

# Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом

А.А. Абрамкин<sup>✉1</sup>, Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтишев<sup>2,3</sup>, О.Ф. Серавина<sup>2</sup>, О.Б. Ковалевская<sup>2</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Уточнить влияние успешной психофармакотерапии (ПФТ) расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТАС) на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом (РА) и определить факторы, связанные с достижением минимального клинически значимого изменения индекса Health Assessment Questionnaire – HAQ (ответа на терапию по HAQ).

**Материалы и методы.** Обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА (87% – женщины). Средний возраст больных 47,4±11,3 года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивалась по шкале DAS28, оценка функциональной недостаточности осуществлялась с помощью индекса HAQ, улучшением функциональных возможностей (ответом на терапию) считалась разность значений индекса ( $\Delta$ HAQ)  $\leq -0,22$  балла. РТАС диагностировались психиатром в ходе полуструктурированного интервью по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Выраженность депрессии определяли по шкале депрессии Монтоммери–Асберга, тревоги – по шкале тревоги Гамильтона. ПФТ предложена всем пациентам с РТАС, согласились на лечение – 52, отказался – 71. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я: базисные противовоспалительные препараты – БПВП ( $n=39$ ), 2-я: БПВП+ПФТ ( $n=43$ ), 3-я: БПВП + генно-инженерные биологические препараты ( $n=32$ ), 4-я: БПВП + генно-инженерные биологические препараты + ПФТ ( $n=9$ ). Динамику РТАС и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных. Предикторы ответа на терапию по HAQ через 5 лет наблюдения определяли с помощью многофакторной логистической регрессии.

**Результаты.** С ответом на терапию по HAQ независимо ассоциировались успешное лечение (достижение ремиссии) РТАС (отношение шансов – ОШ 6,6, 95% доверительный интервал – ДИ 1,78–24,43,  $p=0,005$ ), более высокие значения HAQ (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,12–6,11,  $p=0,027$ ) и более низкие значения индекса массы тела при включении в исследование (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,85–0,96,  $p=0,001$ ).

**Заключение.** Учитывая существенное негативное влияние РТАС на выраженность функциональных ограничений, а также значимое положительное влияние на них ПФТ, всем больным РА с повышенными значениями индекса HAQ показана диагностика РТАС и в случае их выявления – назначение ПФТ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, функциональные ограничения, HAQ, предикторы, психофармакотерапия, депрессия, антидепрессанты

**Для цитирования:** Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2022;94(5):616–621. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201514

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абрамкин Антон Анатольевич** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. тромбозовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел. +7(977)916-45-90; e-mail: angrydoctor2015@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

**Лисицына Татьяна Андреевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. тромбозовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-9437-406X

**Вельтишев Дмитрий Юрьевич** – д-р мед. наук, рук. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», проф. каф. психиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5210-2605

**Серавина Ольга Феликсовна** – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-5839-4637

**Ковалевская Оксана Борисовна** – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-6573-4337

**Глухова Светлана Ивановна** – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

**Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Anton A. Abramkin.** E-mail: angrydoctor2015@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

**Tatiana A. Lisitsyna.** ORCID: 0000-0001-9437-406X

**Dmitry Yu. Veltishchev.** ORCID: 0000-0001-5210-2605

**Olga F. Seravina.** ORCID: 0000-0001-5839-4637

**Oksana B. Kovalevskaya.** ORCID: 0000-0001-6573-4337

**Svetlana I. Glukhova.** ORCID: 0000-0002-4285-0869

**Evgeny L. Nasonov.** ORCID: 0000-0002-1598-8360

## Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis

Anton A. Abramkin<sup>✉1</sup>, Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Veltishchev<sup>2,3</sup>, Olga F. Seravina<sup>2</sup>, Oksana B. Kovalevskaya<sup>2</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To compare changes in functional limitations in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbid anxiety and depressive disorders (ADD) treated with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) alone or in combination with biologic DMARDs (bDMARDs) and/or psychopharmacotherapy (PPT), and to determine predictors of HAQ treatment response.

**Materials and methods.** 128 RA-patients were enrolled, 86% were women with a mean age of 47.4±11.3 ( $M\pm SD$ ) years and a median of RA duration – 96 [48; 228] months. Disease activity was assessed using DAS28, functional limitations – using Health Assessment Questionnaire (HAQ). The Minimal Clinical Important Difference in HAQ was considered to be 0.22. ADD were diagnosed by a licensed psychiatrist in 123 (96.1%) of RA-pts in accordance with ICD-10 in semi-structured interview. Severity of depression and anxiety was evaluated with Montgomery–Asberg Depression Rating Scale and Hamilton Anxiety Rating Scale. RA-pts with ADD were divided into the following treatment groups: 1 – csDMARDs ( $n=39$ ), 2 – csDMARDs + PPT (sertraline or mianserine;  $n=43$ ), 3 – csDMARDs + bDMARDs ( $n=32$ ), 4 – csDMARDs + bDMARDs + PPT (sertraline or mianserine;  $n=9$ ); 83 (67.5%) patients were assessed at 5-years follow-up. Multivariable logistic regression was performed to determine predictors of HAQ treatment response.

