

Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования

Т.А. Лисицына¹, А.А. Абрамкин¹, Д.Ю. Вельтищев^{1,2}, А.Б. Борисова¹, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

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

Поступила 01.04.2025
Принята 16.09.2025

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 24-недельной терапии ингибитором интерлейкина 6 олокизумабом (ОКЗ) в сочетании с психофармакотерапией (ПФТ) или без нее у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита.

Материал и методы. Включено 125 больных РА, из них 102 (81,6%) женщины, средний возраст — 48,5±12,6 года. У большинства (86,4%) отмечалась высокая активность РА, а также неэффективность стабильной 12-недельной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП). У 34 (27,2%) пациентов была выявлена неэффективность одного или более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). У всех пациентов психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью диагностирована депрессия (хроническая или рекуррентная) различной степени выраженности. На неделе 0 все пациенты рандомизированы методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в первой ($n=49$) проводилось лечение сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (к4н); во второй ($n=51$) — лечение сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно к4н + психофармакотерапия (ПФТ); в третьей ($n=25$) — лечение сБПВП+ПФТ. Продолжительность исследования — 24 недели. Динамика выраженности депрессии оценивалась по шкалам PHQ-9 (9-item Patient Health Questionnaire), MADRS (Montgomery — Åsberg Depression Rating Scale); динамика выраженности тревоги — по HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale).

Результаты. После 12 и 24 недель терапии отмечено статистически значимое уменьшение выраженности депрессии и тревоги во всех группах пациентов. Однако различия конечных и исходных значений шкал, заполняемых врачом-психиатром, были статистически значимо больше ($p<0,001$) в группах пациентов, получающих ПФТ: во 2-й группе $\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-20,2\pm6,57$, $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-13,2\pm5,68$; в 3-й группе $\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-17,8\pm4,73$, $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-13,4\pm4,41$; в 1-й группе $\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-5,42\pm7,14$, $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-4,58\pm6,80$. Статистически значимых различий между группами по опроснику депрессии PHQ-9 не выявлено (в 1-й группе $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-4,89\pm4,87$; во 2-й группе $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-6,73\pm4,97$; в 3-й группе $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-7,26\pm5,58$), несмотря на большее уменьшение выраженности депрессии по данной шкале в группах с ПФТ. По данным полуструктурированного интервью с психиатром и в соответствии с критериями МКБ-10 доля больных без депрессии через 24 недели после начала терапии была статистически значимо выше в группах пациентов, получавших ПФТ: 84,3% во 2-й группе, 100% — в 3-й, 16,3% — в 1-й.

Выводы. У пациентов с умеренной/высокой активностью РА и коморбидной депрессией ОКЗ без ПФТ способен приводить к уменьшению выраженности депрессии или, реже, к полному регрессу депрессивной симптоматики, преимущественно у пациентов с малой депрессией. Терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает также выраженность тревоги, вместе с тем не устраняет ее полностью. Оптимальным для полного регресса депрессии и тревоги у данной категории больных РА является сочетание ОКЗ и ПФТ.

Ключевые слова: интерлейкин 6, ревматоидный артрит, депрессия, олокизумаб

Для цитирования: Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Борисова АБ, Насонов ЕЛ. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):452–462.

EFFICACY OF OLOKIZUMAB IN TREATING COMORBID DEPRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Tatiana A. Lisitsyna¹, Anton A. Abramkin¹, Dmitry Yu. Veltishchev^{1,2}, Anastasia B. Borisova¹, Evgeny L. Nasonov¹

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

The objective of this study is to evaluate the effectiveness of 24-week interleukin 6 inhibitor therapy with olokizumab (OKZ) in combination with or without psychopharmacotherapy (PPT) in patients with moderate to high rheumatoid arthritis activity.

Material and methods. A total of 125 patients with RA were included, 102 (81.6%) of them being women. The average age of the patients was 48.5±12.6 years; the majority of the patients (86.4%) had high RA activity and had shown ineffectiveness with stable 12-week therapy using conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs). Additionally, 34 (27.2%) patients had shown inefficiency with one or more biological DMARDs.

According to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), a psychiatrist diagnosed varying severity of depression (chronic or recurrent) in all patients during a semi-structured interview. At week 0, all patients were randomized using sequential numbers in a 2:2:1 ratio into one of three groups: in the group 1, patients received csDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks (q4w) ($n=49$); in the group 2, patients received csDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously q4w along with psychopharmacotherapy (PPT) ($n=51$); in the group 3, patients received csDMARDs+PPT ($n=25$). The study duration was 24 weeks. The severity of depression was assessed using the PHQ-9 (Patient Health Questionnaire 9) and MADRS (Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale) scales; while anxiety was assessed using the HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) scale. Projective experimental psychological techniques were also used.

Results. After 12 and 24 weeks of therapy, a significant decrease in the severity of depression and anxiety was observed in all groups of patients. However the differences between the final and initial values of the scales filled in by a psychiatrist were statistically significantly greater ($p<0.001$) in the groups of patients receiving PPT: in the group 2 ($\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-20.2\pm6.57$; $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-13.2\pm5.68$) and group 3 ($\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-17.8\pm4.73$; $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-13.4\pm4.41$), compared with the group 1 ($\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-5.42\pm7.14$; $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-4.58\pm6.80$). There were no significant differences between the groups according to the PHQ-9 depression questionnaire (respectively, in group 1, $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-4.89\pm4.87$; in group 2, $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-6.73\pm4.97$; in group 3, $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-7.26\pm5.58$), despite a greater decrease in the severity of depression observed in the groups with PPT. According to a semi-structured interview with a psychiatrist and in accordance with the criteria of ICD-10 the proportion of patients without depression 24 weeks after the start of therapy was significantly higher in the groups receiving PPT: 84.3% in group 2, 100% in group 3, and 16.3% in group 1.

