

Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии

Абрамкин А.А.¹, Лисицына Т.А.¹, Вельтищев Д.Ю.^{2,3},
Серавина О.Ф.², Ковалевская О.Б.², Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра психиатрии ФДПО, Москва, Россия; ⁴ГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10;
³117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
⁴119991, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National

Частота ответа на терапию ревматоидного артрита (РА) редко превышает 60%. На оценку эффективности терапии РА существенно влияют психические расстройства (ПР) тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН). Применение адекватной психофармакотерапии представляется одним из возможных подходов к оптимизации лечения РА. Определение факторов, влияющих на эффективность терапии РА стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сочетании с адекватной психофармакотерапией, ранее не проводилось.

Цель исследования — определить предикторы ответа на терапию у больных РА, получающих БПВП и ГИБП с адекватной психофармакотерапией РТДС и без нее.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов с достоверным диагнозом РА (13% мужчин и 87% женщин). Исходно 75,1% больных получали БПВП, 7,8% — ГИБП. РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов. Психофармакотерапия была предложена всем пациентам с ПР; согласились на лечение 52, отказался — 71. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я — БПВП (n=39), 2-я — БПВП + психофармакотерапия (n=43), 3-я — БПВП + ГИБП (n=32), 4-я — БПВП + ГИБП + психофармакотерапия (n=9). Динамику ПР и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных. Эффективность терапии РА определяли по динамике индекса DAS28 (критерии EULAR). Предикторы ответа на терапию определялись с помощью линейного регрессионного моделирования.

Результаты и обсуждение. Хороший ответ на терапию через 5 лет зарегистрирован у 22 (26,5%) больных, удовлетворительный — у 37 (44,6%), не ответили на лечение 24 пациента (28,9%). Линейная регрессионная модель включила в себя 14 факторов (p<0,001). С большой вероятностью ответа на терапию ассоциировались высокие значения DAS28 ($\beta=0,258$) и BPI max ($\beta=0,300$) при включении, принадлежность к терапевтической группам 2 ($\beta=0,267$), 3 ($\beta=0,235$) и 4 ($\beta=0,210$), отсутствие сахарного диабета ($\beta=-0,230$) и опыта приема глюкокортикоидов ($\beta=-0,230$); с малой вероятностью — большие индекс массы тела ($\beta=-0,200$) и длительность РА ($\beta=-0,181$), высокий уровень ревматоидного фактора ($\beta=-0,176$), наличие в анамнезе инфаркта миокарда ($\beta=-0,153$), шизотипическое расстройство ($\beta=-0,132$), внесуставные проявления РА в анамнезе ($\beta=-0,106$) и более пожилой возраст ($\beta=-0,102$). Площадь под ROC-кривой для модели составила 0,99 (p<0,001).

Заключение. Терапия ГИБП и психофармакотерапия, наряду с более молодым возрастом, меньшей длительностью и высокой активностью РА, низким уровнем ревматоидного фактора, меньшим индексом массы тела, отсутствием сахарного диабета, инфаркта миокарда и внесуставных проявлений РА в анамнезе, шизотипического расстройства и опыта применения глюкокортикоидов ассоциируется с большей вероятностью хорошего и удовлетворительного ответа на терапию.

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

Для ссылки: Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):439–448.

FACTORS INFLUENCING THE EFFICIENCY OF THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ROLE OF COMORBID MENTAL AND SOMATIC DISEASES

Abramkin A.A.¹, Lisitsyna T.A.¹, Veltishchev D.Yu.^{2,3}, Seravina O.F.², Kovalevskaya O.B.², Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,4}

The response rate to therapy for rheumatoid arthritis (RA) rarely exceeds 60%. Mental disorders (MDs) of the anxiety-depressive spectrum (ADS) and cognitive impairment (CI) substantially affect the evaluation of the efficiency of RA therapy. Adequate psychopharmacotherapy is one of the possible approaches to optimizing the treatment of RA. The factors influencing the efficiency of RA therapy with standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs) in combination with adequate psychopharmacotherapy have not been previously identified.

Objective: to determine the predictors of response to therapy in patients with RA receiving DMARDs and BAs with or without adequate psychopharmacotherapy for ADS disorders.

Subjects and methods. The investigation included 128 patients (13% men and 87% women) with a reliable diagnosis of RA. At baseline, 75.1% of patients received DMARDs; 7.8% — BAs. ADS disorders were detected in 123 (96.1%) patients. Psychopharmacotherapy was offered to all the patients with MDs; 52 patients agreed to treatment and 71 refused. The following therapeutic groups were identified according to the performed therapy: 1) DMARDs (n = 39); 2) DMARDs + psychopharmacotherapy (n = 43); 3) DMARDs + BAs (n = 32); 4) DMARDs + BAs + psychopharmacotherapy (n = 9). The changes of MDs symptoms and the outcomes of RA were assessed in 83 (67.5%) patients at five-year follow-up. The efficiency of RA therapy was evaluated with DAS28 (EULAR criteria). Predictors of response to therapy were determined using linear regression modeling.

