

# Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования

Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, А.А. Абрамкин<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтищев<sup>2,3</sup>, О.Ф. Серавина<sup>2</sup>, О.Б. Ковалевская<sup>2</sup>, А.Б. Борисова<sup>1,2</sup>, В.Г. Игнатьев<sup>4</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва,

ул. Потешная, 3, корп. 10

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва,

ул. Островитянова, 1

<sup>4</sup>АО «Р-Фарм»

119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 1116

<sup>5</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России

(Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian

Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – the Branch of the «National Medical Research

**Актуальность.** Интерлейкин (ИЛ) 6 играет важную роль в патогенезе коморбидной ревматоидному артриту (РА) депрессии, а ингибиторы ИЛ-6, используемые для лечения больных РА, могут обладать антидепрессивным эффектом.

**Цель исследования** – оценить эффективность российского ингибитора ИЛ-6 олокизумаба (ОКЗ) в отношении симптомов депрессии у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита.

**Материал и методы.** К настоящему времени включено 49 больных РА, из них 43 (87,7%) женщины; средний возраст пациентов – 47,8±12,8 года. У большинства пациентов отмечалась высокая активность РА по индексам DAS28-СРБ (Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) – 89,8%, SDAI (Simplified Disease Activity Index) – 79,6%, CDAI (Clinical Disease Activity Index) – 75,5%, а также неэффективность стабильной 12-недельной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). У всех пациентов психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра в ходе полуструктурированного интервью диагностирована депрессия (хроническая или рекуррентная) различной степени выраженности. На неделе 0 все пациенты рандомизированы методом последовательных номеров в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: в первой проводилось лечение БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели ( $n=18$ ); во второй – БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели + психофармакотерапия (ПФТ;  $n=26$ ); в третьей – БПВП+ПФТ ( $n=5$ ). Продолжительность исследования составила 24 недели. Динамика выраженности депрессии оценивалась по шкалам PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), MADRS (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); тревоги – по HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale); использовались также экспериментально-психологические проективные методики.

**Результаты.** После 12 и 24 недель терапии отмечено статистически значимое уменьшение выраженности депрессии и тревоги во всех группах пациентов. Однако конечные и исходные значений всех шкал были статистически значимо больше ( $p<0,05$ ) в группах пациентов, получающих ПФТ: БПВП+ОКЗ+ПФТ ( $\Delta_{\text{PHQ-9 } 24-0} = -6,75 \pm 3,91$ ;  $\Delta_{\text{MADRS } 24-0} = -22,5 \pm 4,83$ ;  $\Delta_{\text{HAM-A } 24-0} = -14,6 \pm 5,37$ ) и БПВП+ПФТ ( $\Delta_{\text{PHQ-9 } 24-0} = -15,5 \pm 3,53$ ;  $\Delta_{\text{MADRS } 24-0} = -25,0 \pm 1,41$ ;  $\Delta_{\text{HAM-A } 24-0} = -18,5 \pm 3,53$ ), – по сравнению с группой БПВП+ОКЗ ( $\Delta_{\text{PHQ-9 } 24-0} = -4,00 \pm 3,89$ ;  $\Delta_{\text{MADRS } 24-0} = -5,75 \pm 8,29$ ;  $\Delta_{\text{HAM-A } 24-0} = -8,50 \pm 8,21$ ). По данным полуструктурированного интервью с психиатром и проективных экспериментально-психологических методик доля больных без депрессии через 24 недели после начала терапии была статистически значимо выше в группах пациентов, получавших ПФТ: 90% в группе БПВП+ОКЗ+ПФТ, 100% в группе БПВП+ПФТ и лишь 25% в группе БПВП+ОКЗ. Терапия ОКЗ способствовала нормализации ночного сна, но не приводила к уменьшению частоты и выраженности когнитивных нарушений.

**Выводы.** ОКЗ обладает антидепрессивным эффектом при применении у пациентов с ревматоидным артритом, приводит к уменьшению частоты нарушений сна, но полный регресс симптомов депрессии при назначении ОКЗ без ПФТ возможен только у 25% больных, преимущественно у пациентов с малой депрессией. Оптимальным для полного регресса депрессии, тревоги и уменьшения частоты и выраженности когнитивных нарушений является сочетание ОКЗ и ПФТ.

**Ключевые слова:** интерлейкин 6, ревматоидный артрит, депрессия, когнитивные нарушения, олокизумаб

**Для цитирования:** Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, Игнатьев ВГ, Насонов ЕЛ. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования.

*Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):188–198.

## EFFICACY OF OLOKIZUMAB AGAINST COMORBID DEPRESSIVE DISORDER IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY

Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Anton A. Abramkin<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Veltishchev<sup>2,3</sup>, Olga F. Seravina<sup>2</sup>, Oksana B. Kovalevskaya<sup>2</sup>, Anastasia B. Borisova<sup>1,2</sup>, Vasily G. Ignatiev<sup>4</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,5</sup>

**Background.** Interleukin (IL) 6 plays an important role in the pathogenesis of comorbid rheumatoid arthritis (RA) depression, and IL-6 inhibitors (i) used to treat RA patients may have an antidepressant effect.

**Objective** – to evaluate the effectiveness of Russian iIL-6 olokizumab (OKZ) in reducing symptoms of depression in patients with moderate/high RA activity.

**Material and methods.** To date, 49 RA patients have been included, of which 43 (87.7%) are women, with an average age of 47.8±12.8 years; with a predominant high activity of RA according to DAS28 (CRP) indices (89.8%), SDAI (79.6%) and CDAI (75.5%) and inefficacy of stable 12-week therapy of cDMARDs. In all patients, a psychiatrist, in accordance with ICD-10, diagnosed depression (chronic or recurrent) of varying severity during a semi-structured interview. At week 0, all patients were randomized by the method of sequential numbers in a ratio of 1:1:1 to one of the 3 study groups: group 1 – cDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks ( $n=18$ ); group 2 – cDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks + psychopharmacotherapy (PPT) ( $n=26$ );

Center for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 107076, Russian Federation, Moscow, Potesnaya str., 3, building 10  
<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1  
<sup>4</sup>АО «R-Pharm» 119421, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 111B  
<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

#### Контакты:

Лисицына Татьяна Андреевна,  
 talisitsyna@rambler.ru  
 Contacts:  
 Tatiana Lisitsyna,  
 talisitsyna@rambler.ru

Поступила 07.02.2023

Принята 21.02.2023

group 3 – cDMARDs+PPT ( $n=5$ ). The duration of the study is 24 weeks. The dynamics of depression severity was assessed on the PHQ-9, MADRS scales; anxiety – HAM-A; experimental psychological projective techniques were also used.