Conclusion. In patients with moderate/high RA activity and comorbid depression, OKZ without PPT can lead to a decrease in the severity of depression or, less often, to a complete regression of depressive symptoms, mainly in patients with minor depression. OKZ therapy without PPT also reduces the severity of anxiety, but does not eliminate it completely. The combination of OKZ and PPT is optimal for achieving complete regression of depression and anxiety in this category of RA patients.

Key words: interleukin 6, rheumatoid arthritis, depression, olokizumab

For citation: Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Borisova AB, Nasonov EL. Efficacy of olokizumab in treating comorbid depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):452–462 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-452-462

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), встречающееся у 0,5–1% населения, которое ассоциируется с тяжелыми социально-экономическими последствиями и сокращением продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при РА являются психические расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), преимущественно хроническая и рекуррентная депрессия, выявляемые, по данным различных авторов, у 48–80% пациентов, и умеренные когнитивные нарушения (КН), которые характерны для 97,6% больных [3–6]. Депрессия у пациентов с РА ассоциируется с усилением восприятия боли, хронической утомляемостью, снижением трудоспособности и качества жизни. Все эти факторы относятся к числу показателей, оцениваемых самим пациентом (ПОСП или PROs, patient-reported outcomes), которым в настоящее время придается важное 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 синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) и необходимостью назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7]. Кроме того, депрессия наряду с ожирением и фибромиалгией является основной причиной неудовлетворенности проводимой адекватной в отношении контроля воспаления иммуносупрессивной терапией РА [8].

Высокая частота депрессии среди пациентов с РА обусловлена единими с данным ИВРЗ провоспалительными механизмами патогенеза, лежащими в основе формирования таких общих симптомов, как хроническая боль, утомляемость, нарушения сна, снижение аппетита и веса, а также общими провоцирующими и предрасполагающими стрессовыми факторами, в частности перенесенными в детстве. Подтверждение важной роли воспаления в патогенезе психических расстройств было получено в работах,

продемонстрировавших гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6, у пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофренией [9–12]. При этом концентрация ИЛ-6 сохраняется высокой вне зависимости от обострения данных заболеваний и снижается только на фоне эффективной терапии [9].

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. [13], 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. В 2024 г. G. Citera и соавт. [14], обобщившие результаты РКИ, показали, что ингибитор янускиназ тофацитиниб, также блокирующий ИЛ-6, уменьшает частоту вероятной депрессии и генерализованного тревожного расстройства по сравнению с плацебо.

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 (IgG4x), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в трех РКИ (CREDO 1, 2 и 3) [15–17] и последующим за ними открытым исследованием, включившем 2104 пациента [18].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности воздействия 24-недельной терапии

олокизумабом в сочетании с психофармакотерапией (ПФТ) или без нее на частоту и выраженность коморбидной депрессии у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита, недостаточно контролируемой синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Предварительные результаты исследования были опубликованы ранее [19]. В данной статье мы приводим финальные результаты.

Материал и методы

Проведено 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 сБПВП, которое было одобрено локальным этическим комитетом и ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 22.12.2020).

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 сБПВП не менее 12 недель до скринингового визита.
4. Число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 .
5. Число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 6 .
6. Уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 6 мг/л.
7. Достоверный диагноз депрессивного расстройства, согласно 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 лимфо-пролиферативное заболевание в анамнезе.
4. Неспособность к самообслуживанию.
5. Любая текущая активная вторичная инфекция, включая туберкулезную, 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 мешать соблюдению требований протокола.

Всего в исследование включено 125 человек. Исходно средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 12,6$ года,

большинство — женщины ($n=102$ — 81,6%). Все пациенты при включении получали сБПВП, преимущественно метотрексат ($n=68$ — 54,4%) и лефлуномид ($n=43$ — 34,4%), 82 (65,6%) больных получали малые дозы глюкокортикоидов (ГК), у 34 (27,2%) в анамнезе отмечена неэффективность одного или более ГИБП, преимущественно ($n=20$ — 16%) ингибиторов фактора некроза опухоли α . «Трудный для лечения» («difficult-to-treat») фенотип РА был отмечен у 12 (9,6%) больных.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения на неделе 0, рандомизировались методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в группе 1 проводилось лечение сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели ($n=49$); во группе 2 — сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели + психофармакотерапия (ПФТ) ($n=51$); в группе 3 — сБПВП+ПФТ ($n=25$). Диагностика психических расстройств проводилась врачом-психиатром ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью. ПФТ назначалась и контролировалась психиатром. Выбор психотропного препарата осуществлялся в зависимости от психопатологической структуры депрессии, наличия КН, типа аффективности пациента. Применялись антидепрессанты (сертралин, агомелатин, миансерин) и нейрорептики (сульпирид, амисульприд, перфеназин, кветиапин). Продолжительность исследования — 24 недели. Визиты проводились ежемесячно. На 12-й и 24-й неделях исследования оценивалась эффективность лечения в отношении симптомов депрессии и активности РА. Если пациенты в группе 3 (сБПВП+ПФТ) к 12-й неделе исследования не достигали низкой активности по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ), им добавлялся к лечению ОКЗ и они переводились в группу 2. При выбывании пациента из исследования по любой причине вместо него включался новый.

