

ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ

ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

В.Н. Амирджанова

Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель: оценить клинически значимые изменения показателей качества жизни (КЖ) у больных ревматоидным артритом (РА) и разработать критерии эффективности терапии по показателям КЖ.

Изучены 258 больных достоверным по критериям ACR РА, прошедших 6 мес наблюдения, получивших стандартную терапию. Ср. возраст больных — $51,4 \pm 11,6$ лет; длительность болезни $9,0 \pm 8,7$ лет, 58,8% больных были серопозитивны; 39,9% — умеренной (39,9%) и высокой (54,3%) степенью активности. 50,4% пациентов имели III и IV рентгенологические стадии, III и IV функциональные классы (ФК). Все пациенты заполнили опросники HAQ, EQ-5D, SF-36. Эффективность терапии по критериям ACR, минимальные клинически значимые изменения по величине эффекта (ВЭ), определялось соотношением показателей КЖ до и после лечения.

Разница показателей, воспринимаемая пациентами: для индекса HAQ 0,22 балла, для индекса EQ-5D 0,1 балла, для шкал SF-36 МКИ имели колебания от 2 до 5 баллов. Улучшения здоровья, начиная с 30% уровня улучшения, при терапии отсутствовал при разнице значений Δ HAQ $\leq 0,22$ балла, соответствующему улучшению соответствовали показатели 0,22

$\leq \Delta$ HAQ $\leq 0,36$; эффект терапии был удовлетворительным при $0,36 < \Delta$ HAQ $< 0,8$; выраженному клиническому улучшению соответствовали значения Δ HAQ $\geq 0,80$ баллов. При разнице значений Δ EQ-5D $< 0,1$ балла эффект терапии отсутствовал; слабому клиническому улучшению соответствовал показатель 0,10 $\leq \Delta$ EQ-5D $\leq 0,24$; эффект терапии может считаться удовлетворительным в интервале $0,24 < \Delta$ EQ-5D $< 0,31$; выраженным при Δ EQ-5D $\geq 0,31$ балла.

Заключение. Общие опросники КЖ EQ-5D и SF-36 являются менее чувствительными при оценке эффективности терапии больных РА по сравнению с HAQ. Оценка эффективности терапии по опроснику SF-36 может быть определена по отдельным шкалам в сравнении с популяционным контролем соответствующего пола и возраста пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, опросники КЖ, минимальные клинически значимые изменения, эффективность терапии

Согласно определению качества жизни (КЖ) [1], комплексная его оценка включает субъективное восприятие различных аспектов жизнедеятельности человека, которые могут быть определены с

помощью различных инструментов — опросников КЖ. Не менее важна и разработка критериев оценки эффективности терапии по показателям КЖ с определением минимально значимых изменений этих показателей при динамическом наблюдении за пациентами.

В настоящее время это становится необходимым в связи с внедрением в ревматологическую

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-42-85

практику высокотехнологичных методов лечения — нового класса генно-инженерных биологических препаратов-ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α): химерных (инфликсимаб) и полностью человеческих (адалимумаб) антител, а также анти-CD20 IgG1 моноклональных антител (ритуксимаб).

Применение биологических агентов позволяет добиться поразительных успехов в лечении РА и улучшить КЖ больных.

Данные о значительном улучшении КЖ больных РА были получены в многоцентровых двойных слепых контролируемых исследованиях. Так, в исследовании ARMADA [2] к 6 месяцу терапии адалимумабом 32 % больных имели клиническую ремиссию ($DAS28 < 2,6$) и 43% к 4-му году терапии. На протяжении 4 лет 80-82% пациентов имели клинически значимое улучшение по специфическому опроснику HAQ, а от 14 до 24% пациентов достигли и сохранили состояние полной нормальной физической функции суставов во время лечения адалимумабом, что соответствовало КЖ, не отличимого от здоровых респондентов. Значительное улучшение КЖ было показано и по всем шкалам общего опросника SF-36, в том числе по суммарным измерениям физического и психологического здоровья. Несмотря на то, что в России исследований КЖ при применении биологических агентов не проводилось, необходимость определения критериев эффективности даже стандартной, общепринятой терапии больных РА является актуальной задачей.