**Results.** After 12 and 24 weeks of therapy, there was a significant decrease in the severity of depression and anxiety in all groups of patients. However, the difference between the final and initial values of all scales was statistically significantly greater ( $p<0.05$ ) in the groups of patients receiving PPT: cDMARDs+OKZ+PPT ( $\Delta_{\text{PHQ-9 24-0}}=-6.75\pm 3.91$ ;  $\Delta_{\text{MADRS 24-0}}=-22.5\pm 4.83$ ;  $\Delta_{\text{HAM-A 24-0}}=-14.6\pm 5.37$ ) and cDMARDs+PPT ( $\Delta_{\text{PHQ-9 24-0}}=-15.5\pm 3.53$ ;  $\Delta_{\text{MADRS 24-0}}=-25.0\pm 1.41$ ;  $\Delta_{\text{HAM-A 24-0}}=-18.5\pm 3.53$ ), compared with the cDMARDs+OKZ group ( $\Delta_{\text{PHQ-9 24-0}}=-4.00\pm 3.89$ ;  $\Delta_{\text{MADRS 24-0}}=-5.75\pm 8.29$ ;  $\Delta_{\text{HAM-A 24-0}}=-8.50\pm 8.21$ ). According to a semi-structured interview with a psychiatrist and design experimental psychological techniques, the proportion of patients without depression after 24 weeks of therapy was significantly higher in the groups of patients receiving PPT: 90% in the group of cDMARDs+OKZ+PPT and 100% – cDMARDs+PPT, as opposed to 25% in the group of cDMARDs+OKZ. OKZ therapy contributed to the normalization of night sleep but did not lead to a decrease in the frequency and severity of cognitive disorders (CD).

**Conclusions.** OKZ has an antidepressant effect in RA patients, leads to a decrease in the frequency of sleep disorders, but a complete regression of depression symptoms is possible because of the appointment of OKZ without PPT only in 25% of RA patients, mainly in patients with mild depression. Optimal for the complete regression of depression, anxiety and a decrease in the frequency and severity of CD is a combination of OKZ and PPT.

**Key words:** interleukin-6, rheumatoid arthritis, depression, cognitive disorders, olokizumab

**For citation:** Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, Ignatiev VG, Nasonov EL. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188–198 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), встречающееся у 0,5–1% населения и приводящее к серьезным социально-экономическим последствиям и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при РА являются психические расстройства, из которых наиболее часто выявляются расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), в первую очередь – хроническая и рекуррентная депрессия, и когнитивные нарушения (КН) [3–5]. Депрессия у пациентов с РА ассоциируется с усилением восприятия боли, усталостью, снижением трудоспособности и качества жизни. Все эти факторы относятся к числу показателей, оцениваемых самим пациентом (ПОСП; в англоязычной литературе – PROs, patient-reported outcomes), которым в последние годы придается особое значение при оценке эффективности терапии. Пациенты с депрессией реже достигают низкой активности и ремиссии РА, требуют увеличения затрат на лечение в связи с неэффективностью стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и необходимостью назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [6].

Высокая частота РТДС среди пациентов с РА не случайна. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств того, что эти заболевания объединяет не только общая симптоматика в виде хронической усталости, боли, нарушений сна, снижения аппетита и веса, но и общие провоцирующие стрессовые факторы и провоспалительные факторы, участвующие в патогенезе. Существует множество работ, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе психических расстройств. У пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофре-

зией определяются повышенные уровни многих провоспалительных маркеров, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6 [7–10]. При этом именно концентрация ИЛ-6 сохраняется высокой вне зависимости от обострения данных заболеваний и снижается только на фоне эффективной терапии [7].

Значимая роль ИЛ-6 в патогенезе депрессии позволяет предположить, что моноклональные антитела к ИЛ-6 или его рецепторам, которые с успехом используют для лечения больных РА, могут оказать терапевтический эффект у пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами, в патогенезе которых важную роль играет хроническое воспаление.

W.C. Drevets и соавт. [11] в систематическом обзоре обобщили результаты метаанализов исследований эффективности различных противовоспалительных препаратов, в том числе ГИБП, с разным механизмом действия в отношении «сопутствующих» депрессивных симптомов, оцененных как вторичные конечные точки в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов с ИВРЗ. Было показано, что антицитокиновые препараты, в первую очередь ингибиторы ИЛ-6, способны уменьшать симптомы депрессии.

С мая 2020 г. в России для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности с успехом используется олокизумаб (ОКЗ) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4κ), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в трех РКИ (CREDO-1, -2 и -3) [12–14].

**Целью** настоящего исследования является оценка эффективности олокизумаба в отношении симптомов депрессии у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита, недостаточно контролируемой базисными противовоспалительными препаратами.

## Материал и методы

Проводилось одноцентровое, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование фазы IV для оценки эффективности препарата ОКЗ в отношении симптомов депрессии у больных РА умеренной/высокой степени активности, недостаточно контролируемой БПВП, которое было одобрено локальным этическим комитетом и Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст 18–65 лет.
2. Диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность заболевания — не менее 12 недель до скринингового визита.
3. Стабильный режим терапии РА БПВП не менее 12 недель до скринингового визита.
4. Число припухших суставов (ЧПС)  $\geq 6$ .
5. Число болезненных суставов (ЧБС)  $\geq 6$ .
6. Уровень С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 6$  мг/л.
7. Достоверный диагноз депрессивного расстройства, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).
8. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
9. Согласие соблюдать надежный метод контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерии невключения в исследование:

1. Любое другое ревматическое заболевание, помимо РА.
2. Терминальная стадия печеночной, почечной, дыхательной недостаточности или тяжелая застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелый сахарный диабет.
3. Злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание в анамнезе.
4. Неспособность к самообслуживанию.
5. Любая текущая активная вторичная инфекция, включая туберкулёзную, гепатит В или С.
6. Беременность или кормление грудью.
7. Гиперчувствительность к другим ингибиторам ИЛ-6 в анамнезе.
8. Прием любых психотропных препаратов, помимо назначаемых в исследовании.
9. Прием любых наркотических препаратов.
10. Алкоголизм, злоупотребление лекарственными средствами и лекарственная зависимость в анамнезе.
11. Любое тяжелое хроническое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может помешать соблюдению требований протокола.