Medical Research
Center of Psychiatry and
Narcology, Ministry of
Health of Russia,
Moscow, Russia;

³Department of
Psychiatry, Faculty for
Additional Professional
Education, N.I. Pirogov
Russian Research
Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Moscow,
Russia; ⁴Department 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; ²3, Poteshnaya
St., Build. 10, Moscow
107076;

³1, Ostrovityanov St.,
Moscow 117997;

⁴8, Trubetskaya St.,
Build. 2, Moscow
119991

Контакты: Антон Ана-
тольевич Абрамкин;
79096237832@ya.ru

Contact: Anton
Abramkin;
79096237832@ya.ru

Поступила 18.04.18

Results and discussion. At 5 years, 22 (26.5%) and 37 (44.6%) patients were recorded to show good and moderate responses to therapy, respectively; 24 (28.9%) patients were non-respondents. The linear regression model included 14 factors ($p < 0.001$). The high values of DAS28 ($\beta = 0.258$) at the inclusion; belonging to therapeutic groups 2 ($\beta = 0.267$), 3 ($\beta = 0.235$), and 4 ($\beta = 0.210$), the absence of diabetes mellitus ($\beta = -0.230$), and experience in using glucocorticoids ($\beta = -0.230$) were associated with a high likelihood of response to therapy; high body mass index ($\beta = -0.200$) and long RA duration ($\beta = -0.181$), a high level of rheumatoid factor ($\beta = -0.176$), a history of myocardial infarction ($\beta = -0.153$), schizotypic disorder ($\beta = -0.132$), and extra-articular manifestations of RA ($\beta = -0.106$), and older age ($\beta = -0.102$) were related to a low probability of response. The area under the ROC curve for the model was 0.99 ($p < 0.001$).

Conclusion. BA therapy and psychopharmacotherapy, along with younger age, shorter duration and high activity of RA, a low level of rheumatoid factor, lower body mass index, the absence of diabetes mellitus, myocardial infarction, and extra-articular manifestations of RA in the history, schizotypic disorder, and experience in using glucocorticoids are associated with a greater likelihood of a good and moderate treatment response.

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

For reference: Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):439-448 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-439-448

Несмотря на совершенствование методов терапии ревматоидного артрита (РА), ее эффективность по-прежнему далека от идеальной. Согласно результатам метаанализа G. Hazlewood и соавт. [1], 50% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50) на фоне терапии метотрексатом (МТ), как через 6, так и через 12 мес, достигают порядка 40% больных РА. При использовании других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) частота достижения ACR50 сравнима и колеблется от 25 до 52% [2]. С присоединением терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) вероятность достижения ACR50 возрастает до 60%, однако доля больных РА, прекращающих лечение тем или иным препаратом, по-прежнему велика [1–3]. Так, в течение года около четверти больных, принимающих МТ или лефлуномид (ЛЕФ), прекращают прием препарата в связи с недостаточной эффективностью и около 13% — в связи с возникновением неблагоприятных реакций (НР) [1, 4]. Кроме того, почти 30–40% пациентов с РА, у которых отмечена неэффективность МТ, не отвечают впоследствии и на ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) [5]. Согласно результатам метаанализа A. Souto и соавт. [6], в 8 исследованиях, которые длились < 3 лет и включали все типы иФНО α , терапия была отменена в среднем у каждого пятого пациента (у 9% — в связи с НР и у 10% — в связи с неэффективностью), а в 11 исследованиях длительностью > 3 лет — у каждого третьего (17 и 18% соответственно). По данным E. Nikiforou и соавт. [7], в течение 5 лет от начала приема первого ГИБП лечение прекращают почти половина пациентов. У существенной доли больных РА заболевание остается активным, несмотря на продолжительное лечение самыми современными препаратами. Определение факторов, влияющих на эффективность терапии РА, и поиск новых методов лечения этого заболевания представляются важными направлениями для исследований [8].

Психические расстройства (ПР), преимущественно тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН), распространены в популяции больных РА очень широко и могут являться одним из предикторов плохого ответа на терапию РА [9, 10]. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о негативном влиянии коморбидных ПР при РА. Можно с уверенностью утверждать, что РТДС и КН значительно усложняют ведение больных и ухудшают течение основного заболевания [10, 11]. Сопутствующие РА ПР увеличивают риск развития коморбидных заболеваний, преждевременной летальности, способствуют прогрессированию связанных с РА функциональных ограничений, существенно затрудняют социальную адаптацию больных, негативно влияют на восприятие боли и выраженность ощущения усталости [10–13]. Что немаловажно, ПР также ассоциируются с низкой приверженностью больных РА лечению и являются ее предиктором [14].

Известно, что ПР поддерживают и усугубляют воспалительную активность РА. Негативное влияние ПР на активность РА не ограничивается лишь приростом значений показателей, отражающих субъективное восприятие болезнью пациентом — общей оценки состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и числа болезненных суставов (ЧБС), — но распространяется и на объективные показатели, в частности, на число припухших суставов (ЧПС); хотя ЧБС также считается объективным показателем, ряд авторов отмечают его преимущественно субъективный характер [10, 15]. В частности, в работе J. Euesden и соавт. [16] более низкие показатели психического здоровья по SF-36 ассоциировались с более высокой активностью РА по DAS28 и интенсивностью боли как исходно, так и через 2 года после включения в исследование. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [10, 17].

Таким образом, учитывая негативное влияние коморбидных ПР на различные проявления РА, можно предположить, что они потенциально способны оказать влияние на эффективность терапии РА. **Целью** настоящего исследования было определить факторы, влияющие на эффективность терапии РА в рамках пятилетнего ретроспективно-проспективного исследования.

Материал и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [18], 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 $47,4 \pm 11,3$ года, медиана длительности заболевания — 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [19]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА была умеренной ($n=56$; 43,7%) или высокой ($n=48$; 37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило $5,27 \pm 1,78$ балла. Средняя выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале BPI (Brief Pain Inventory) была умеренной ($5,4 \pm 2,4$ балла). Выраженность хронической усталости по шкалам FSS (Fatigue Severity Scale) и FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) была умеренной — 5,4 [4,0; 6,0] и $30,0 \pm 2,2$ балла соответственно. Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил $1,42 \pm 0,78$ [20]. Качество жизни по шкале EQ-5D было низким, медиана значений EQ-5D оставила 0,52 [0,08; 0,66] балла. Серопозитивным по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) был 101 (79%) больной. Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену — 25,0 [12; 36,5] мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы «Dade Behring» (Германия), — 14,4 [5,7; 30,1] мг/л (табл. 1).