Материал и методы

В исследование включено 258 больных РА, принимавших участие в многоцентровом исследовании КЖ «МИРАЖ» 5 центров РФ (Москва, Саратов, Тула, Рязань, Ярославль), обследованных первоначально и через 6 мес наблюдения. Больные получали индивидуально подобранную антиревматическую терапию в соответствии с показаниями для каждого пациента, стандартами ведения больных РА и материальными возможностями больного в условиях реальной клинической практики: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), глюкокортикоиды, локальную терапию.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, из которой следует, что большинство больных были женского пола, их средний возраст составил $51,4 \pm 11,6$ лет, длительность заболевания от 1 года до 18 лет ($9,0 \pm 8,7$ лет). 58,8% пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору, 17,8% имели внесуставные проявления заболевания. Преобладали больные с умеренной (39,9%) и высокой (54,3%) степенями активности заболевания по DAS28; 50,4% пациентов имели III и IV рентгенологические стадии заболевания, 42,7% — III и IV функциональные классы (ФК).

Таблица 1

ОСНОВНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА (N=258)

Параметры	Число пациентов, n	%
Женщины	220	85,3
Мужчины	38	14,7
Возраст ($M \pm \sigma$), годы	$51,4 \pm 11,6$	
Длительность заболевания ($M \pm \sigma$), годы	$9,0 \pm 8,7$	
Серопозитивные по РФ	150	58,1
Внесуставные проявления болезни	46	17,8
Степень активности по DAS 28		
низкая ($DAS 28 < 3,2$)	15	5,8
умеренная ($3,2 \leq DAS 28 \leq 5,1$)	103	39,9
высокая ($DAS 28 > 5,1$)	140	54,3
Рентгенологическая стадия		
I	23	8,9
II	105	40,7
III	82	31,8
IV	48	18,6
Функциональный класс (ACR)		
I	24	9,3
II	124	48,0
III	99	38,4
IV	11	4,3

Все пациенты заполняли валидированные опросники HAQ [2], EQ-5D [3], SF-36 [4]. Эффективность терапии оценивалась по критериям ACR [5], минимальные клинически значимые изменения (МКИ) определялись как «наименьшая разница в значениях по шкалам КЖ, которая воспринималась пациентом как существенная и которая могла влиять на программу лечения пациента» [6].

Величина эффекта (ВЭ) вычислялась отношением разности средних величин показателей КЖ к стандартному отклонению в начале исследования [7, 8, 9]:

$$VЭ = \frac{M1 - M_0}{\sigma_0}$$

95% доверительные интервалы (ДИ) для разницы выборочных средних значений определялись следующим неравенством [10]:

$$(X_1 - X_2) - t_{0,05} S_{x1-x2} < \mu_1 - \mu_2 < (X_1 - X_2) + t_{0,05} S_{x1-x2},$$

где:

$(X_1 - X_2)$ — разность выборочных средних

S_{x1-x2} — стандартная ошибка разности выборочных средних

$t_{0,05}$ — критическое значение, определяемое по таблице в зависимости

от числа степеней свободы с уровнем значимости 0,05

$\mu_1 - \mu_2$ — доверительный интервал для разницы выборочных средних

ВЭ оценивалась по следующим градациям: менее 0,2 баллов – нет эффекта, от 0,2 до 0,5 баллов эффект считался минимальным, от 0,5 до 0,8 – умеренным, выше 0,8 – выраженным [9, 11,].

Обработка шкал SF-36 производилась с использованием SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide [4] и специального лицензионного авторского пакета статистических программ.

Статистическая обработка материала производилась с использованием программ Excel 5.0, Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий применялись методы описательной статистики, t-тест для зависимых и независимых выборок. При нормальном распределении выборки для парных сравнений использовался t-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$. Для анализа выборок, отличных от нормального распределения, использовался непараметрический метод Краскела-Уоллиса.

Результаты и обсуждение

В зависимости от эффективности терапии по критериям ACR больные были разделены на 5 групп:

I группа включала 108 пациентов (ср. возраст $50,34 \pm 10,76$ лет, из них 83,6% жен.) у которых существенного улучшения состояния здоровья отмечено не было,

II – 59 пациентов с 20% улучшением состояния здоровья (ср. возраст $52,1 \pm 10,0$ лет, из них 88,2% жен.),

III – 54 пациентов с 30% улучшением (ср. возраст $51,91 \pm 12,75$ лет, из них 94,7% жен.),

IV – 21 пациента с 50% улучшением (ср. возраст $53,48 \pm 13,62$ лет, из них 80,9% жен.),

V – 16 пациентов с 70% улучшением (ср. возраст $52,31 \pm 16,34$ лет, из них 81,2% жен.). Пациенты всех групп были сравнимы по возрасту и полу ($p > 0,05$).