Вторичная цель исследования — оценить эффективность ОКЗ в отношении выраженности боли, усталости, нарушений сна, функционального статуса и качества жизни у больных с умеренной/высокой активностью РА, недостаточно контролируемой БПВП. Основная конечная точка: доля пациентов без признаков депрессии по данным полуструктурированного интервью с психиатром (по критериям МКБ-10) после 12 и 24 недель наблюдения. Вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших низкой активности/ремиссии РА по DAS28-СРБ (Disease Activity Score с определением СРБ), CDAI (Clinical Disease Activity

Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) на 12-й и 24-й неделях исследования и доля пациентов, не имеющих признаков хронической усталости, нарушений сна на 12 и 24 неделях исследования

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, на неделе 0 рандомизировались методом последовательных номеров в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: в первой проводилось лечение БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели; во второй — БПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели + психофармакотерапия (ПФТ); в третьей — БПВП+ПФТ. ПФТ назначалась и контролировалась психиатром Московского научно-исследовательского института психиатрии. Выбор психотропного препарата осуществлялся в зависимости от психопатологической структуры депрессии, наличия КН, типа аффективности пациента. Применялись антидепрессанты (сертралин, агомелатин, миансерин) и нейролептики (сульпирид, амисульприд, перфеназин, кветиапин). Продолжительность исследования составила 24 недели. Визиты — ежемесячно. На 12-й и 24-й неделях исследования проводилась оценка эффективности лечения в отношении симптомов депрессии и активности РА. Если пациенты к 12-й неделе исследования не достигают низкой активности по DAS28-СРБ в группе 3 (БПВП+ПФТ), им может быть добавлен к лечению ОКЗ. При выбывании пациента из исследования по любой причине вместо него включается новый.

Всего планируется включение 150 пациентов с РА умеренной/высокой степени активности по DAS28-СРБ и с коморбидной депрессией, диагностированной психиатром в соответствии с МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью.

Оценка активности РА и эффективности терапии проводится ревматологом с помощью индексов DAS28-СРБ, CDAI и SDAI на каждом визите ежемесячно [15]. Оценка выраженности депрессии и тревоги проводится врачом-психиатром на каждом визите ежемесячно с использованием шкалы депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS, Montgomery — Asberg Depression Rating Scale) [16], шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [17]; проективных психологических методик [18, 19]. Для оценки когнитивных функций использованы методики оценки памяти (механической и ассоциативной), «5-й лишний» [20], «классификация» [21]. За пороговые значения наличия депрессии и тревоги принимаются следующие показатели шкал: PHQ-9  $\geq 5$ ; MADRS  $\geq 16$ ; HAM-A  $\geq 7$ . Осмотр врачом-психиатром пациентов, получающих ПФТ, проводится еженедельно в течение первых 4 недель после назначения ПФТ, затем — ежемесячно. При недостаточной эффективности ПФТ в течение первых 4 недель терапии проводится ее коррекция. Ежемесячно регистрируются ПОСП, включая оценку функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire) [22], качества жизни по EQ-5D (EuroQoL 5-Dimension) [23]), общего состояния здоровья (ООСЗ) и боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм, утомляемости по шкале тяжести утомляемости (FSS, Fatigue Severity Scale) [24], депрессии по опроснику оценки здоровья пациентом (PHQ-9, Patient's Health Questionnaire) [25].

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — среднеквадратическое отклонение



среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых 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 с использованием критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

К моменту написания статьи в исследование включено 49 пациентов: в группу 1 (БПВП+ОКЗ) – 18, в группу 2 (БПВП+ОКЗ+ПФТ) – 26, в группу 3 (БПВП+ПФТ) – 5. Большинство пациентов во всех группах – женщины (соответственно 83,3%, 88% и 100%). Общая характеристика пациентов при включении в исследование приведена в таблице 1.

Пациенты трех групп не различались по длительности РА, выраженности боли, ЧБС, ООСЗ, выраженности функциональных ограничений по индексу HAQ, качеству жизни по индексу EQ-5D. Больные группы 2 были старше, имели большую продолжительность утренней

скованности, больше ЧПС, более высокую активность РА по индексам DAS28-СРБ и SDAI, чаще были серопозитивными по ревматоидному фактору/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, чем пациенты группы 3.

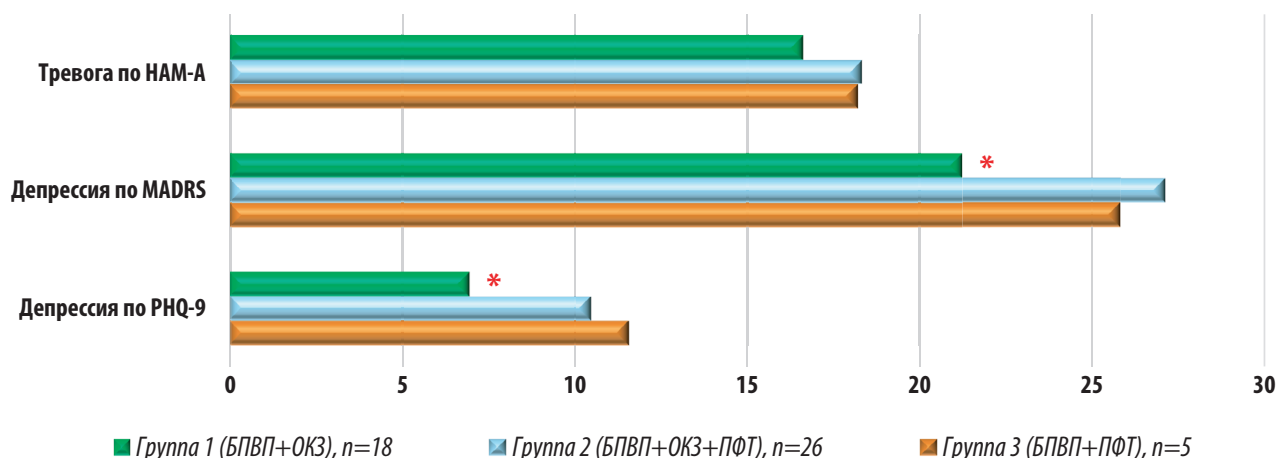
На момент включения в исследование текущее депрессивное расстройство выявлено у всех пациентов, умеренные КН – у 43 (87,7%), шизотипическое расстройство – у 14 (28,6%). При этом у 14 (28,6%) пациентов отмечена анозогнозия психического расстройства, то есть они не осознавали, что находятся в депрессии. Структура депрессии в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 25 (51%) больных было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство с текущим депрессивным эпизодом, у 22 (44,9%) – дистимия (хроническая депрессия), у 1 (2,0%) – текущий единичный депрессивный эпизод и у 1 (2,0%) – депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства. По классификации психических расстройств DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition) у 25 (51%) пациентов депрессия соответствовала выраженности большого депрессивного расстройства, у 24 (48,9%) – малого депрессивного расстройства.