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали БПВП, преимущественно МТ ($n=62$; 48,4%) и ЛЕФ ($n=29$; 22,7%), а также сульфасалазин ($n=9$), МТ+ЛЕФ ($n=3$), хлорбутин ($n=3$) и препараты золота ($n=2$). Десять больных (7,8%) получали ГИБП, в том числе инфликсимаб ($n=6$), адалимумаб ($n=2$) и ритуксимаб ($n=2$). Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг/сут, длительности приема — 8,5 [0; 60] мес, суммарной дозы — 1,75 [0; 12,8] г. ГИБП были назначены 41 (32%) пациенту: ритуксимаб — 16, инфликсимаб — 10, тоцилизумаб — 8, абатацепт — 3, адалимумаб — 2, этанерцепт — 2. Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет. Эффективность терапии РА оценивали по динамике индекса DAS28 [21], достижение ремиссии — по значениям DAS28 в финале исследования [22].

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) диагностировались в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов. Медиана индекса массы тела

(ИМТ) составила $24,3$ [21,7; 27,6] кг/м², ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 29 (22,7%) пациентов, инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 8 (6,3%). Кроме того, 6 (4,7%) больных страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

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

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал — госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [23], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating

Таблица 1 Общая характеристика больных РА при включении в исследование ($n=128$)

Показатели	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	$47,4 \pm 11,3$
Пол, мужчины/женщины, n (%)	17 (13,3)/ 111 (86,8)
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	96 [48; 228]
ЧПС, $M \pm SD$	$8,4 \pm 6,3$
ЧБС, $M \pm SD$	$12,4 \pm 7,0$
Максимальная выраженность боли по BPI (BPI max), баллы, $M \pm SD$	$5,4 \pm 2,39$
Индекс DAS28, $M \pm SD$	$5,27 \pm 1,78$
Степень активности РА по индексу DAS28, n (%):	
низкая	24 (18,75)
умеренная	56 (43,75)
высокая	48 (37,5)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	4 (3,1)
II	45 (35,2)
III	42 (32,8)
IV	37 (28,9)
Функциональный класс РА, n (%)	
I	38 (29,7)
II	62 (48,4)
III	27 (21,1)
IV	1 (0,8)
Число больных с внесуставными проявлениями РА, n (%)	57 (44,5)
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%)	66 (51,6)
Индекс HAQ, $M \pm SD$	$1,42 \pm 0,78$
Индекс EQ-5D, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,08; 0,66]
ООСЗ пациентом, мм, $M \pm SD$	$52,9 \pm 22,0$
ООСЗ врачом, мм, $M \pm SD$	$46,6 \pm 15,7$
Выраженность усталости:	
по FSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [4,0; 6,0]
по шкале FACIT, баллы, $M \pm SD$	$30,0 \pm 10,4$
АЦЦП-позитивны, n (%)	68 (53,1)
РФ-позитивны, n (%)	96 (75,0)
РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	58,2 [9,5; 232,0]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [12; 36,5]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [5,7; 30,1]

Scale – HAM-A) [24], шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [25] и проективных тестов (проективная психологическая методика «Пиктограммы») [26, 27] в соответствии с классификационными критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью [28]. Для диагностики и определения выраженности КН использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [29–31].

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 – биполярное аффективное расстройство. По классификации ПР DSM-IV [32] у 41 больного (32,0%) ПР относились 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 (табл. 2).

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена психофармакотерапия преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, мianserin, амитриптилин). В ряде случаев применялись нейрорепаранты (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из 123 пациентов 52 согласились на психофармакотерапию, 71 – не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР были распределены на 4 группы: 1-я группа – БПВП (n=39); 2-я – БПВП+психофармакотерапия (n=43); 3-я – БПВП+ГИБП (n=32); 4-я – БПВП+ГИБП+психофармакотерапия (n=9).

Таблица 2 Частота и структура ПР при включении в исследование, n (%)

Диагноз		Число больных, n (%)
Психиатрический диагноз по МКБ-10	Нет	5 (3,9)
	Дистимия	41 (32,0)
	Рекуррентная депрессия	40 (31,25)
	Расстройство адаптации	19 (14,8)
	Единичный депрессивный эпизод	12 (9,4)
	ГТР	10 (7,8)
	Шизотипическое расстройство	13 (10,2)
Психиатрический диагноз по DSM-IV	Биполярное аффективное расстройство	1 (0,8)
	КН	88 (68,7)
	Малая депрессия	52 (41,4)
	Большая депрессия	41 (32,0)
	Тревожное расстройство	29 (22,6)

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя ξ по показателям $\eta_1 \dots \eta_n$ осуществляется в виде:

$$\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов β_k , определяемых как:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi)}{\sigma(\eta_k)}.$$

Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1-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) [33].

Результаты

Через 5 лет из 123 человек были обследованы 83 (67,5%). БПВП, преимущественно МТ (63%) и ЛЕФ (15%), продолжали принимать 85% пациентов, 22,7% продолжали терапию ГИБП. Высокая активность заболевания сохранялась у 13 (15,7%) испытуемых, умеренная – у 39 (47%), низкая – у 12 (14,4%), ремиссия по DAS28 была зарегистрирована у 19 (22,9%) пациентов. Хороший ответ на терапию по критериям EULAR через 5 лет наблюдался у 22 (26,5%) больных, удовлетворительный – у 37 (44,6%), не ответили на терапию 24 пациента (28,9%; табл. 3). Динамика РТДС и их выраженности по шкалам MADRS и HAM-A, а также динамика показателей активности заболевания у пациентов, получавших разные виды лечения (БПВП, БПВП+психофармакотерапия, БПВП+ГИБП, БПВП+психофармакотерапия+ГИБП), подробно проанализированы в предыдущей статье [34].