Оценка активности РА и эффективности терапии проводилась ревматологом с помощью индексов DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index) на каждом визите ежемесячно [20]. Оценка выраженности депрессии и тревоги проводилась врачом-психиатром на каждом визите ежемесячно с использованием опросника для диагностики депрессии, заполняемого пациентом (PHQ-9, 9-item Patient Health Questionnaire) [21], и шкал, заполняемых врачом: шкалы выраженности депрессии Монтгомери — Асберг (MADRS, Montgomery — Åsberg Depression Rating Scale) [22] и шкалы выраженности тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [23]; а также проективных экспертно-ментально-психологических методик [24, 25]. Для оценки когнитивных функций использованы методики оценки памяти (механической и ассоциативной), «5-й лишний» [26] и «классификация» [27]. За пороговые значения наличия депрессии и тревоги принимались следующие показатели шкал: PHQ-9 ≥ 5 , MADRS ≥ 16 , HAM-A ≥ 7 . Осмотр врачом-психиатром пациентов, получающих ПФТ, проводился еженедельно в течение первых 4 недель после назначения ПФТ, затем — ежемесячно. При недостаточной эффективности ПФТ в течение первых 4 недель терапии проводилась ее коррекция. Ежемесячно регистрировались ПОСП, включая оценку функционального статуса по НАQ (Health Assessment Questionnaire) [28], качества жизни по EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) [29], общую оценку состояния

здоровья (ООСЗ) и выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм.

Сывороточную концентрацию СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл).

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, σ – среднеквадратическое отклонение от 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

При включении в исследование пациенты трех групп не различались по возрасту, полу, длительности РА, частоте различных клинических и рентгенологических стадий РА, серопозитивности по РФ/АЦЦП, ЧБС, ООСЗ пациентом, выраженности функциональных ограничений по индексу НАQ, качеству жизни по индексу EQ-5D, текущей и кумулятивной дозе ГК. Больные группы 3 реже

имели внесуставные проявления РА, имели меньшую продолжительность утренней скованности, меньшее ЧПС, менее высокую активность РА и выраженность боли по ВАШ, меньшую концентрацию СРБ, лучшую ООСЗ врачом и реже принимали ГК, чем пациенты групп 1 и 2 (табл. 1).

На момент включения в исследование текущее депрессивное расстройство выявлено у всех пациентов. При этом у 35 (28,0%) из них отмечена анозогнозия психического расстройства, то есть они не осознавали, что находятся в депрессии. Структура депрессии в соответствии с МКБ-10 [30] выглядела следующим образом: у 51 (40,8%) больного была диагностирована дистимия (хроническая депрессия); у 35 (28,0%) – рекуррентное депрессивное расстройство с текущим депрессивным эпизодом; у 34 (27,2%) – депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР); у 5 (4,0%) – текущий единичный депрессивный эпизод. По классификации психических расстройств DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition [31]) у 64 (51,2%) пациентов депрессия соответствовала выраженности большого, у 61 (48,8%) – малого депрессивного расстройства. Частота большой/малой депрессии была сравнима в группах 1 и 2, но в группе 2 частота большой депрессии была статистически значимо больше ($n=32$ – 62,7%) по сравнению с группой 3 ($n=9$ – 36%). Выраженность депрессии по MADRS была статистически значимо выше у пациентов группы 2 по сравнению с пациентами группы 1. Пациенты трех групп не различались по длительности депрессии на момент включения в исследование (табл. 1, 2).

После 12 и 24 недель терапии отмечено статистически значимое 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 (Δ) всех шкал, кроме PHQ-9, была статистически значимо больше в группах 2 и 3, в которых пациенты получали ПФТ.

Таблица 1. Общая характеристика больных при включении в исследование

Показатели	Группа 1: сБВП+ОКЗ ($n=49$)	Группа 2: сБВП+ОКЗ+ПФТ ($n=51$)	Группа 3: сБВП+ПФТ ($n=25$)	Статистическая значимость различий между группами (p)
Возраст (годы), $M \pm \sigma$	46,8 $\pm$ 13,6	49,9 $\pm$ 12,4	48,4 $\pm$ 11,3	$n/3$
Пол: мужчины/женщины, n (%)	6/43 (12,2/87,8)	11/40 (21,6/78,4)	6/19 (24,0/76,0)	$n/3$
Длительность РА (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	72 [36; 132]	72 [30; 144]	60 [36; 120]	$n/3$
Продолжительность утренней скованности (мин.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	180 [80; 240]	180 [120; 240]	60 [60; 120]	$p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,003$
ЧПС, $M \pm \sigma$	9,14 $\pm$ 3,58	9,98 $\pm$ 4,30	6,72 $\pm$ 2,47	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$
ЧБС, $M \pm \sigma$	12,5 $\pm$ 5,34	13,4 $\pm$ 4,89	12,7 $\pm$ 5,49	$n/3$
ООСЗ по ВАШ (мм), $M \pm \sigma$:				
– пациентом	62,4 $\pm$ 13,8	62,2 $\pm$ 17,8	58,2 $\pm$ 14,9	$n/3$
– врачом	55,6 $\pm$ 10,7	56,9 $\pm$ 15,9	48,2 $\pm$ 12,2	$p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,023$
Боль по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	66,6 $\pm$ 16,8	65,7 $\pm$ 18,3	57,5 $\pm$ 19,1	$p_{1-3}=0,047$
DAS28-СРБ, $M \pm \sigma$	5,86 $\pm$ 0,65	6,01 $\pm$ 0,73	5,38 $\pm$ 0,78	$p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,001$