У больных РА без улучшения состояния здоровья по критериям ACR не отмечалось и улучшения показателей КЖ. ВЭ была представлена либо отрицательными значениями (по индексу EQ-5D = -0,27), что свидетельствовало об ухудшении некоторых показателей КЖ в данной группе больных, либо была близка к нулю (по шкалам SF-36 от 0,002 до 0,007), не достигая минимально значимой величины и по индексу HAQ (ВЭ = 0,11).

Для определения МКИ по стандартизованным показателям SF-36, индексам HAQ и EQ-5D был проведен анализ показателей КЖ группы пациентов, имевших 20% улучшение по критериям ACR через 6 мес терапии (табл. 2).

В этой группе больных минимальной клинически значимой величины эффекта $\geq 0,2$ баллов удалось достичь по индексу HAQ (0,33), следовательно, изменения индекса HAQ на 0,22 балла можно было считать минимальными и клинически значимыми. Минимальная величина эффекта была получена

Таблица 2
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ ПАЦИЕНТОВ РА С 20% УЛУЧШЕНИЕМ ПО КРИТЕРИЯМ ACR (N=59)

Показатели КЖ (n=69)	Первичное обследование (M $\pm$ σ)	Обследование через 6 мес наблюдения (M $\pm$ σ)	Разница средних	Величина эффекта
HAQ	1,31 $\pm$ 0,66	1,09 $\pm$ 0,63	0,22	0,33
EQ-5D-индекс	0,44 $\pm$ 0,30	0,43 $\pm$ 0,29	-0,01	-0,03
Стандартизованные шкалы SF-36				
PF	34,27 $\pm$ 8,77	34,22 $\pm$ 8,76	-0,05	-0,006
RP	39,82 $\pm$ 5,80	39,77 $\pm$ 6,27	-0,05	-0,009
BP	39,16 $\pm$ 6,21	40,52 $\pm$ 5,45	1,36	0,22
GH	39,93 $\pm$ 7,66	39,94 $\pm$ 6,10	0,01	0,001
VT	41,53 $\pm$ 7,26	43,20 $\pm$ 6,15	1,67	0,23
SF	42,62 $\pm$ 10,84	43,07 $\pm$ 8,86	0,45	0,04
RE	42,78 $\pm$ 9,13	42,69 $\pm$ 9,39	-0,09	-0,01
MN	42,58 $\pm$ 8,15	44,03 $\pm$ 7,04	1,45	0,18

Примечание: HAQ (Health Assessment Questionnaire) – специфический опросник КЖ, EQ-5D (EuroQOL-5D) – общий опросник оценки КЖ, SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) – общий опросник КЖ и его шкалы:

PF – шкала физического функционирования, RF – шкала ролевого физического функционирования, BP – шкала боли, GH – шкала общего состояния здоровья, VT – шкала оценки жизнеспособности, RE – шкала ролевого эмоционального функционирования, SF – шкала социального функционирования, MN – шкала психологического здоровья.

и по двум шкалам опросника SF-36: боли (0,22) и жизнеспособности (0,23).

Величина эффекта по индексу EQ-5D имела по-прежнему отрицательное значение. Дополнительно было проведено сравнение показателей КЖ больных РА через 6 мес терапии с показателями популяционного контроля по SF-36, которые соответствовали не средним значениям популяции, а нижней границе популяционной нормы (25% квартиля) (табл. 3). Поскольку возраст пациентов во всех группах был в среднем от 50 до 52 лет, то сравнение проводилось с респондентами именно этой возрастной группы.

Через 6 мес наблюдения показатели шкал RF, VT, SF, RE и MN были сравнимы с минимальными значениями 25% квартиля популяционного контроля. Показатели остальных шкал оставались ниже этого уровня. Средних показателей КЖ популяционного контроля не удалось достичь ни по одному показателю. Таким образом, при 20% клиническом улучшении отдельные шкалы SF-36 и индекс HAQ оказались чувствительными к изменениям.

В связи с тем, что 20% уровень улучшения по критериям ACR оказался недостаточным для улучшения КЖ по большинству шкал общих опросников, оценка показателей КЖ в динамике была проведена у больных с 30% улучшением состояния здоровья.