Таблица 3 Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через 5 лет после включения в исследование, n (%)

Ответ на терапию	Через 5 лет				Всего (n=83)	p
	БВП (n=24)	БВП+ психотерапия (n=29)	БВП+ГИБП (n=21)	БВП+ГИБП+психотерапия (n=9)		
	1	2	3	4		
Хороший	1 (4,2)	12 (41,4)	6 (28,6)	3 (33,3)	22 (26,5)	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$
Удовлетворительный	7 (29,2)	14 (48,3)	10 (47,6)	6 (66,7)	37 (44,6)	Н/д
Отсутствует	16 (66,7)	3 (10,4)	5 (23,8)	0	24 (28,9)	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,01$
Ремиссия DAS28 <2,6	2 (8,3)	10 (34,5)	4 (19,0)	3 (33,3)	19 (22,9)	$p_{1-2} = 0,024$

Примечание. Н/д – различия статистически не значимы (здесь и далее).

С целью выявления факторов, влияющих на эффективность терапии РА, мы проанализировали исходные характеристики больных РА в зависимости от ответа на терапию (табл. 4). Пациенты, ответившие на терапию хорошо и удовлетворительно, значимо не различались между со-

бой ни по одному из параметров. Те, кто не ответил на терапию, были значимо старше, имели более низкие значения DAS28, ЧБС, ЧПС, СОЭ, ООСЗ, максимальной выраженности боли по ВРІ, ИМТ, более высокую концентрацию РФ, реже получали психотерапию. По срав-

Таблица 4 Общая характеристика больных РА при включении в исследование в зависимости от ответа на терапию

Показатели	Ответ на терапию				p
	хороший (n=22)	удовлетворительный (n=37)	все ответившие на терапию (n=59)	ответ отсутствует (n=24)	
Возраст, годы, M±SD	39,5±10,2	46,6±12,6	44,2±12,2	52,5±5,6	$p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-4} = 0,034$; $p_{3-4} < 0,01$
Пол, м/ж, n (%)	0/22 (100)	4 (10,8)/33 (89,2)	4 (6,8)/55 (93,2)	5 (20,8)/19 (79,2)	Н/д
Длительность РА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	87 [19,5; 114]	96 [48; 228]	87 [42; 216]	180 [48; 288]	$p_{3-4} = 0,031$
ЧПС, M±SD	7,38±5,0	11,1±6,8	9,83±6,45	5,35±4,65	$p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,01$
ЧБС, M±SD	12±6,8	15,3±6,8	14,2±6,9	10,2±6,7	$p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} = 0,019$
Боль по ВРІ max, M±SD	5,8±2,22	6,3±2,08	6,13±2,12	3,85±2,76	$p_{1-4} = 0,037$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,01$
Индекс DAS28, M±SD	5,12±1,16	6,01±1,57	5,71±1,49	4,26±1,14	$p_{1-4} = 0,023$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,01$
Индекс HAQ, M±SD	1,46±0,75	1,55±0,78	1,52±0,76	1,25±0,72	Н/д
ООСЗ пациентом, мм, M±SD	56,2±18,5	59,7±22,0	58,5±20,7	42,8±20,6	$p_{1-4} = 0,039$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,01$
Индекс EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,56 [-0,08; 0,68]	0,52 [-0,07; 0,59]	0,52 [-0,07; 0,66]	0,52 [0,41; 0,66]	Н/д
Усталость по FSS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [3,6; 6]	5,4 [5; 6,4]	5,4 [4,3; 6,2]	5,1 [4; 6]	Н/д
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%)	12 (54,5)	16 (43,2)	28 (47,5)	16 (66,7)	Н/д
АЦЦП-позитивны, n (%)	13 (59,1)	25 (67,6)	38 (64,4)	17 (70,8)	Н/д
РФ-позитивны, n (%)	12 (54,5)	26 (70,3)	38 (64,4)	18 (75)	Н/д
РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [9,5; 59]	47,9 [9,5; 454,3]	33,1 [9,5; 287,6]	46,1 [9,5; 140,3]	$p_{1-4} = 0,049$; $p_{3-4} = 0,04$
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,8 [6,54; 39,9]	20,4 [9,81; 43,5]	19,4 [9; 42]	8,9 [4,6; 22,7]	Н/д
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [13; 32]	30 [17; 46]	30,0 [15; 40]	17,0 [10; 30]	$p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} = 0,025$
ИБС, n (%)	3 (13,6)	5 (13,5)	8 (13,6)	8 (33,3)	$p_{3-4} = 0,042$
ИМ в анамнезе, n (%)	0	0	0	3 (12,5)	$p_{3-4} = 0,028$
ИМТ, кг/м², Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,8 [19,9; 24,2]	24,2 [22,9; 27,9]	23,7 [21,2; 27,2]	25,7 [24,1; 30,4]	$p_{1-4} = 0,034$; $p_{3-4} = 0,025$
СД, n (%)	0	0	0	3 (12,5)	$p_{3-4} = 0,028$
Шизотипическое расстройство, n (%)	3 (13,6)	4 (10,8)	7 (11,9)	5 (20,8)	Н/д

нению с теми, кто ответил на терапию удовлетворительно, у не ответивших наблюдались значимо меньшие значения ЧБС, ЧПС и СОЭ, а по сравнению со всеми ответившими на терапию — большая длительность РА и большая частота СД, ИБС и ИМ в анамнезе.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз эффективности терапии по критериям EULAR через 5 лет был использован метод линейной регрессии. В качестве первого шага рассчитывали коэффициенты корреляции положительного эффекта терапии РА (хорошего и удовлетворительного ответа по критериям EULAR) с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (табл. 5).