Показатели	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами (p)
SDAI, $M \pm \sigma$	37,7 $\pm$ 10,1	41,2 $\pm$ 14,3	32,4 $\pm$ 10,2	$p_{2-3}=0,001$
CDAI, $M \pm \sigma$	33,1 $\pm$ 9,73	35,0 $\pm$ 10,1	29,9 $\pm$ 7,97	$p_{2-3}=0,041$
Высокая активность РА по DAS28-CPB, n (%)	45 (91,8)	48 (94,1)	15 (60,0)	$p_{1-3, 2-3}<0,001$
Клиническая стадия РА, n (%)				
– ранняя	2 (4,08)	2 (3,92)	3 (12,0)	н/з
– развернутая	29 (59,2)	28 (54,9)	17 (68,0)	н/з
– поздняя	18 (36,7)	21 (41,2)	5 (20,0)	н/з
Внесуставные проявления, n (%)	18 (36,7)	20 (39,2)	3 (12,0)	$p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,016$
Рентгенологическая стадия РА III–IV, n (%)	20 (40,8)	23 (45,1)	9 (36,0)	н/з
Индекс HAQ, $M \pm \sigma$	1,42 $\pm$ 0,53	1,43 $\pm$ 0,61	1,24 $\pm$ 0,48	н/з
Индекс качества жизни EQ-5D, Me [25-й; 75-й процентиля]	0,52 [–0,02; 0,59]	0,52 [–0,02; 0,59]	0,52 [0,52; 0,52]	н/з
Длительность депрессии (мес.), Me [25-й; 75-й процентиля]	180 [96; 324]	300 [144; 432]	306 [180; 432]	н/з
Частота большой/малой депрессии, n (%)	23 (46,9)/26 (53,1)	32 (62,7)/19 (37,2)	9 (36,0)/16 (64,0)	$p_{2-3}=0,028$
CPB (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	28,9 [18,1; 48,5]	31,0 [22,0; 78,5]	11,1 [6,7; 23,6]	$p_{1-3, 2-3}<0,001$
Позитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	33 (67,3)	41 (80,4)	13 (52,0)	н/з
Принимают ГК, n (%)	36 (73,4)	37 (72,5)	9 (36,0)	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,003$
Доза ГК (мг/сут.), Me [25-й; 75-й процентиля]	5,0 [0; 5,0]	5,0 [0; 10,0]	0 [0; 10,0]	н/з
Кумулятивная доза ГК (г), Me [25-й; 75-й процентиля]	3,0 [0,75; 7,65]	2,7 [0,75; 11,6]	1,2 [0; 10,8]	н/з

Примечание: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; н/з – различия между группами статистически не значимы; РА – ревматоидный артрит; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQoL 5 dimensions; ПФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды; p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость различий между соответствующими группами

Согласно шкале MADRS, доля пациентов без депрессии к 24-й неделе наблюдения была статистически значимо больше в группах 2 и 3, пациенты которых получали ПФТ, по сравнению с группой 1: 46 (90,2%) и 25 (100%) против 13 (26,5%) соответственно ($p<0,001$). В то же время, по данным опросника PHQ-9, статистически значимых различий по частоте пациентов без депрессии между группами не выявлено, хотя в группе 1 их было несколько меньше, чем в группах 2 и 3: 26 (53,1%), 36 (70,6%) и 17 (68,0%) соответственно, что подтверждает субъективность оценки состояния при использовании опросников и различия в этой оценке врачом и пациентом (табл. 2).

По данным полуструктурированного интервью с психиатром и в соответствии с критериями DSM-5, частота большой депрессии статистически значимо снизилась по сравнению с исходной во всех группах: в группе 1 – с 46,9% (23 из 49 человек) до 24,5% (12 из 49 человек; $p=0,026$) к 12-й неделе и до 12,2% (6 из 49 человек; $p<0,001$) к 24-й неделе; в группе 2 – с 62,7% (32 из 51 человека) до 0% к 12-й и 24-й неделям ($p<0,001$); в группе 3 – с 36% (9 из 25 человек) до 4% (1 из 25 человек; $p=0,005$) к 12-й неделе и до 0% ($p<0,001$) к 24-й неделе терапии. Встречаемость малой депрессии на фоне лечения статистически не значимо выросла в группе 1 к 12-й неделе с 53,1% (26 из 49 человек) до 61,2% (30 из 49 человек; $p=0,41$), а к 24-й неделе – до 71,4%

(35 из 49 человек; $p=0,061$) за счет трансформации большой депрессии в малую. В группе 2 частота малой депрессии статистически значимо снизилась с 37,2% (19 из 51 человека) до 17,6% (9 из 51 человека; $p=0,027$) к 12-й неделе и до 15,7% (8 из 51 человека; $p=0,014$) – к 24-й неделе. В группе 3 также отмечено статистически значимое уменьшение частоты малой депрессии за счет регресса депрессивной симптоматики с 64% (16 из 25 человек) до 12% (3 из 25 человек; $p<0,001$) к 12-й неделе и до 0% ($p<0,001$) – к 24-й неделе. По сравнению с исходным состоянием, когда признаки депрессии были выявлены у всех пациентов, после 24 недель терапии депрессивные симптомы полностью регрессировали в группе 1 у 8 из 49 пациентов (16,3%; $p=0,004$), в группе 2 – у 43 из 51 пациента (84,3%; $p<0,001$), в группе 3 – у 25 из 25 пациентов (100%; $p<0,001$); различия между группами 1 и 2–3 после 24 недель терапии статистически значимы ($p<0,001$) (рис. 3). 24-недельная терапия ОКЗ без ПФТ (группа 1) привела к уменьшению выраженности депрессии у 17 пациентов, исходно имевших большую депрессию и у 8 пациентов с малой депрессией, т. е. у 25 (51%) из 49 пациентов. В группах, получавших ПФТ с ОКЗ, или без него выраженность депрессии к концу наблюдения уменьшилась у всех пациентов.