Больные в группах 2 и 3 имели большую длительность и выраженность депрессии, более выраженную хроническую усталость (рис. 1, табл. 1).

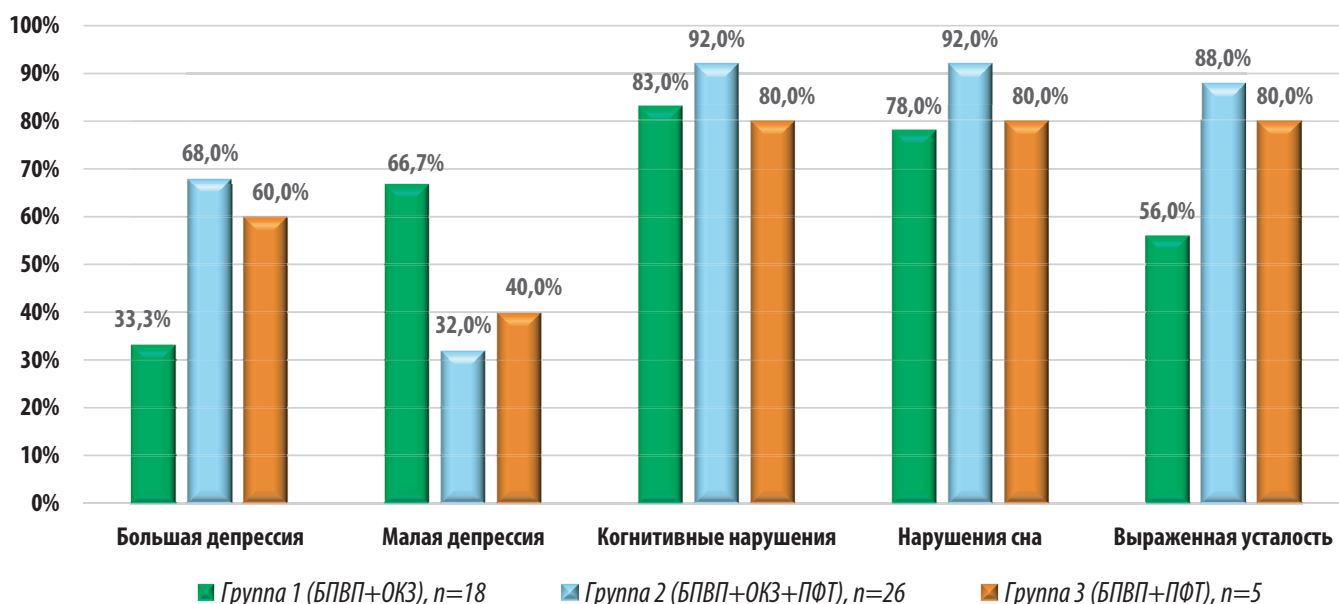
**Таблица 1.** Общая характеристика больных

Показатели	Группа 1: БПВП+ОКЗ (n=18)	Группа 2: БПВП+ОКЗ+ПФТ (n=26)	Группа 3: БПВП+ПФТ (n=5)	p
Возраст (годы), M±σ	43,5±14,7	52,0±10,5	41,2±11,1	$p_{1-2}=0,030$ $p_{2-3}=0,044$
Длительность РА (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	84 [36; 120]	84 [36; 120]	72 [36; 264]	н/з
Длительность депрессии (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	120 [72; 252]	336 [144; 414]	300 [300; 312]	$p_{1-2}=0,023$ $p_{2-3}=0,049$
Продолжительность утренней скованности (мин), Ме [25-й; 75-й процентиля]	<b>85 [30; 240]</b>	180 [120; 240]	60 [60; 60]	$p_{2-3}=0,008$
ЧПС, M±σ	8,39±3,71	9,88±3,47	6,0±2,91	$p_{2-3}=0,026$
ЧБС, M±σ	10,9±5,48	13,6±4,54	9,8±6,18	н/з
<b>ООСЗ по ВАШ (мм), M±σ:</b>				
пациентом	59,2±16,6	62,7±18,6	61,8±24,3	н/з
врачом	52,8±13,2	56,9±16,7	44,0±15,2	н/з
Боль по ВАШ (мм), M±σ	68,2±17,2	65,8±19,5	64,0±19,5	н/з
DAS28-СРБ, M±σ	5,63±0,66	5,99±0,67	5,06±1,03	$p_{2-3}=0,014$
SDAI, M±σ	34,6±10,3	38,6±10,3	27,2±11,4	$p_{2-3}=0,032$
CDAI, M±σ	29,2±10,3	35,1±9,41	25,8±10,6	н/з
Индекс HAQ, M±σ	1,32±0,56	1,46±0,55	1,16±0,50	н/з
Индекс качества жизни EQ-5D, Ме [25-й; 75-й процентиля]	0,52 [-0,02; 0,62]	0,52 [-0,02; 0,59]	0,52 [0,52; 0,52]	н/з
Выраженность усталости по шкале FSS, M±σ	4,55±1,47	5,55±1,23	4,99±1,57	$p_{1-2}=0,018$
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	28,6 [14,4; 43,5]	28,3 [18,7; 35,2]	12,2 [9,2; 13,3]	$p_{2-3}=0,027$
Позитивность по ревматоидному фактору/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%)	12 (66,7)	23 (88,4)	2 (40)	$p_{2-3}=0,037$

**Примечание:** БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; p – статистическая значимость различий между группами; РА – ревматоидный артрит; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ООСЗ – общее состояние здоровья; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28-СРБ – Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQoL 5-Dimension; FSS – Fatigue Severity Scale; СРБ – С-реактивный белок; н/з – различия между группами статистически не значимы



**Рис. 1.** Исходная выраженность депрессии (шкалы MADRS и PHQ-9) и тревоги (шкала HAM-A) в разных группах: значения представлены в виде медианы; HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale); MADRS – шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); PHQ-9 – опросник оценки здоровья пациентом (Patient's Health Questionnaire); БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; \* – различия статистически значимы между группами 1 и 2 при  $p < 0,01$



**Рис. 2.** Частота большой/малой депрессии, когнитивных нарушений и нарушений сна при включении в исследование: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия

Большинство пациентов групп 2 (68%) и 3 (60%) при включении в исследование имели большое депрессивное расстройство. Малая выраженность депрессии была более характерна для больных группы 1 (66,7%). КН умеренной выраженности выявлялись практически у всех пациентов (80–92%), нарушения сна – у 78–92%, выраженная утомляемость чаще сопутствовала большой депрессии и была более характерна для пациентов групп 2 (88%) и 3 (80%) (рис. 2).