В результате корреляционного анализа установлено, что наиболее «сильным» фактором, отрицательно связанным с положительным ответом на терапию у больных РА, является принадлежность к терапевтической «Группе 1 (БПВП)», в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен правленый квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору «Группа 1 (БПВП)» был добавлен следующий по силе фактор — «Индекс DAS28 при включении в исследование» и т. д. Из анализа исключались переменные, которые могли бы заведомо создать условия для возникновения мультиколлинеарности (нежелательного взаимодействия факторов друг с другом). При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации. Если полученная величина не возрастала по сравнению с рассчитанной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [33]. В итоге из модели были

удалены следующие факторы: «Группа 1», «Женский пол», «Рентгенологическая стадия» и «Предыдущий опыт применения ГИБП».

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель (табл. 6а), согласно которой более высокие значения показателей активности РА и выраженности боли, меньшая длительность РА, молодой возраст, меньший уровень РФ и значения ИМТ, отсутствие СД, ИМ, внесуставных проявлений РА в анамнезе, отсутствие шизотипического расстройства и опыта приема ГК, а также комбинированная терапия БПВП с ГИБП и психофармакотерапией ассоциируются с более высокой вероятностью положительного ответа на лечение. Характеристики регрессионной модели, представленные в табл. 6б, позволяют сделать вывод о статистической значимости ($p < 0,0001$) и хорошей прогностической ценности модели ($R^2 = 0,710$; скорректированный $R^2 = 0,618$).

На основе b-коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать достижение ответа на терапию РА:

$$\begin{aligned} \text{Коэффициент прогноза ответа на терапию} = & 0,727 + \\ & + 0,07 \cdot \text{DAS28} + 0,06 \cdot \text{BPI max} - 0,004 \cdot \text{Возраст} - \\ & - 0,304 \cdot \text{ИМ в анамнезе} - 0,013 \cdot \text{ИМТ} - 0,001 \times \\ & \times \text{Длительность РА} + 0,390 \cdot \text{Группа 4} + 0,343 \times \\ & \times \text{Группа 2} - 0,089 \cdot \text{СД} - 0,102 \cdot \text{Внесуставные} \\ & \text{проявления РА в анамнезе} - 0,206 \cdot \text{Шизотипическое} \\ & \text{расстройство} - 9,12 \cdot 10^{-5} \cdot \text{РФ} + 0,258 \cdot \text{Группа 3} - \\ & - 0,240 \cdot \text{Опыт применения ГК}, \end{aligned}$$

где «DAS28» — значение индекса исходно; «BPI max» — выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале BPI исходно; «Возраст» — возраст в годах на момент включения; «ИМ в анамнезе»: 1 — есть, 0 — нет; «ИМТ» — значение индекса исходно; «Длительность РА» — в месяцах на момент включения; «Группа 4» — принадлежность к группе 4: 1 — есть, 0 — нет; «Группа 2» — принадлежность к группе 2: 1 — есть, 0 — нет; «СД» — наличие СД на момент включения: 1 — есть, 0 — нет; «Внесуставные проявления РА в анамнезе»: 1 — есть, 0 — нет; «Шизотипическое расстройство» — наличие шизотипического расстройства на момент включения: 1 — есть, 0 — нет; «РФ» — уровень РФ в МЕ/мл исходно; «Группа 3» — принадлежность к группе 3: 1 — есть, 0 — нет; «Опыт применения ГК» — когда-либо принимали или принимают ГК внутрь: 1 — есть, 0 — нет.

Для оценки точности прогностической модели построен график ROC-кривой и рассчитана площадь под кривой (AUC; см. рисунок). Для данной модели $AUC = 0,995$ ($p < 0,0001$), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (табл. 7).

Чтобы сделать возможным расчет вероятности достижения ответа на терапию РА, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в три группы: 1) $\leq 0,45$;

Таблица 5 Коэффициенты корреляции положительного (хорошего и удовлетворительного по критериям EULAR) ответа на терапию РА с различными показателями, характеризующими РА и РТДС при включении в исследование (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Группа 1 (БПВП)	-0,488	<0,001
DAS28	0,456	<0,001
Боль по BPI max	0,423	0,010
Возраст	-0,360	0,002
ИМ в анамнезе	-0,282	0,020
ИМТ	-0,273	0,024
ИБС	-0,259	0,027
Длительность РА	-0,255	0,031
Группа 4 (БПВП+ГИБП+психофармакотерапия)	0,242	0,039
Группа 2 (БПВП+психофармакотерапия)	0,237	0,044
СД	-0,226	>0,05
Женский пол	0,197	>0,05
Рентгенологическая стадия	-0,181	>0,05
Внесуставные проявления РА в анамнезе	-0,178	>0,05
Шизотипическое расстройство	-0,152	>0,05
Уровень РФ	-0,141	>0,05
Группа 3 (БПВП+ГИБП)	0,135	>0,05
Опыт применения ГК	-0,115	>0,05
Предыдущий опыт применения ГИБП	-0,110	>0,05

Таблица 6а Прогностическая регрессионная модель достижения ответа на терапию по критериям EULAR

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t-критерий Стьюдента	Значимость
	B	стандартная ошибка	бета		
(Константа)	0,727	0,270		2,687	0,01
DAS28	0,070	0,025	0,258	2,812	0,007
BPI max	0,060	0,019	0,300	3,140	0,003
Возраст	-0,004	0,004	-0,102	-1,041	0,303
ИМ в анамнезе	-0,304	0,172	-0,153	-1,764	0,085
ИМТ	-0,013	0,006	-0,200	-2,044	0,047
Длительность РА	-0,001	0,000	-0,181	-2,010	0,051
Группа 4 (БПВП+ГИБП+психофармакотерапия)	0,390	0,171	0,210	2,280	0,028
Группа 2 (БПВП+психофармакотерапия)	0,343	0,116	0,267	2,950	0,005
СД	-0,089	0,035	-0,230	-2,557	0,014
Наличие внесуставных проявлений РА в анамнезе	-0,102	0,084	-0,106	-1,219	0,229
Шизотипическое расстройство	-0,206	0,135	-0,132	-1,524	0,135
Уровень РФ	$-9,12 \cdot 10^{-5}$	<0,001	-0,176	-2,022	0,049
Группа 3 (БПВП+ГИБП)	0,258	0,100	0,235	2,581	0,013
Опыт применения ГК	-0,240	0,092	-0,230	-2,606	0,012