На фоне терапии во всех группах отмечено статистически значимое уменьшение активности РА, согласно

Таблица 2. Динамика выраженности депрессии по MADRS и PHQ-9 и тревоги по HAM-A в зависимости от проводимой терапии

Шкалы	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами, <i>p</i>
PHQ-9, <i>M</i> ± <i>σ</i>				
исходно	8,94±5,94	10,3±5,78	10,2±5,71	н/з
через 12 недель	4,61±3,49	4,66±3,33	5,84±5,08	н/з
через 24 недели	4,27±3,66	3,63±2,83	4,40±2,84	н/з
ΔPHQ-9 (нед. 12–0)	–4,32±4,67	–5,64±4,97	–4,84±5,73	н/з
ΔPHQ-9 (нед. 24–0)	–4,89±4,87	–6,73±4,97	–7,26±5,58	н/з
Статистическая значимость различий по PHQ-9 в группе через 12 и 24 нед., <i>p</i>	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}=0,012$ $p_{0-24}<0,001$	
Доля пациентов без депрессии по PHQ-9 к 24-й неделе, <i>n</i> (%)	26 (53,1)	36 (70,6)	17 (68,0)	н/з
MADRS, <i>M</i> ± <i>σ</i>				
исходно	23,7±6,47	26,8±6,21	23,6±4,04	$p_{1-2}=0,018$ $p_{2-3}=0,034$
через 12 недель	18,8±6,56	9,92±4,81	8,70±5,54	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
через 24 недели	18,4±7,61	6,87±4,87	6,66±3,19	$p_{0-12}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
ΔMADRS (нед. 12–0)	–4,83±7,85	–16,9±7,98	–15,3±6,27	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
ΔMADRS (нед. 24–0)	–5,42±7,14	–20,2±6,57	–17,8±4,73	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
Статистическая значимость различий по MADRS в группе через 12 и 24 нед., <i>p</i>	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,002$ $\Delta p_{12-24}=0,025$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
Доля пациентов без депрессии по MADRS к 24-й нед., <i>n</i> (%)	13 (26,5)	46 (90,2)	25 (100)	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
HAM-A, <i>M</i> ± <i>σ</i>				
исходно	17,8±4,76	19,6±4,77	18,4±3,17	н/з
через 12 недель	14,5±5,72	8,64±3,63	7,78±3,75	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
через 24 недели	13,1±5,48	6,59±3,09	5,92±2,58	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
ΔHAM-A (нед. 12–0)	–3,22±6,37	–10,9±5,73	–10,3±5,68	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
ΔHAM-A (нед. 24–0)	–4,58±6,80	–13,2±5,68	–13,4±4,41	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
Статистическая значимость различий по HAM-A в группе через 12 и 24 нед., <i>p</i>	$p_{0-12}=0,003$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,003$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
Доля пациентов без тревоги по HAM-A к 24-й нед., <i>n</i> (%)	6 (12,2)	30 (58,8)	17 (68,0)	$p_{1-2, 1-3}<0,001$

Примечание: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; PHQ-9 – 9-item Patient Health Questionnaire; н/з – различия между группами статистически не значимы; MADRS – Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость различий между соответствующими группами

индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI, а также интенсивности боли по ВАШ. В то же время снижение DAS28-СРБ и SDAI было статистически значимо больше в группах пациентов, получавших ОКЗ к 12-й неделе, а к 24-й неделе – в группе 2 (сБПВП+ОКЗ+ПФТ), чем в группах 1 и 3. Положительная динамика CDAI была максимальной также в группе 2, однако статистически значимо больше этот индекс снизился в группе 2 к 12-й неделе по сравнению

с группой 3, а к 24-й неделе – по сравнению с группами 1 и 3. Уменьшение выраженности боли по ВАШ было сравнимо во всех группах после 12 и 24 недель терапии. В группах 1 и 2 статистически значимо уменьшилась функциональная недостаточность по HAQ. Качество жизни по EQ-5D статистически значимо улучшилось во всех группах, однако в группе 2 (сБПВП+ОКЗ+ПФТ) отмечено максимальное улучшение (табл. 3).