После 12 и 24 недель терапии отмечено уменьшение выраженности депрессии как по опроснику PHQ-9, который заполняется пациентом, так и по шкале MADRS, заполняемой врачом-психиатром, во всех группах. Выраженность тревоги по шкале HAM-A, заполняемой врачом-психиатром, также снижалась во всех группах. Однако разница конечных и исходных значений ( $\Delta$ ) всех

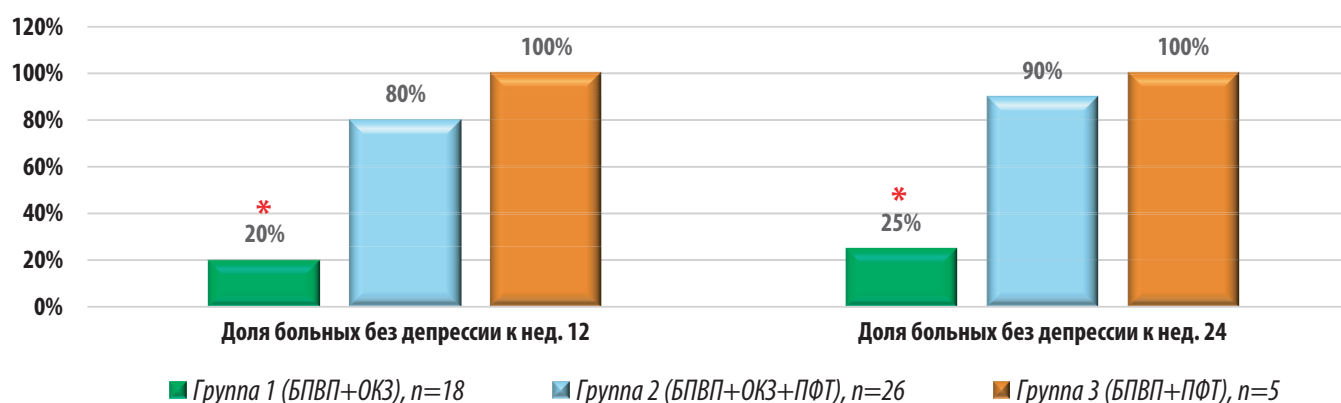
шкал была статистически значимо больше в группах 2 и 3, в которых пациенты получали ПФТ (табл. 2).

Доля больных без депрессии в группе 1 после 12 и 24 недель наблюдения по PHQ-9 была 83,3% и 75%, по MADRS – 41,7% и 57,1%; в группе 2: по PHQ-9 – 57,1% и 70%, по MADRS – 90,5% и 100%; в группе 3: по PHQ-9 – 50% и 100%, по MADRS – 100% и 100% соответственно. Несмотря на то, что, по данным опросников, значительная часть пациентов всех групп к 12-й и 24-й неделям лечения не имела депрессии, доля пациентов без депрессии по данным полуструктурированного интервью с психиатром и проективных экспериментально-психологических методик в разных группах различалась. Наименьшая частота ремиссии депрессии отмечена в группе 1 – 20–25%, в отличие от группы 2 (80–90%) и группы 3 (100%), в которых пациенты получали ПФТ (рис. 3).

Таблица 2. Динамика выраженности депрессии по MADRS и PHQ-9 и тревоги по HAM-A

Шкалы	Группа 1: БПВП+ОКЗ (n=18)	Группа 2: БПВП+ОКЗ+ПФТ (n=26)	Группа 3: БПВП+ПФТ (n=5)	p
<b>MADRS, M±σ</b>				
исходно	21,2±5,23	27,1±4,85	25,8±4,20	$p_{1-2}<0,001$
через 12 недель	13,4±8,27	9,28±4,74	5,0±4,24	н/з
через 24 недели	13,3±9,16	3,40±2,17	4,0±0,01	$p_{1-2}=0,004$
ΔMADRS (нед. 12–0)	–7,00±5,93	–17,7±6,27	–24,0±2,82	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,002$
ΔMADRS (нед. 24–0)	–5,75±8,29	–22,5±4,83	–25,0±1,41	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,013$
Статистическая значимость различий по MADRS в группе (p)	$p_{0-12}=0,009$ $p_{0-24}=0,010$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}<0,001$ $p_{Δ12-24}=0,042$	$p_{0-12}=0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
<b>HAM-A, M±σ</b>				
исходно	16,6±5,33	18,3±2,58	18,2±4,76	н/з
через 12 недель	11,5±6,33	7,71±3,03	2,0±1,41	$p_{1-2}=0,023$ $p_{2-3}=0,016$
через 24 недели	9,62±6,63	4,90±3,31	4,5±0,70	н/з
ΔHAM-A (нед. 12–0)	–5,41±7,53	–10,4±3,47	–21,0±4,24	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$
ΔHAM-A (нед. 24–0)	–8,50±8,21	–14,6±5,37	–18,5±3,53	н/з
Статистическая значимость различий по HAM-A в группе (p)	$p_{0-12}=0,026$ $p_{0-24}=0,008$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,026$ $p_{Δ12-24}=0,016$	$p_{0-12}=0,006$ $p_{0-24}=0,012$	
<b>PHQ-9, M±σ</b>				
исходно	6,94±4,12	10,5±4,98	11,6±6,10	$p_{1-2}=0,017$
через 12 недель	3,75±3,07	4,61±3,30	6,0±5,65	н/з
через 24 недели	2,25±3,05	3,40±2,50	2,0±0,1	н/з
ΔPHQ-9 (нед. 12–0)	–3,41±5,1	–4,80±4,29	–11,5±2,12	$p_{2-3}=0,043$
ΔPHQ-9 (нед. 24–0)	–4,00±3,89	–6,75±3,91	–15,5±3,53	$p_{2-3}=0,021$ $p_{1-3}=0,005$
Статистическая значимость различий по PHQ-9 в группе (p)	$p_{0-12}=0,029$ $p_{0-24}=0,008$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	н/з	

**Примечание:** БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; p – статистическая значимость различий между группами; MADRS – шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale); PHQ-9 – опросник оценки здоровья пациентом (Patient's Health Questionnaire); н/з – различия между группами не значимы