Таблица 6б Характеристики регрессионной модели

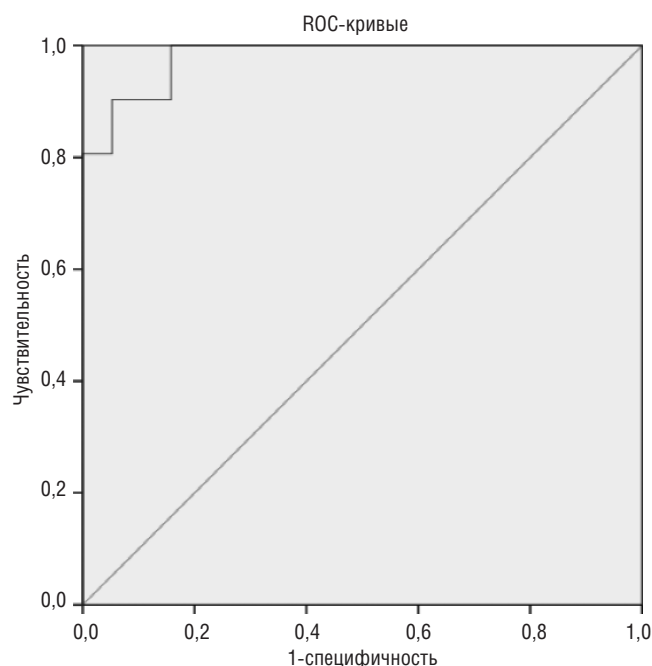
R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	F	Значимость
0,843	0,710	0,618	0,2981	7,698	<0,0001

2) $>0,45$ и $\leq 0,75$; 3) $>0,75$. Значение коэффициента прогноза $\leq 0,45$ соответствует вероятности ответа на терапию, равной 0%; $>0,45$ и $\leq 0,75$ – 61,5%; $>0,75$ – 100%, различия статистически значимы – p (χ^2 Пирсона) $<0,001$ (табл. 8).

Обсуждение

Клинические и демографические предикторы ответа на терапию БПВП и ГИБП изучались во многих исследованиях. Согласно полученным результатам, среди предикторов ответа на БПВП наиболее значимыми являются мужской пол, молодой возраст, меньшая длительность РА, более низкие исходные значения индекса DAS28 и меньшая выраженность функциональной недостаточности [35–37]. С достижением ремиссии и низкой активности РА на фоне терапии ГИБП в сочетании с БПВП или без них ассоциируются схожие факторы, а именно: молодой возраст, меньшая длительность РА, отсутствие в анамнезе терапии ГИБП. Данные, касающиеся влияния половой принадлежности, серопозитивности по РФ и АЦЦП, а также исходно более высоких показателей активности РА, достаточно противоречивы и варьируют от исследования к исследованию [5, 38, 39].

Наши данные согласуются с результатами большинства работ в том, что касается негативного влияния на эффективность терапии возраста, длительности РА и концентрации РФ [37, 40, 41]. Так же, как и в нашей работе, в ряде исследований подтверждается отрицательное воздействие ИБС, СД и высоких значений ИМТ на эффективность терапии РА [5, 42, 43]. В частности, ИМ в анамнезе ассоциировался с худшей эффективностью терапии тоцилизумабом, и, наоборот, более высокие значения DAS28 и худший ответ на терапию являлись предикторами развития ИМ [42]. Применение ГК при РА ассоциируется с большей вероятностью последующей неэффективности ГИБП, т. е.



ROC-кривая для модели прогнозирования ответа на терапию РА

Таблица 7 Характеристики ROC-кривой

область	Площадь под кривой			
	стандартная ошибка	асимптотическая значимость	асимптотический 95% доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
	0,006	<0,001	0,983	1,000

с худшим ответом на терапию, как и было продемонстрировано в нашем исследовании [44]. Достоверных сведений о связи внесуставных проявлений с эффективностью терапии РА в доступных источниках обнаружить не удалось, хотя известно, что внесуставные проявления ассоциируются с более высокой активностью РА [45].

Продemonстрированная нами связь более высоких значений DAS28 с большей выраженностью боли и лучшим ответом на терапию согласуется с результатами ряда исследований, в которых изучались предикторы ответа на ГИБП. В работе M. Soliman и соавт. [46] у пациентов с неэффективностью одного и более ГИБП высокие исходные значения DAS28 и серопозитивность по РФ ассоциировались с большим снижением активности РА через 6 мес на фоне терапии ритуксимабом. Также, согласно результатам исследования S. Kleinert и соавт. [40], у больных, получавших адалимумаб, с лучшим ответом на терапию по критериям EULAR через 12 мес ассоциируются исходно более высокие показатели DAS28, молодой возраст, меньшее ЧБС, меньшая выраженность функциональных нарушений, сопутствующая терапия МТ, мужской пол и отсутствие применения ГИБП и неселективных НПВП в анамнезе.

Более того, D. McWilliams и соавт. [47] на выборке из более чем 10 тыс. больных РА удалось показать, что воспалительная активность у 23–63% пациентов РА существенно недооценивается или переоценивается при выборе терапии. Так, у пациентов с небольшой выраженностью объективных признаков воспаления, но интенсивной болью активность по DAS28 оценивается как высокая, в результате чего они получают более адекватную терапию, включая своевременное назначение ГИБП, и в последующем чаще достигают низкой активности и ремиссии, и наоборот. В результате пациенты с исходно более высокими показателями активности РА, в том числе и за счет большей выраженности боли, чаще отвечают на терапию, чем пациенты с умеренной активностью РА.