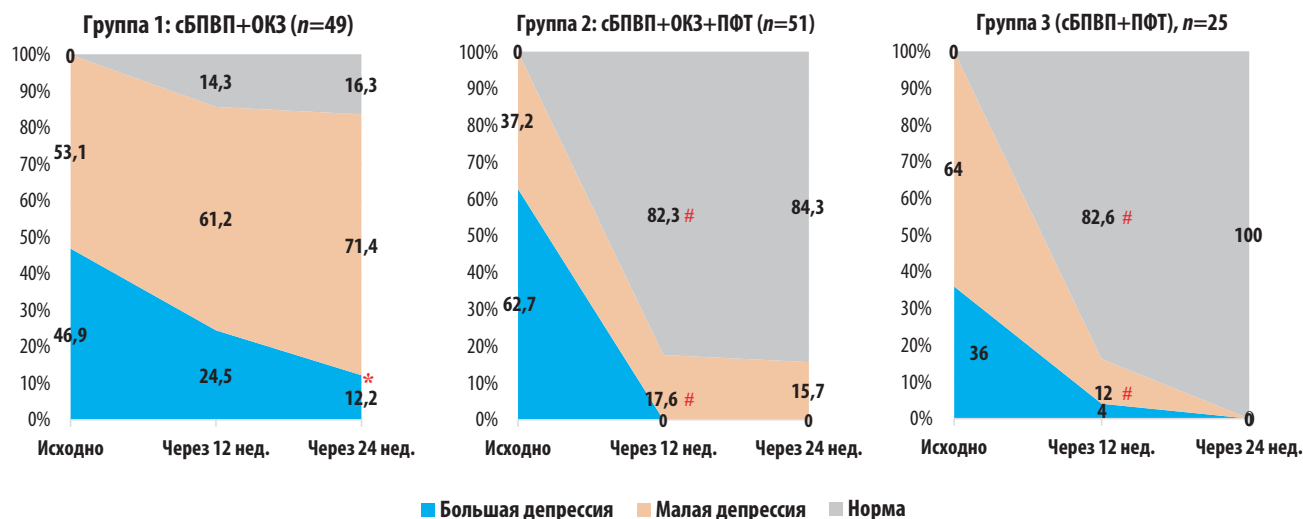


Рис. 1. Динамика частоты большой/малой депрессии в зависимости от варианта терапии по данным полуструктурированного интервью с психиатром в соответствии с критериями DSM-5: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; * – различия между 0-й и 24-й неделями в группе терапии статистически значимы при $p < 0,05$; # – различия между группой 1 и группами 2–3 статистически значимы при $p < 0,001$

Таблица 3. Динамика показателей активности ревматоидного артрита, выраженности боли, функциональных ограничений и качества жизни в зависимости от проводимой терапии

Параметр	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами, p
DAS28-CPB, баллы				
Исходно	5,87±0,65	6,00±0,73	5,38±0,78	$p_{1-3}=0,008$; $p_{2-3}=0,001$
Через 12 недель	3,07±0,66	2,94±0,83	3,69±1,20	$p_{1-3}=0,008$; $p_{2-3}=0,003$
Через 24 недели	2,77±0,92	2,27±0,91	2,88±0,95	$p_{1-2}=0,006$; $p_{2-3}=0,020$
Δ DAS28-CPB (нед. 12–0)	–2,78±0,72	–3,06±0,86	–1,78±1,36	$p_{1-3}; 2-3 < 0,001$
Δ DAS28-CPB (нед. 24–0)	–3,08±1,02	–3,77±0,94	–2,49±1,49	$p_{1-3}; 2-3 < 0,001$
Статистическая значимость различий DAS28-CPB в группе, p	$p_{0-12} < 0,001$ $p_{0-24} < 0,001$	$p_{0-12} < 0,001$ $p_{0-24} < 0,001$ $\Delta p_{12-24} < 0,001$	$p_{0-12} < 0,001$ $p_{0-24} < 0,001$	
SDAI, балл				
Исходно	37,7±10,1	40,9±14,3	32,4±10,2	$p_{1-3}=0,044$; $p_{2-3}=0,010$
Через 12 недель	11,9±5,00	11,5±6,17	15,3±12,0	н/з
Через 24 недели	10,3±7,05	7,34±6,15	8,78±6,60	$p_{1-2}=0,047$
Δ SDAI (нед. 12–0)	–25,7±9,50	–29,4±13,5	–18,0±16,0	$p_{1-3}=0,015$; $p_{2-3}=0,003$
Δ SDAI (нед. 24–0)	–27,3±10,8	–34,2±14,3	–23,7±15,5	$p_{1-2}=0,006$; $p_{2-3}=0,012$
Статистическая значимость различий SDAI в группе, p	$p_{0-12} < 0,001$ $p_{0-24} < 0,001$	$p_{0-12} < 0,001$ $p_{0-24} < 0,001$	$p_{0-12} < 0,001$ $p_{0-24} < 0,001$	
CDAI, балл				
Исходно	33,1±9,73	35,0±10,2	29,9±7,97	$p_{2-3}=0,041$
Через 12 недель	11,8±5,03	11,4±6,14	12,9±7,79	н/з
Через 24 недели	10,1±7,06	6,22±6,13	7,92±6,37	$p_{1-2}=0,027$
Δ CDAI (нед. 12–0)	–21,2±8,39	–23,7±9,37	–17,7±10,7	$p_{2-3}=0,022$