**Рис. 3.** Доля пациентов без депрессии по данным полуструктурированного интервью с психиатром и проективных методик в разных группах терапии через 12 и 24 недели: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; \* – различия между группами 1 и 2, 1 и 3 статистически значимы при  $p<0,01$

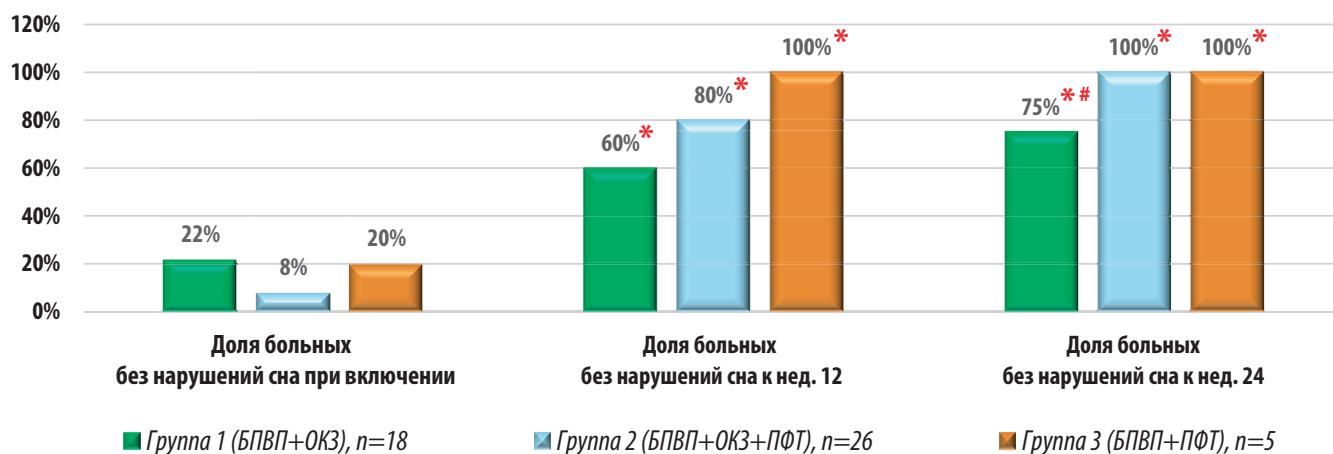
При включении в исследование доля больных без нарушений сна была низкой во всех группах, но меньше всего таких пациентов было в группе 2 — 8%. После 12 и 24 недель лечения число больных без нарушений сна статистически значимо увеличилось во всех группах, но в группах 2 и 3, в которых пациенты получали ПФТ, доля пациентов без нарушений сна была существенно выше (рис. 4).

Терапия ОКЗ без ПФТ не способствовала уменьшению частоты и выраженности КН, которые ассоциируются с низкой комплаентностью больных, стрессовой уязвимостью и риском обострений. Как видно из рисунка 5, увеличение доли пациентов без КН отмечено только в группах 2 и 3.

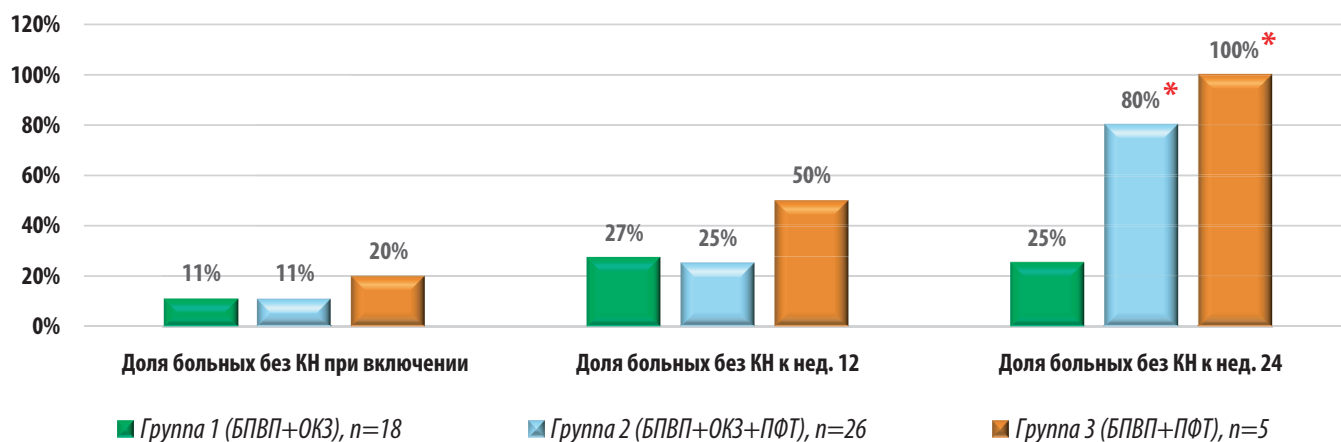
На фоне терапии ОКЗ в группах 1 и 2 было отмечено статистически значимое уменьшение активности РА, согласно индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI; статистически значимо уменьшилась утомляемость по шкале FSS и функциональная недостаточность по HAQ. В 3-й группе также наблюдалось снижение воспалительной активности РА и утомляемости, однако различия были статистически не значимы. В то же время интенсивность боли по ВАШ статистически значимо уменьшилась во всех группах (табл. 3).

## Обсуждение

Учитывая высокую частоту и существенное негативное влияние коморбидных РТДС и КН на течение и исход РА, а также важную роль воспаления в патогенезе этих психических расстройств, современные ГИБП представляются наиболее перспективным классом препаратов, способным не только статистически значимо снижать активность РА, но и уменьшать выраженность РТДС. Согласно систематическим обзорам и метаанализам РКИ, статистически значимый антидепрессивный эффект оказывают ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-12/-23 [11, 26]. Необходимо отметить, что в большинстве анализируемых в обзорах работ для оценки динамики депрессивных симптомов использовались опросники, которые заполняются самим пациентом: наиболее часто — ментальный компонент SF-36, редко — госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [11, 26, 27]. Только в единичных исследованиях диагностика депрессии и её выраженности проводилась на основании шкал, заполняемых врачом-психиатром. Так, в работе S. Tiosano и соавт. [28] у 83,3% пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в течение 24 недель, к концу наблюдения отмечено уменьшение выраженности депрессии и тревоги на 50% и более по шкале Гамильтона.