В дополнение к этому, в нашем исследовании больные, не ответившие на терапию, были значимо старше, дольше болели РА, чаще страдали ИБС, СД и незначимо чаще имели сопутствующее шизотипическое расстройство, что могло отрицательно сказаться на приверженности их лечению и, как следствие, эффективности терапии РА (см. табл. 4). Косвенно подтверждает это предположение и тот факт, что больные, не ответившие на терапию, существенно реже соглашались на психофармакотерапию при включении в исследование. A. Scheiman-Elazary и соавт. [48] в систематическом обзоре и метаанализе среди факторов, отрицательно влияющих на приверженность лечению у больных РА, выделили старший возраст, неуверенность в пользе лекарств, принадлежность к европеоидной расе, терапию сульфасалазином или этанерцептом (по сравнению с инфликсимабом и метотрексатом); авторы также указывают, что на приверженность могут негативно повлиять большая длительность РА и количество прини-

маемых лекарств, в том числе и для лечения сопутствующих заболеваний.

Отдельный интерес представляет влияние на эффективность терапии РА шизотипического расстройства, поскольку ранее, насколько нам известно, влияние этого фактора не оценивалось. В то время как о распространенности шизотипического расстройства в популяции больных РА практически ничего не известно, данные ряда исследований демонстрируют низкую (<50%) приверженность людей с этим диагнозом лечению антипсихотическими препаратами и антидепрессантами [49, 50]. В отсутствие иных данных можно допустить, что представленное наблюдение распространяется и на приверженность противоревматической терапии.

Эффективность терапии РА в группах, где больные получали БПВП+ГИБП, была значимо выше, чем в группе БПВП, что полностью согласуется с результатами многих других исследователей. В частности, G. Hazlewood и соавт. [1] обобщили данные всех имеющихся к 2016 г. рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности при РА МТ, его комбинаций с другими БПВП и всеми ГИБП. Так, на фоне монотерапии МТ ответа ACR50 достигают порядка 41% больных, в то время как комбинированная терапия МТ и ГИБП позволяет добиться ответа у 56–67% пациентов.

В нашей работе чуть менее половины пациентов (45,8%) помимо терапии РА получали психофармакотерапию, и если влияние РТДС на активность и эффективность терапии РА можно охарактеризовать как негативное, то влияние психофармакотерапии практически не изучено. Лишь в единственном проспективном исследовании A. Jain и D. Bhaduria [51] на протяжении 24 нед сравнивались две группы больных РА: первая – с наличием коморбидной депрессии, вторая – без нее (диагностика депрессии проводилась психиатром, активность РА исходно не коррелировала с выраженностью депрессии по шкалам Монтомгери–Асберг и HADS). Все больные получали БПВП (монотерапию МТ или комбинацию БПВП); больные депрессией также получали антидепрессант флуоксетин в дозе 20 мг/сут. К сожалению, оценка эффективности терапии РА в этой работе проводилась не по критериям ACR или EULAR, а по шкале CGI (шкала общего клинического впечатления), с помощью которой как врач, так и пациент могут зафиксировать субъективное улучшение или ухудшение в баллах от 1 до 7. Хотя эффективность терапии по CGI (по оценке как врача, так и пациента) и была намного выше в группе больных, получавших антидепрессанты (хороший и очень хороший эффект отмечен у 86%, в то время как во второй группе 56% пациентов вовсе не ответили на терапию), сделать заключение можно лишь в отношении субъективного улучшения состояния как эквивалента ООСЗ по ВАШ врачом и пациентом.

Вместе с тем, согласно имеющимся данным, даже в отсутствие психофармакотерапии регрессия симптомов депрессии сопровождается уменьшением активности заболевания по DAS28, выраженности боли и функциональных ограничений по HAQ [52, 53]. Принимая во внимание тот факт, что ПР ассоциируются с более высокой активностью РА и низкой приверженностью лечению, можно предположить, что психофармакотерапия

Таблица 8 Определение вероятности ответа на терапию РА

Коэффициент прогноза ответа на терапию (n=56)	Эффективность терапии		Доля больных, ответивших на терапию, %
	неэффективна, n	эффект достигнут, n	
≤0,45	14	0	0,0
>0,45 и ≤0,75	5	9	64,3
>0,75	0	22	100,0

тревожных и депрессивных расстройств действительно способствует уменьшению активности и, соответственно, повышению эффективности терапии РА [10, 14, 17, 54].

Заключение

В настоящем исследовании мы проанализировали факторы, влияющие на эффективность терапии РА в когорте больных, получавших БПВП, а также ГИБП и/или психофармакотерапию в рамках 5-летнего наблюдения. Согласно полученным данным, большие возраст, длительность РА, уровень РФ, ИМТ, наличие СД и шизотипического расстройства, а также внесуставных проявлений РА и ИМ в анамнезе ассоциируются с меньшей вероятностью ответа на терапию РА. Более высокие значения DAS28 и боли по шкале ВРІ, терапия ГИБП и адекватная психофармакотерапия РТДС ассоциировались с большей веро-

ятностью ответа на терапию. Влияние РТДС, шизотипического расстройства и психофармакотерапии на течение, активность и эффективность терапии РА требуют дальнейшего изучения.

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.

