychological state is related to the remission of the Boolean-based definition of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):679-82. doi: 10.3109/14397595.2015.1008955
33. Depression Guideline Panel. Depression in primary care: volume 2. Treatment of major depression. Clinical practice guideline, number 5. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1993.
34. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2012 Sep;90 Suppl:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338
35. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клиническая медицина. 2014;(1):12-21 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic associations between immuno-inflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(1):12-21 (In Russ.)].
36. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DJ, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-14986
37. Sacre S, Medghalchi M, Gregory B, et al. Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):683-93. doi: 10.1002/art.27304
38. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Герасимов АН и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2013;(3):54-61 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Gerasimov AN, et al. Factors affecting the perception of pain in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaja Medicina*. 2013;(3):54-61 (In Russ)].