Для определения МКИ показателей SF-36 и EQ-5D была проанализирована их динамика у 58

Таблица 3

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЖ ПОПУЛЯЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ВОЗРАСТЕ ОТ 45 ДО 54 ЛЕТ ПО SF-36

Возраст 45-54 года мужчины и женщины (n=783)	Средние значения, процентили, стан- дартное отклонение, размах	Шкалы SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
	Mean	48,19	47,94	47,51	47,66	48,01	47,87	49,05	48,58
	25%	43,25	37,30	42,27	41,44	40,82	41,60	36,36	42,58
	50%(Me)	51,18	43,20	46,08	46,61	47,65	46,94	52,25	48,59
	75%	55,15	60,90	54,83	54,36	56,75	57,61	60,19	56,60
	SD	9,82	9,88	9,60	9,44	9,85	9,87	10,05	10,18
	Min-Max	19-59	37-61	27-65	21-72	25-70	20-63	36-60	21-71

Таблица 4

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ ПАЦИЕНТОВ РА С 30% УЛУЧШЕНИЕМ ПО КРИТЕРИЯМ ACR (N=54)

Показатели КЖ (n=58)	Первичное обсле- дова- ние (M ± σ)	Обследование через 6 мес наблюдения (M ± σ)	Разница средних	Величина эффекта
HAQ	1,29 ± 0,54	1,06 ± 0,58	0,26	0,48
EQ-5D- индекс	0,44 ± 0,29	0,54 ± 0,24	0,10	0,34
Стандартизованные шкалы SF-36				
PF	34,93 ± 8,92	38,43 ± 10,68	3,5	0,39
RP	40,72 ± 6,68	42,79 ± 9,04	2,07	0,31
BP	39,56 ± 7,03	44,50 ± 9,95	4,94	0,70
GH	40,67 ± 8,49	43,70 ± 8,08	3,03	0,36
VT	42,02 ± 7,48	47,18 ± 6,90	5,16	0,69
SF	41,98 ± 11,22	46,94 ± 10,53	4,96	0,44
RE	45,14 ± 9,21	46,22 ± 10,86	1,08	0,12
MH	43,32 ± 8,55	48,80 ± 7,17	5,48	0,64

больных, имевших 30% улучшение (табл. 4). В этой группе величина эффекта по индексу HAQ составила 0,48 баллов, что соответствовало улучшению возможностей пациентов выполнять действия в повседневной жизни; EQ-5D — 0,34 балла, следовательно, разница индекса EQ-5D в 0,1 балл могла рассматриваться в качестве минимально значимого изменения.

При 30% клиническом улучшении по всем шкалам SF-36 (кроме ролевого эмоционального функционирования) отмечалось улучшение КЖ. Небольшое улучшение достигнуто по шкалам общего здоровья, физического функционирования, в том числе и по суммарным измерениям (величина эффекта была в пределах 0,31 — 0,48 баллов). По шкалам боли, психического здоровья и жизнеспособности отмечалось умеренное улучшение КЖ (величина эффекта находилась в пределах 0,64 — 0,70 баллов). Улучшение параметров КЖ до уровня, близкого к нижним значениям популяционной нормы, было достигнуто по всем шкалам, кроме шкалы физического функционирования (табл. 3). Средне-популяционные значения были достигнуты по шкале ментальных функций (48,80 ± 7,17 у больных РА и 47,56 ± 10,22 в популяции). В целом, пациенты с 30% клиническим улучшением реально ощущали улучшение их КЖ.

Таблица 5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ ПАЦИЕНТОВ РА С 50% УЛУЧШЕНИЕМ ПО КРИТЕРИЯМ ACR (N=21)

Показатели КЖ (n=22)	Первичное обсле- дова- ние (M ± σ)	Обследование через 6 мес наблюдения (M ± σ)	Разница средних	Величина эффекта
HAQ	1,41 ± 0,78	1,05 ± 0,56	0,36	0,50
EQ-5D- индекс	0,28 ± 0,33	0,52 ± 0,24	0,24	0,73
Стандартизованные шкалы SF-36				
PF	30,97 ± 9,50	37,21 ± 8,73	6,24	0,66
RP	40,1 ± 17,38	42,13 ± 7,65	2,03	0,12
BP	37,72 ± 5,72	44,45 ± 6,76	6,73	1,18
GH	40,19 ± 7,38	43,70 ± 8,08	3,51	0,48
VT	40,94 ± 7,63	46,21 ± 7,71	5,27	0,70
SF	39,83 ± 13,43	46,45 ± 9,59	6,62	0,49
RE	45,06 ± 9,70	46,11 ± 9,79	1,05	0,11
MH	44,87 ± 9,78	47,31 ± 6,56	2,44	0,25

К 6 мес наблюдения у 22 пациентов имелось 50% улучшение по критериям ACR. Величина эффекта терапии представлена в табл. 5, из которой следует, что КЖ этой группы больных значительно улучшилось по индексам HAQ и EQ-5D, достигнув величин эффекта 0,50 и 0,73 соответственно.