Параметр	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами, p
ΔCDAI (нед. 24–0)	–22,8±10,4	–28,2±9,90	–22,0±12,7	$p_{1-2}=0,009$; $p_{2-3}=0,045$
Статистическая значимость различий CDAI в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $\Delta p_{12-24}<0,021$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
Боль по ВАШ, мм				
Исходно	66,6±16,8	66,3±18,1	57,5±19,1	$p_{1-3}=0,047$
Через 12 недель	32,3±18,2	28,7±17,1	33,7±17,5	н/з
Через 24 недели	31,8±22,4	22,4±17,7	24,6±21,1	$p_{1-2}=0,019$
ΔВАШ боли (нед. 12–0)	–34,2±25,4	–37,5±23,3	–25,7±20,1	н/з
ΔВАШ боли (нед. 24–0)	–35,5±25,5	–44,2±22,8	–36,7±26,1	н/з
Статистическая значимость различий ВАШ в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
HAQ, балл				
Исходно	1,43±0,53	1,43±0,61	1,32±0,42	н/з
Через 12 недель	0,84±0,59	0,96±0,59	0,95±0,59	н/з
Через 24 недели	0,82±0,64	0,82±0,58	1,00±0,53	н/з
ΔHAQ (нед. 12–0)	–0,58±0,55	–0,47±0,46	–0,36±0,46	н/з
ΔHAQ (нед. 24–0)	–0,60±0,59	–0,62±0,52	–0,39±0,45	н/з
Статистическая значимость различий HAQ в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}=0,031$	
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й процентиля]				
Исходно	0,52 [–0,02; 0,59]	0,52 [–0,02; 0,59]	0,52 [0,52; 0,52]	н/з
Через 12 недель	0,62 [0,59; 0,73]	0,59 [0,52; 0,69]	0,69 [0,52; 0,71]	н/з
Через 24 недели	0,62 [0,59; 0,74]	0,66 [0,59; 0,75]	0,59 [0,52; 0,67]	$p_{2-3}=0,029$
ΔEQ-5D (нед. 12–0)	0,11 [0,04; 0,61]	0,13 [0,03; 0,59]	0,03 [0; 0,21]	$p_{2-3}=0,033$
ΔEQ-5D (нед. 24–0)	0,14 [0,04; 0,61]	0,31 [0,07; 0,65]	0 [0; 0,18]	$p_{2-3}=0,014$
Статистическая значимость различий EQ-5D в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,002$ $\Delta p_{12-24}=0,002$	$p_{0-24}=0,015$	

Примечание: данные представлены как М±σ, если не указано иначе; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Index; н/з – различия между группами статистически не значимы; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQoL 5 dimensions; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость различий между соответствующими группами

Обсуждение

Принимая во внимание современные эффективные стратегии лечения РА, такие как «лечение до достижения цели» («treat-to-target») и «тщательный контроль» («tight control»), а также то, что коморбидная депрессия оказывает существенное негативное влияние на реализацию этих стратегий, наилучшим подходом, по мнению некоторых исследователей, является своевременная терапия депрессии у пациентов с РА для достижения оптимальных результатов [7, 32]. Кроме того, в последние годы многие исследователи говорят о том, что более эффективной для достижения ремиссии или низкой активности РА является стратегия «лечение по профилю» («treat-to-profile»), которая, в отличие от «лечения до достижения

цели», предполагает более персонализированный и целостный медицинский подход, при котором выбор лечения основывается на характеристиках пациента, включая социально-демографические, клинические и серологические, а также учитывает профиль коморбидных заболеваний, в том числе частых тревожно-депрессивных расстройств. Такой подход позволяет лучше прогнозировать вероятность того, что пациент ответит на лечение, а также оптимизировать использование ресурсов здравоохранения и клинические результаты [33].

Учитывая то, что гиперпродукция ИЛ-6 играет существенную роль в патогенезе и РА, и депрессии, современные препараты, блокирующие ИЛ-6, являются лучшим выбором для пациентов с РА и коморбидной

депрессией. Согласно систематическим обзорам и метаанализам РКИ, статистически значимый антидепрессивный эффект был ранее отмечен у таких ингибиторов ИЛ-6, как тоцилизумаб, сарилумаб, сирукумаб, силтуксимаб [6, 13, 34]. Эффективность тоцилизумаба в отношении уменьшения выраженности депрессивной симптоматики отмечена и в работах российских авторов [35, 36]. Необходимо отметить, что в большинстве анализируемых работ для оценки динамики депрессивных симптомов использовались опросники, которые заполняются самим пациентом, наиболее часто — ментальный компонент шкалы качества жизни SF-36 (The Short Form 36), редко — госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), что достаточно субъективно [13, 34–37]. Только в единичных исследованиях диагностика депрессии и ее выраженности проводилась на основании шкал, заполняемых врачом-психиатром, что дает более объективное представление о реальной частоте и выраженности депрессии. Так, в работе S. Tiosano и соавт. [38] 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.

Проведенное нами исследование — первое, в котором оценивалась эффективность прямого ингибитора ИЛ-6 ОКЗ именно в отношении симптоматики РТДС, и одно из немногих, использующих для диагностики и оценки динамики РТДС результаты полуструктурированного интервью с психиатром, критерии МКБ-10, DSM-5, учитывающих шкалы MADRS, HAM-A и данные экспериментально-психологических методик для оценки выраженности депрессии. Это также первое РКИ, в котором сравнивается эффективность ОКЗ и ПФТ в отношении коморбидной депрессии у больных РА. До настоящего времени проводились единичные исследования по оценке влияния ингибиторов ИЛ-6 на выраженность депрессии у пациентов с большим депрессивным расстройством [39] и шизофренией [40]. Отмечен статистически значимый эффект в отношении снижения выраженности депрессии у больных большим депрессивным расстройством и с повышением уровня СРБ ≥ 8 мг/л, в подгруппе пациентов с таким симптомом депрессии, как ангедония (утрата способности получать удовольствие) на фоне 12-недельной терапии сирукумабом [13, 39]. Статистически значимого влияния на симптомы шизофрении терапия тоцилизумабом не оказала [40].

Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными, касающимися других ингибиторов ИЛ-6, и позволяют сделать вывод, что терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает (у 51% больных) или, реже, приводит к полному исчезновению симптомов депрессии (у 16,3%) и тревоги (у 12,2%) через 24 недели после начала терапии. Стоит отметить, что наше исследование подтвердило, что определяемая частота депрессии во многом зависит от используемых методов диагностики. В частности, диагностика в ходе полуструктурированного интервью с психиатром по критериям МКБ-10 и с использованием экспериментально-психологических методик была наиболее объективным, но и самым трудоемким способом, в то время как использование менее трудозатратных опросников, заполняемых как самим пациентом (РНҚ-9),

так и врачом-психиатром (MADRS и HAM-A) продемонстрировало более субъективные результаты, в 1,3–2 раза отличающиеся при заполнении пациентом и врачом.

Необходимо также отметить, что проведенное нами исследование подтвердило полученные ранее данные о высокой эффективности ОКЗ в отношении быстрого статистически значимого уменьшения активности РА, выраженности боли, функциональных ограничений и улучшения качества жизни уже к 12-й неделе терапии [15–18]. Вместе с тем, наша работа продемонстрировала, что у пациентов с РА и коморбидной депрессией при сочетании ОКЗ с ПФТ все вышеперечисленные показатели улучшаются в большей степени, чем без ПФТ, что может быть связано как с плейотропным противовоспалительным эффектом антидепрессантов и нейрорепараторов, так и с тем, что в случае купирования симптомов депрессии пациент более объективно оценивает свое состояние, что важно при оценке субъективных компонентов шкал активности РА.

Заключение

Полученные данные позволяют говорить о том, что у пациентов с умеренной и высокой активностью РА и коморбидной депрессией ОКЗ без ПФТ способен наряду со значительным снижением воспалительной активности приводить к уменьшению выраженности депрессии или, реже, к полному регрессу депрессивной симптоматики, преимущественно у пациентов с малой депрессией. Терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает также выраженность тревоги, вместе с тем не устраняет ее полностью. Оптимальным для полного регресса депрессии и тревоги у данной категории больных РА является сочетание ОКЗ и ПФТ.

Принимая во внимание клинко-экономическую обоснованность преимущественного использования стратегии «лечение по профилю» («treat-to-profile») в реальной клинической практике, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что профиль пациента с РА, имеющего высокую или умеренную активность заболевания и коморбидную депрессию, является основанием для выбора ОКЗ в качестве предпочтительного ГИБП в случае недостаточной эффективности СБПВП.

Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования НИИР № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

Прозрачность исследования

Исследование проведено при финансовой поддержке АО «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; 2015:691-697.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: The impact of mental health on disease: A narrative review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):457-471. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4
- 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, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, 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, Kovalevskaya OB, 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
- Baghdadi LR. Tocilizumab reduces depression risk in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Res Behav Manag*. 2024;17:3419-3441. doi: 10.2147/PRBM.S482409
- 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
- Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290
- 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
- Лисицына 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
- Citera G, Jain R, Irazoque F, Madariaga H, Gruben D, Wang L, et al. Tofacitinib efficacy in patients with rheumatoid arthritis and probable depression/anxiety: Post hoc analysis of phase 3 and 3b/4 randomized controlled trials. *Rheumatol Ther*. 2024;11(1):35-50. doi: 10.1007/s40744-023-00612-7
- 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
- Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Bukhanova D, Grishin S, Kuzkina S, et al. Olokizumab plus methotrexate: Safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473
- Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
- 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
- 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
- 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. [Dragunskaya 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 психических 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 psychological study). Moscow:1958 (In Russ.)].
27. Зейгарник БВ. *Патология мышления*. М.:Издательство МГУ;1962 [Zeigarnik BV. *Pathology of thinking*. Moscow:Publishing House of Moscow State University;1962 (In Russ.)].
 28. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;9:20.
 29. 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
 30. World Health Organization. *ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva:World Health Organization;1993.
 31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*; 5th ed. Arlington:American Psychiatric Association;2013.
 32. Epis OM, Giacomelli L, Deidda S, Bruschi E. Tight control applied to the biological therapy of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):839-841. doi: 10.1016/j.autrev.2012.11.010
 33. Taylor PC, Feist E, Pope JE, Nash P, Sibilia J, Caporali R, et al. What have we learnt from the inhibition of IL-6 in RA and what are the clinical opportunities for patient outcomes? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2024;(16):1759720X241283340. doi: 10.1177/1759720X241283340
 34. 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
 35. Старкова АС, Амирджанова ВН, Панасюк ЕЮ, Насонов ЕЛ. Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):680-685.
 - [Starkova AS, Amirdzhanova VN, Panasyuk EYu, Nasonov EL. Functional ability and quality of life in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):680-685 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-680-5
 36. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Герасимова ДА, Кондратьюк ПА. Оценка качества жизни, функциональной недостаточности, скрининг тревоги и депрессии у больных ревматоидным артритом на фоне пятилетней терапии тоцилизумабом. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;4:47-62. [Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Kondratyuk PA. Quality of life and functional assessment insufficiency, anxiety and depression screening in patients with rheumatoid arthritis on the background during five years of tocilizumab therapy. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;4:47-62 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2023-4-47-62
 37. 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/clinexp Rheumatol/2022/3/551
 38. 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
 39. Salvatore G, Nash A, Bleys 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;43:292.
 40. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Cremers 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

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>

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

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