**Рис. 4.** Динамика числа больных без нарушений сна на фоне лечения: БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ — олокизумаб; ПФТ — психофармакотерапия; \* —  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением в группе; # —  $p < 0,05$  при сравнении между группами 1 и 2



**Рис. 5.** Динамика числа больных без когнитивных нарушений (КН): БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ — олокизумаб; ПФТ — психофармакотерапия; \* —  $p < 0,01$  при сравнении с исходным значением и 12-й неделей в группе

Таблица 3. Динамика показателей активности РА на фоне проводимой терапии

Шкалы	Группа 1: БПВП+ОКЗ (n=18)	Группа 2: БПВП+ОКЗ+ПФТ (n=26)	Группа 3: БПВП+ПФТ (n=5)	p
<b>DAS28-CPB, M±σ</b>				
исходно	5,63±0,66	5,99±0,67	5,06±1,03	$p_{2-3}=0,014$
через 12 недель	2,48±0,86	2,99±0,81	3,61±1,66	н/з
через 24 недели	2,34±1,22	2,72±0,99	3,20±1,58	н/з
ΔDAS28-CPB (нед. 12–0)	–3,16±0,83	–3,04±0,72	–2,08±1,09	н/з
ΔDAS28-CPB (нед. 24–0)	–3,17±1,36	–3,43±0,83	–2,50±1,01	н/з
Статистическая значимость различий DAS28-CPB в группе (p)	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	н/з	
<b>SDAI, M±σ</b>				
исходно	34,6±10,3	38,6±10,3	27,2±11,4	$p_{2-3}=0,032$
через 12 недель	6,96±3,84	11,6±6,37	14,5±10,4	$p_{1-2}=0,027$
через 24 недели	7,50±9,95	10,6±8,45	10,1±9,08	н/з
ΔSDAI (нед. 12–0)	–29,3±8,78	–27,9±9,06	–19,0±5,12	н/з
ΔSDAI (нед. 24–0)	–26,3±12,9	–31,9±11,2	–23,5±3,80	н/з
Статистическая значимость различий SDAI в группе (p)	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	н/з	
<b>CDAI, M±σ</b>				
исходно	29,2±10,3	35,1±9,41	25,8±10,6	н/з
через 12 недель	6,87±3,84	11,6±6,36	13,0±9,89	$p_{1-2}=0,026$
через 24 недели	7,33±10,0	10,4±8,50	7,75±7,42	н/з
ΔCDAI (нед. 12–0)	–22,3±8,04	–24,1±8,33	–18,2±6,01	н/з
ΔCDAI (нед. 24–0)	–21,8±11,5	–28,2±9,84	–23,5±3,53	н/з
Статистическая значимость различий CDAI в группе (p)	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	н/з	
<b>Боль по ВАШ (мм), M±σ</b>				
исходно	68,2±17,2	65,9±19,6	64,0±19,5	н/з
через 12 недель	23,3±13,2	31,4±17,9	25,0±21,2	н/з
через 24 недели	16,8±16,8	30,0±23,7	15,0±21,2	н/з
ΔВАШ боли (нед. 12–0)	–41,5±29,5	–35,4±19,9	–55,0±7,07	н/з
ΔВАШ боли (нед. 24–0)	–43,5±21,5	–37,8±26,6	–65,0±7,07	н/з
Статистическая значимость различий ВАШ боли в группе (p)	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$P_{0-24}=0,031$	
<b>FSS, M±σ</b>				
исходно	4,55±1,47	5,55±1,23	4,99±1,57	$p_{1-2}=0,018$
через 12 недель	2,46±1,23	4,32±1,85	6,10±0,14	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}=0,001$
через 24 недели	2,68±1,79	3,84±2,12	3,66±2,03	н/з
ΔFSS (нед. 12–0)	–2,30±1,43	–1,13±1,07	–0,45±0,49	$p_{1-2}=0,012$
ΔFSS (нед. 24–0)	–2,09±2,19	–1,86±1,81	–2,89±1,41	н/з
Статистическая значимость различий FSS в группе (p)	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}=0,010$	$p_{0-12}=0,009$ $p_{0-24}=0,004$	н/з	
<b>HAQ, M±σ</b>				
исходно	1,32±0,56	1,46±0,55	1,16±0,50	н/з
через 12 недель	0,48±0,37	1,04±0,49	1,50±0,88	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,010$
через 24 недели	0,55±0,57	0,78±0,45	1,31±0,61	н/з
ΔHAQ (нед. 12–0)	–0,71±0,56	–0,45±0,47	0,10±0,03	н/з
ΔHAQ (нед. 24–0)	–0,79±0,74	–0,56±0,47	–0,08±0,22	н/з
Статистическая значимость различий HAQ в группе (p)	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}=0,003$	$p_{0-12}=0,009$ $p_{0-24}=0,001$	н/з	

**Примечание:** БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; p – статистическая значимость различий между группами; MADRS – шкалы депрессии Монтгомери – Асбегга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); DAS28-CPB – Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; FSS – Fatigue Severity Scale; HAQ – Health Assessment Questionnaire; н/з – различия между группами не значимы



Проводимое нами исследование — первое, в котором оценивается эффективность ингибитора ИЛ-6 ОКЗ именно в отношении симптоматики РТДС, и одно из немногих, использующих для диагностики РТДС результаты полуструктурированного интервью с психиатром, критерии МКБ-10 и учитывающих шкалы MADRS и HAM-A. Это также первое РКИ, в котором сравнивается эффективность ОКЗ и ПФТ в отношении коморбидных РТДС у больных РА. До настоящего времени проводились единичные исследования по оценке влияния ингибиторов ИЛ-6 на выраженность депрессии у пациентов с большим депрессивным расстройством [29] и шизофренией [30]. Отмечен статистически значимый эффект в отношении выраженности депрессии у больных с большим депрессивным расстройством и повышением уровня СРБ  $\geq 8$  мг/л в подгруппе пациентов с таким симптомом депрессии, как ангедония (утрата способности получать удовольствие) на фоне 12-недельной терапии сирукумабом [11, 29]. Статистически значимого влияния на симптомы шизофрении терапия тоцилизумабом не оказала [30].