Величина эффекта большинства шкал SF-36 (физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и суммарного физического здоровья) при ACR-50% соответствовала умеренному улучшению КЖ. Динамика шкалы боли показывала выраженное улучшение КЖ (величина эффекта 1,18). Параметры КЖ превысили уровень нижнего значения популяционной нормы по всем показателям SF-36, кроме шкалы физического функционирования.

Выраженное клиническое улучшение (70% по критериям ACR) было получено у 19 пациентов РА к 6 мес наблюдения. Величина эффекта по индексам HAQ и EQ-5D (табл. 6) была 1,05 и 0,95 баллов соответственно, по показателям шкал SF-36 (шкалам физических функций, боли, общего здоровья, жизнеспособности, социальному функционированию) была более 0,8 баллов, а шкалам ментальных функций приближалась к этому значению (0,73), следовательно, в этой группе больных было достигнуто выраженное улучшение КЖ пациентов.

Фото к статье В.В.Бадюкин
«КОСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ»

Рис.1. Крупнокадровая рентгенограмма дистальных отделов стоп. Акральный остеолит ногтевых бугристостей многих дистальных фаланг. Внутрисуставной остеолит дистального межфалангового сустава 5-го пальца стопы. Периостальные явления преимущественно на дистальных фалангах

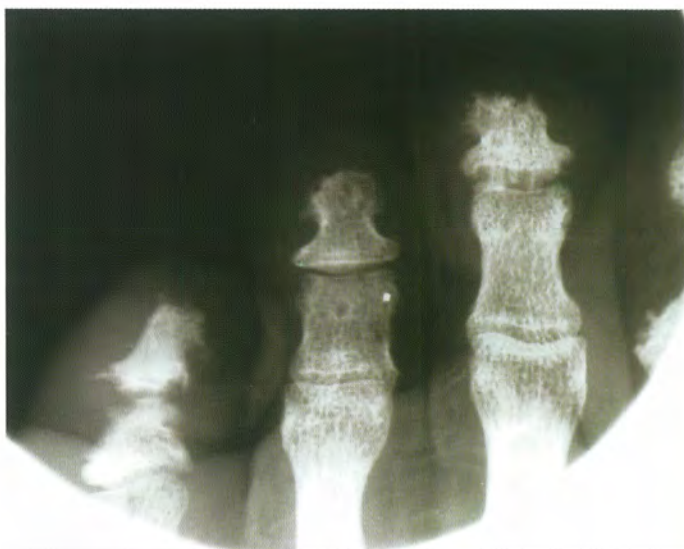


Рис.2. Рентгенограмма дистальных отделов стоп. Псориатический мутилирующий артрит у 6-ного с генерализованным экссудативным псориазом. Давность суставного синдрома 12 лет. Ярко выраженный внутрисуставной остеолит (отсутствуют все плюсневые головки и проксимальные эпифизы основных фаланг вследствие остеолита)



Рис.3. Рентгенограмма дистальных отделов стоп. Остеолитический вариант ПА. Псориатический мутилирующий артрит. Давность суставного синдрома 19 лет. Сочетание различных видов костной резорбции: внутрисуставного остеолита по типу "pencil in cap", истинной костной атрофии преимущественно основных фаланг и акрального остеолита, что наиболее выражено в дистальной фаланге 1-го пальца слева (скошена ногтевая бугристость)



Рис. 4. Рентгенограмма стоп. Остеолитический вариант у больного с торпидным вульгарным псориазом с пустулизацией. Давность псориаза и ПА 28 лет. Значительный околоуставной остеопороз. Анкилозированы некоторые дистальные суставы, включая межфаланговый сустав 1-го пальца правой стопы, а также плюснефаланговые суставы. Остеолит суставных отделов костей, образующих плюснефаланговые суставы и межфаланговый сустав 1-го левого пальца



**Фото к статье О.Н. Егоровой с соавт.
«ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА
(ТТ, ЭПШТЕЙН-БАРР) И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ»**

Рис.1
Выраженный отек ног с мацерацией



Рис.2
Кожных покровов у б-ой В., 21 года.