ЛИТЕРАТУРА

- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):124. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192
- 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;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
- Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2
- Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1129-43. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.05.009
- Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;55(3):kev374. doi: 10.1093/rheumatology/kev374
- Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512-21 [Lisitsyna TA, Veltischev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):512-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
- 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)*. 2015;55(2):269-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
- Lu M-C, Guo H-R, Lin M-C, et al. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Sci Rep*. 2016;6(February):20647. doi: 10.1038/srep20647
- Benka J, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Social participation in early and established rheumatoid arthritis patients. *Disabil Rehabil*. 2016;38(12):1172-9. doi: 10.3109/09638288.2015.1076071
- Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-D'Elia H, et al. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med*. 2016;48(5):469-76. doi: 10.2340/16501977-2090
- Curtis JR, Bykerk VP, Aassi M, et al. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43(11):1997-2009. doi: 10.3899/jrheum.151212
- Markenson JA, Koenig AS, Feng JY, et al. Comparison of Physician and Patient Global Assessments Over Time in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(6):317-23. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182a2164f
- Euesden J, Matcham F, Hotopf M, et al. The Relationship Between Mental Health, Disease Severity, and Genetic Risk for Depression in Early Rheumatoid Arthritis. *Psychosom Med*. 2017;79(6):638-45. doi: 10.1097/PSY.0000000000000462
- Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):765-75. doi: 10.1002/acr.22515
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа: Москва, 2017. [Nasonov EL. *Rheumatology. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Амירджанова ВН, Койлубаева ГН, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-64 [Amirdzhanova VN, Koylubaeva GN, Goryachev DV, et al. The validation of the Russian version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-64 (In Russ.)].
- Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
- 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(1):34-40. doi: 10.1002/art.1780390105

23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
24. 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
25. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
26. Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 1962. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions of a person and their violation in cases of local brain damage]. 2nd ed. Moscow: MSU Publishing House; 1962 (In Russ.)].
27. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев: Здоров'я; 1988 [Khersonskiy BG. *Metod piktoqramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zaboolevaniy* [The method of pictograms in the psychodiagnosis of mental illness]. Kiev: Zdorov'ia, 1988 (In Russ.)].
28. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. 1993: xiii+248p. doi: 10.1002/1520-6505(2000)9:5<201::AID-EVAN2>3.3.CO;2-P
29. Зейгарник БВ. Патология мышления. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 1962 [Zeygarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of Thinking]. 2nd ed. Moscow: MSU Publishing House; 1962 (In Russ.)].
30. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. 3-е изд. Москва: «КСП»; 1995. [Prostye analogii. *Al'manakh psikhologicheskikh testov* [Simple analogies. Almanac of psychological tests]. 3rd ed. Moscow: «KSP»; 1995 (In Russ.)].
31. Рубинштейн СЯ; Бутенко Г, редактор. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва: Издательство Института психотерапии; 2010 [Rubinshteyn SYa, Butenko G, editor. *Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic]. Moscow: Publishing house of the Institute of Psychotherapy; 2010 (In Russ.)].
32. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders?: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association; 2000.
33. Герасимов АН. Медицинская статистика: учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007 [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: textbook]. Moscow: Meditsinskoe informat-sionnoe agentstvo; 2007 (In Russ.)].
34. Абрамкин АА. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):339-45 [Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):339-45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-339-34
35. Lee K-E, Choi S-E, Xu H, et al. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2027-34. doi: 10.1007/s00296-017-3833-z
36. Katchamart W, Johnson S, Lin H-JL, et al. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1128-43. doi: 10.1002/acr.20188
37. Yu MB, Firek A, Langridge WHR. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology*. March 12, 2018;1-10. doi: 10.1007/s10787-018-0459-z
38. Romao VC, Vital EM, Fonseca JE, et al. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):239. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
39. Hamann P, Holland R, Hyrich K, et al. Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):783-93. doi: 10.1002/acr.23016
40. Kleinert S, Tony HP, Krause A, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: Data from a German noninterventional observational study. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2759-67. doi: 10.1007/s00296-011-2033-5
41. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3776-82. doi: 10.1002/art.20659
42. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):76-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket301
43. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, et al. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;57(2):329-36. doi: 10.1007/s00393-017-0294-4
44. Asai S, Fujibayashi T, Oguchi T, et al. Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic treatment: A multicenter observational cohort study. *Mod Rheumatol*. March 4, 2017;1-6. doi: 10.1080/14397595.2017.1332558
45. Akter N, Qureshi NK, Hoque MA, et al. Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis & its relation with Treatment Outcome: a tertiary care hospital experience. *KYAMC J*. 2015;6(1):570-3. doi: 10.3329/kyamcj.v6i1.32784
46. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Effectiveness of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Observational Study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol*. 2012;39(2):240-6. doi: 10.3899/jrheum.110610
47. McWilliams DF, Ferguson E, Young A, et al. Discordant inflammation and pain in early and established rheumatoid arthritis: Latent Class Analysis of Early Rheumatoid Arthritis Network and British Society for Rheumatology Biologics Register data. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):295. doi: 10.1186/s13075-016-1186-8
48. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, et al. The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(3):512-23. doi: 10.3899/jrheum.141371
49. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, et al. Treatment Patterns and Antipsychotic Medication Adherence Among Commercially Insured Patients With Schizoaffective Disorder in the United States. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):429-35. doi: 10.1097/JCP.0000000000000549
50. Gray R, Bressington D, Ivanecka A, et al. Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:90. doi: 10.1186/s12888-016-0801-1
51. Jain A, Bhadauria D. Evaluation of efficacy of fluoxetine in the management of major depression and arthritis in patients of Rheumatoid Arthritis. *Ind J Rheumatol*. 2013;8(4):165-9. doi: 10.1016/j.injr.2013.08.001
52. Kekow J, Moots R, Khandker R, et al. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
53. Karpouzas GA, Draper T, Moran R, et al. Trends in functional disability and determinants of clinically meaningful change over time in Hispanics with Rheumatoid arthritis in the United States. *Arthritis Care Res*. 2016;69(2):294-8. doi: 10.1002/acr.22924
54. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2017;00(00):1. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489