Полученные нами предварительные результаты сопоставимы с литературными данными, касающимися других ингибиторов ИЛ-6, и позволяют сделать вывод, что терапия ОКЗ уменьшает или, реже, приводит к полному исчезновению симптомов депрессии и тревоги через 24 недели после начала наблюдения. Стоит отметить, что эффект ОКЗ в отношении тревожно-депрессивной симптоматики более выраженный и стойкий при сочетании ОКЗ с ПФТ как по данным опросника PHQ-9, так и по мнению психиатра (шкалы MADRS, HAM-A). Интересно, что мнение пациента и врача-психиатра в отношении наличия депрессивной симптоматики существенно различалось. Так, после 12 недель терапии 83,3% пациентов, получающих только БПВП+ОКЗ, не отметили у себя признаков депрессии; через 24 недели эта доля снизилась до 75%; по мнению же врача не имели депрессии только 41,7% и 57,1% пациентов соответственно после 12 и 24 недель наблюдения. Необходимо отметить, что ОКЗ у ряда пациентов вызывал эйфорию в первые месяцы лечения, с чем и связана субъективно более позитивная оценка своего состояния. Этот эффект, как правило, регрессировал к 24-й неделе лечения. В случае же одновременного лечения БПВП, ОКЗ и ПФТ оценка своего состояния пациентом была более объективной; так, по данным опросника PHQ-9, через 12 и 24 недели депрессии не имели 57,1% и 70%, в то время как по мнению врача — 90,5% и 100% больных соответственно. В то же время наиболее объективные экспериментально-психологические проективные методики после 24 недель терапии не выявили признаков депрессии лишь у 25% пациентов, получавших БПВП+ОКЗ, и у большинства больных на фоне терапии БПВП+ОКЗ+ПФТ (90%) или БПВП+ПФТ без ОКЗ (100%).

Отдельно хотелось бы отметить положительное влияние ОКЗ как в сочетании с ПФТ, так и без нее на нарушения

сна. Более 50% больных в группе БПВП+ОКЗ и свыше 90% в группе БПВП+ОКЗ+ПФТ отметили нормализацию сна после 24 недель терапии. Подобная эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении сна через 24 недели после начала терапии отмечена ранее в итальянском РКИ TOZURA для тоцилизумаба [31] и в работе V. Strand и соавт. [32], посвященной анализу эффективности сарилумаба в отношении ПОСП в РКИ MOBILITY.

Влияние ингибиторов ИЛ-6 на когнитивные функции больных РА до настоящего времени не оценивалось, хотя КН часто встречаются среди этих пациентов и ассоциируются, в первую очередь, с РТДС [4, 6]. Интересным представляется тот факт, что ОКЗ без ПФТ практически не оказывал влияния на КН, которые являются серьезным фактором, негативно влияющим на приверженность пациентов к лечению и стрессовое реагирование, что может со временем вновь привести к снижению эффективности терапии РА, в то время как ПФТ приводила к регрессу КН у 80–100% пациентов. Поэтому оптимальной для предотвращения обострения РА и улучшения отдаленного прогноза у больных РА с коморбидной депрессией и КН является сочетанная терапия ОКЗ и ПФТ.

### Заключение

По предварительным данным, ОКЗ обладает антидепрессивным эффектом, приводит к уменьшению частоты нарушений сна, но полный регресс симптомов депрессии при назначении ОКЗ без ПФТ возможен только у 25% больных, преимущественно у пациентов с малой депрессией.

Терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает выраженность тревоги, но не устраняет ее полностью и не приводит к уменьшению частоты и выраженности КН, которые снижают комплаентность больных, увеличивая стрессовую уязвимость и риск обострений.

Оптимальным для полного регресса депрессии, тревоги, уменьшения частоты и выраженности КН является сочетание ОКЗ и ПФТ.

### Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Р-ФАРМ». 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 / REFERENCES

- Liao KP, Karlson EW. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Elsevier Mosby: Maryland Heights, MO, USA; 2015:691-697.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Neurosci*. 2019;69:81-87. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.027
- Абрамкин АА, Лисицина ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Глухова СИ, и др. Рекуррентная депрессия и выраженность суставной деструкции у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):22-32. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalenskaya OB, Glukhova SI, et al. Depression and severity of articular destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):22-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000624
- Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in rheumatoid arthritis: A narrative review — Diagnostic challenges, pathogenic mechanisms and effects. *Medicina*. 2022;58:1637. doi: 10.3390/medicina58111637
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
- Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: Important facts. *Psychol Med*. 2017;47(13):2229-2237. doi: 10.1017/S0033291717000745
- Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
- Лисицина ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
- Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: Towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):224-244. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1
- Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
- Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
- Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S14-S36. doi: 10.1002/acr.20621
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Драгунская ЛС. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы». Экспериментальные исследования в патопсихологии. М.;1976. [Dragoonskaya LS. The study of signs of depressive states by the "Pictogram" method. Experimental studies in pathopsychology. Moscow;1976 (In Russ.)].
- Логинова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психически больных. М.;1972. [Loginova SV, Rubinstein SA. On the application of the "pictograms" method for the experimental study of mental patients' thinking. Moscow;1972 (In Russ.)].
- Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных: экспериментально-психологическое исследование. М.;1958. [Zeigarnik BV. Thinking disorders in mentally ill: Experimental and psychological study. Moscow;1958 (In Russ.)].
- Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:Издательство МГУ;1962. [Zeigarnik BV. Pathology of thinking. Moscow: Publishing House of Moscow State University;1962 (In Russ.)].
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;9:20.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x
- Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S263-S286. doi: 10.1002/acr.20579
- Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, et al. Accuracy of the PHQ-2 alone and in combination with the PHQ-9 for screening to detect major depression: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323(22):2290-2300. doi: 10.1001/jama.2020.6504
- Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(6):1275-1285. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8
- Behrens F, Burmester GR, Feuchtenberger M, Kellner H, Kuehne C, Liebhaber A, et al. Characterisation of depressive

- symptoms in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab during routine daily care. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):551-559. doi: 10.55563/clinexprheumatol/yy55rd
28. Tiosano S, Yavne Y, Watad A, Langevitz P, Lidar M, Feld J, et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9):e13268. doi: 10.1111/eci.13268
  29. Salvatore G, Nash A, Bley C. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sirukumab as adjunctive treatment to a monoaminergic antidepressant in adults with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:S292.
  30. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Creemers S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(6):1317-1323. doi: 10.1038/npp.2017.258
  31. Bazzichi L, Nacci F, Sinigaglia L, Bianchino L, Caporali R. Subcutaneous tocilizumab alone or with a csDMARD in rheumatoid arthritis patients: Subanalysis of Italian data from a multicenter phase IIIb/IV trial. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):841-849. doi: 10.1007/s10067-018-4327-4
  32. Strand V, Joseph G, van Hoogstraten H, Chen CI, Fan C, Carita P, et al. Impact of sarilumab on health related quality of life (HRQoL), fatigue, and sleep in rheumatoid arthritis patients at week 24—results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1522.

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>

Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>

Серавина О.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-4637>

Ковалевская О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4337>

Борисова А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>

Игнатьев В.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2818-6583>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>