**Фото к статье М.С. Елисеева с соавт.
«КРИСТАЛЛЫ ХОЛЕСТЕРИНА В ПОДАГРИЧЕСКОМ ТОФУСЕ»**

Рис.1



Рис.1. Подкожные тофусы в области левого локтевого сустава

рис.2 кристаллы моноурата натрия в пунктате подкожного узла (игловидной формы)

рис.3 Кристаллы холестерина в том же пунктате (пластинчатые, почти квадратной формы)

Рис.2

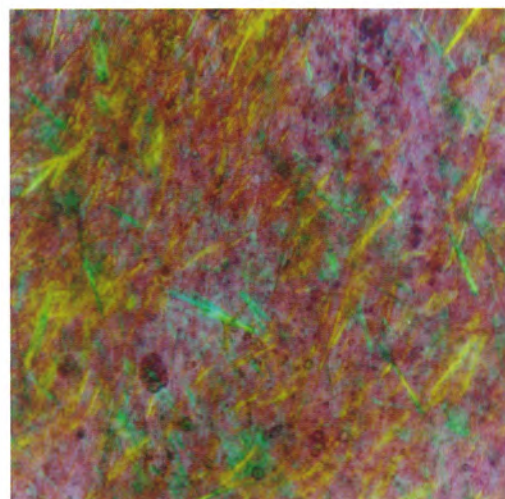


Рис.3

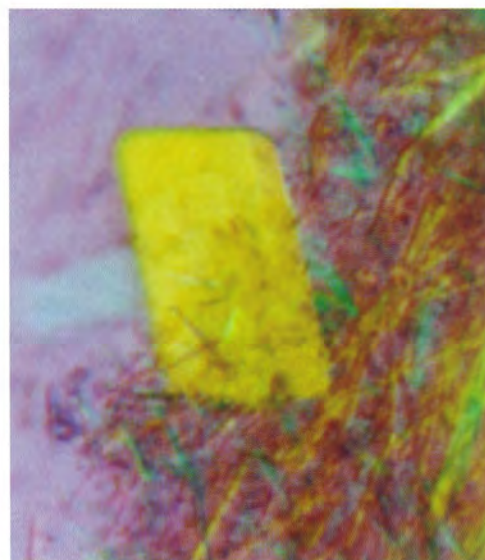


Таблица 6
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ ПАЦИЕНТОВ РА С 70% УЛУЧШЕНИЕМ ПО КРИТЕРИЯМ ACR (N=16)

Показатели КЖ (n=19)	Первичное обследование (M ± σ)	Обследование через 6 мес наблюдения (M ± σ)	Разница средних	Величина эффекта
HAQ	1,34±0,76	0,54±0,53	0,8	1,05
EQ-5D-индекс	0,41±0,34	0,72±0,14	0,31	0,91
Стандартизованные шкалы SF-36				
PF	34,57±10,04	43,14±10,63	8,57	0,85
RP	40,62±6,45	48,79±10,67	9,17	1,27
BP	38,70±8,04	51,99±8,92	13,29	1,65
GH	42,26±8,46	49,52±8,06	7,26	0,86
VT	42,82±8,47	50,41±8,89	8,14	0,96
SF	41,27±10,93	53,12±10,56	11,85	1,08
RE	46,28±10,85	53,08±10,22	6,8	0,63
MH	44,21±9,83	51,43±8,99	7,22	0,73

Параметры КЖ по SF-36 при 70% клиническом улучшении больных РА были близки к среднепопуляционным значениям.

В амбулаторной практике ревматолога расчет величины эффекта довольно сложен, поэтому мы определили соответствие величины эффекта показателя индивидуальной разницы значений индексов HAQ и EQ-5D при различном его уровне (табл. 7).

Таблица 7
СООТВЕТСТВИЕ ВЕЛИЧИНЫ ЭФФЕКТА РАЗНИЦЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ИНДЕКСОВ HAQ И EQ-5D

Величина эффекта терапии		Разница показателей КЖ до и после лечения	
		HAQ	EQ-5D
нет эффекта	<0,2	0,10	0,05
слабый	0,2-0,49	0,22	0,10
умеренный	0,5-0,8	0,36	0,24
выраженный	>0,8	0,80	0,31

Для индекса HAQ минимальным клинически значимым отличием являлась разница показателей в 0,22 балла, для EQ-5D – 0,10 балла.

Далее были определены критерии слабого, умеренного и выраженного эффекта терапии для индексов HAQ и EQ-5D.

Эффект терапии может считаться отсутствующим при разнице значений до и после лечения для HAQ <0,22 баллов, EQ-5D < 0,10 баллов. Слабому клиническому улучшению соответствуют показатели: $0,22 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,36$; $0,10 \leq \Delta \text{EQ-5D} \leq 0,24$. Эффект терапии может считаться умеренным, если $0,36 < \Delta \text{HAQ} < 0,8$; $0,24 < \Delta \text{EQ-5D} < 0,31$. Выраженному клиническому улучшению соответствуют изменения: $\text{HAQ} \geq 0,80$ баллов, индекса EQ-5D $\geq 0,31$ баллов.

Поскольку каждая из шкал SF-36 при слабом, умеренном и выраженном эффекте терапии имела свою индивидуальную разницу значений до и после лечения (при 30,0% улучшении она колебалась от

2,07 до 5,48 балла; при 50% улучшении – от 2,44 до 6,73 баллов; при 70% улучшении – от 6,8 до 13,29 баллов), определение среднего балла улучшения по опроснику SF-36 представлялось нам некорректным, а оценка эффективности терапии могла быть произведена либо по отдельным шкалам SF-36, либо при сравнении показателей пациентов с популяционным контролем.

Заключение

Таким образом, улучшение показателей КЖ больных РА происходило несколько медленнее, чем клиническое улучшение, традиционно оцениваемое врачом. Специфический опросник HAQ оказался более чувствительным к изменениям, отличая минимальное, 20% улучшение состояния здоровья пациентов РА. Чувствительность индекса EQ-5D и большинства шкал SF-36 была несколько ниже, они определяли клинически значимые изменения, начиная лишь с 30% улучшения по критериям ACR, при этом оценка эффективности терапии по опроснику SF-36 могла быть определена только при сравнении отдельных шкал до и после лечения друг с другом или при их сравнении со стандартизованными показателями популяционного контроля респондентов соответствующего пола и возраста.

Выводы

1. Минимальные клинически значимые отличия показателей КЖ могут применяться для оценки эффективности терапии больных РА, а разработанные критерии – дифференцированно определять уровень этого ответа.

2. Минимальная разница показателей, которая воспринималась пациентами как существенная, составила: для индекса HAQ 0,22 балла, для индекса EQ-5D 0,10 баллов.

3. Для оценки эффективности терапии больных РА в общей клинической практике и научных исследованиях могут быть использованы следующие изменения индекса HAQ: эффект терапии отсутствует при разнице значений $\Delta \text{HAQ} < 0,22$ баллов; слабому клиническому улучшению соответствуют показатели $0,22 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,36$; эффект терапии может считаться удовлетворительным при $0,36 < \Delta \text{HAQ} < 0,8$; выраженному клиническому улучшению соответствуют значения $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$ баллов.

4. Для научных исследований оценка эффективности терапии больных РА по опроснику EQ-5D может быть определена по следующим градациям: при разнице значений $\Delta \text{EQ-5D} < 0,1$ балла эффект терапии отсутствует; слабому клиническому улучшению соответствуют показатели $0,10 \leq \Delta \text{EQ-5D} \leq 0,24$; эффект терапии может считаться удовлетворительным в интервале $0,24 < \Delta \text{EQ-5D} < 0,31$; выраженному клиническому улучшению соответствуют значения индекса $\Delta \text{EQ-5D} \geq 0,31$ балла.

5. Общие опросники КЖ EQ-5D и SF-36 являются менее чувствительными, по сравнению с НАQ, при оценке эффективности терапии больных РА, нижним порогом чувствительности которых является 30% улучшение состояния здоровья.

6. Общий опросник SF-36 для оценки КЖ больных РА и определения эффективности терапии может быть использован для научных исследований с учетом пола и возраста пациентов при сравнении с данными популяционного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

- Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике. Тер.архив, 2005, 5, 23-26
- van Gestel A.M., Andersson J.J., van Riel P.L. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. J.Rheumatol., 1999, 26, 705-711
- Олюнин Ю.А. Определение активности воспалительного процесса и оценка эффективности системной и локальной терапии ревматоидного артрита. Дисс.д.м.н., 2007, 223с
- Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthr. Rheum., 1980, 23, 137-145
- Pincus T., Strand V., Koch G. et al. An index of the three core data set patient questionnaire measures distinguishes efficacy of treatment from of placebo as effectively as ACR 20% response criteria or the DAS in a rheumatoid arthritis clinical trial. Arthr. Rheum., 2003, 48, 625-630
- Wolfe F., Michaud K., Pincus T. A Composite Diseases Activity Scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: The Patient Activity Scale (PAS/PAS-II). J. Rheumatol., 2005, 32:12, 2410-2415
- van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., van Riel P.L.C.M., van Rijswijk M.N., van de Putte L.B.A. Validity of single variables and composite indices for measuring diseases activity in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1992, 51, 177-181
- Новик А.А., Ионова Т.И.. Руководство по исследованию качества жизни в медицине, С-Петербург, Олма-Пресс, 2002, 300
- Cronbach L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika, 1951, 16, 3, 297-334
- С.Планц . Медико-биологическая статистика. «Практика», М., 1999, с194-199
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthr. Rheum., 1993, 36, 729-740
- Smolen J.S. Report o the EULAR Standing Committee on Inrenational Clinical Studies Including Therapeutic Trials. Rheumatol. Eur., 1994, 23, 37-39
- Felson D.T., Anderson J.J. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis (ACR- 20). Arthr. Rheum., 1995, 38, 727-35.
- Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. J. Am. Med. Assoc., 1949, 140, 659-662
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation gude. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts , 1993 1. Quality of life assessment in clinical trials. Ed. M.J. Staquet, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1998, 360
- Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthtitis. Arthr. Rheum., 1980, 23, 2, 137-145
- Yurst N.P., Kind P., Ruta D., Hunter M., Stubbis A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EUROQOL (EQ-5D). Brit. J. Rheumat., 1997, 36, 551-559
- Ware J. E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide, Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000, 150
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American Colledge of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1993, 36, 729-740
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal change in a disease -specific quality of life questionnaire. J. Clin. Epidemiol., 1994, 47, 1, 81-87
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica, М., Медиа Сфера, 2003, 305 с
- Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. С-Петербург, Фолиант, 2003, 430 с
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.. Математическая статистика в клинических исследованиях. ГЕОТАР-Медиа, 2004, 300с
- Планц З.С. Медико-биологическая статистика. М., Практика, 1999, 194-199
- Anderson J.J., Firschein H.E., Meenan R.F. Sensitivity of a health status measure to short-term clinical changes in arthritis. Arthr. Rheum., 1989, 32, 7, 844-850

*Abstract**V.N. Amirdjanova***Therapy efficacy assessment in patients with rheumatoid arthritis by quality of life measures**

Objective. To determine minimal clinically significant changes of quality of life (QL) measures in pts with rheumatoid arthritis (RA) and to develop criteria for therapy efficacy assessment by QL measures.

Material and methods. 258 pts with RA fulfilled ACR criteria and receiving standard antirheumatic therapy were assessed at baseline and after 6 months of follow up. The mean age was $51,4 \pm 11,6$ years, duration of the disease varied from 1 to 18 years (mean $9,0 \pm 8,7$ years). 58,8% of pts had rheumatoid factor. 39,9% of pts had moderate and 54,3% - high activity of the disease according to DAS 28. 50,4% of pts had III or IV radiological stage, 42,7% of pts had III or IV functional class (FC). All pts filled validated HAQ, EQ-5D and SF-36 questionnaires. Therapy efficacy was assessed by ACR criteria. Minimal clinically significant changes (MCSC) were calculated according to effect value (EV). EV accordance to difference of QL measures before and after treatment was determined.

Results. Minimal difference of values which was interpreted by pts as significant was 0,22 for HAQ, and 0,10 for EQ-5D. Therapy efficacy assessment can be done with following HAQ diapasons. Treatment is not effective if HAQ decrease is less than 0,22. Weak improvement corresponds to HAQ decrease from 0,22 to 0,36. $0,36 < \Delta \text{HAQ} < 0,8$ shows moderate improvement and $\Delta \text{HAQ} \geq 0,8$ can be interpreted as good effect. Therapy efficacy assessment with EQ-5D can be performed as follows. Therapy is not effective when $\Delta \text{EQ-5D} < 0,1$. $0,1 \leq \Delta \text{EQ-5D} \leq 0,24$ corresponds to weak, $0,24 < \Delta \text{EQ-5D} < 0,31$ - to moderate and $\Delta \text{EQ-5D} \geq 0,31$ to good clinical response.

Conclusion. General QL questionnaires EQ-5D and SF-36 are less sensitive than HAQ in assessment of therapy efficacy.

Key words: *rheumatoid arthritis, QL questionnaires, minimal clinically significant changes, therapy efficacy*