**Results.** Only remission of anxiety and depressive symptoms at 5-yr endpoint (OR 6.6, 95% CI 1.78–24.43,  $p=0.005$ ), higher baseline HAQ (OR 2.61, 95% CI 1.12–6.11,  $p=0.027$ ) and lower baseline BMI (OR 0.9, 95% CI 0.85–0.96,  $p=0.001$ ) were independently associated with HAQ treatment response at 5-years follow-up.

**Conclusion.** While ADD do affect functional limitations in patients with RA, PPT tends to attenuate the negative impact of ADD on RA outcomes, and RA patients with functional limitations should therefore be screened for depression and long-term PPT should be recommended.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, anxiety, depression, antidepressants, HAQ, predictors, functional limitations

**For citation:** Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):616–621. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201514

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Воспалительная активность, сохраняющаяся на протяжении длительного времени, сопровождается прогрессирующей деструкцией кости и суставного хряща и приводит к стойким ограничениям функциональных возможностей пациента. Достижение минимальной активности РА, и в особенности ремиссии, ассоциируется с существенным замедлением рентгенологической прогрессии, улучшением функционального статуса и качества жизни, повышением производительности труда.

Среди прочих предикторов ответа на терапию в последние годы все чаще выделяют сопутствующие РА расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН). Распространенность РТДС и КН среди больных РА во много раз превышает таковую в общей популяции и достигает 63–93,6% и 30–85% соответственно [2, 3]. При этом РТДС способствуют усугублению связанных с РА функциональных ограничений и существенно затрудняют социальную адаптацию больных. Так, С. Kronisch и соавт. [4] показали, что предикторами значимых функциональных ограничений по индексу Стэнфордской шкалы оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire) – HAQ ( $HAQ\geq 1$ ) через 1 год являются не показатели активности заболевания, а высокая выраженность показателей депрессии и тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), уступая по значимости лишь исходному значению HAQ. Также Y. Miwa и соавт. [5] с помощью мно-

гофакторного анализа удалось выявить лишь 2 предиктора достижения функциональной ремиссии ( $HAQ\leq 0,5$ ) – более низкие исходные значения HAQ и более высокие значения SF-36 в категории психического здоровья (означает лучшее состояние психического здоровья).

Если выраженность функциональных ограничений значительно усугубляется сопутствующими депрессивными расстройствами, назначение антидепрессантов могло бы существенно повлиять на ее выраженность. Нам не удалось обнаружить работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на выраженность функциональных ограничений у больных РА в долгосрочной перспективе, и одну – в краткосрочной: в исследовании Н. Яльцевой и соавт. [6] у больных РА с коморбидной депрессией на фоне лечения антидепрессантами (сертралин) через 6 мес после включения в исследование отмечено значимое снижение среднего балла по HAQ с  $1,2\pm 0,07$  до  $0,5\pm 0,05$  ( $p<0,01$ ), в то время как у больных с депрессией, не получавших антидепрессанты, средний балл по HAQ остался практически без изменений ( $1,0\pm 0,09$ – $1,0\pm 0,12$ ,  $p>0,05$ ).

**Цель исследования** – оценить динамику функциональных ограничений по индексу HAQ у больных РА с коморбидными РТДС на фоне стандартной терапии РА и психофармакотерапии (ПФТ) в рамках 5-летнего ретроспективно-проспективного исследования и определить факторы, ассоциирующиеся с положительной динамикой функциональных ограничений через 5 лет.

### Материалы и методы

В исследование включены 128 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г., последовательно обратившихся

в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», из них 111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями», рег. №НИОКТР АААА-А19-119021190151-3, и одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Активность РА оценивали по индексу DAS28 [1], выраженность болевого синдрома – в соответствии с выраженностью максимальной боли по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI). Для оценки выраженности усталости использовали шкалу Fatigue Severity Scale (FSS), клинически выраженной усталостью считалась при  $FSS \geq 4$  баллов [7]. Оценка функциональной недостаточности осуществлялась с помощью HAQ (табл. 1) [8].

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), преимущественно метотрексат – 67 (52,3%) и лефлуноמיד – 29 (22,7%), а также сульфасалазин – 9 (7,0%), метотрексат + лефлуноמיד – 3 (2,3%); длительность приема БПВП до включения в исследование не превышала 3 мес. Пациенты принимали БПВП не менее 60% от всего периода наблюдения. Глюкокортикоиды внутрь принимали 89 (69,4%) больных. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначены/продолжены 41 (32%) пациенту, длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет и до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

Оценка эффективности терапии осуществлялась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR, достижение ремиссии – по значениям DAS28 в финале исследования [1]. При оценке эффективности терапии по HAQ за минимальное клинически значимое изменение индекса принимали 0,22 балла [9]. Улучшение функционального состояния пациента определялось в соответствии с динамикой (разностью значений) индекса HAQ ( $\Delta HAQ$ ): слабому клиническому улучшению соответствовали показатели:  $-0,22 \geq \Delta HAQ \geq -0,36$ , умеренному –  $-0,36 > \Delta HAQ > -0,8$  и выраженному –  $\Delta HAQ \leq -0,8$  [9].

Все пациенты обследованы психологом и психиатром на момент включения в исследование, а затем повторно через 5 лет. В случае выявления психических расстройств (ПР) и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в 1-й месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ являлась индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводились при помощи скрининговых и диагностических шкал – HADS [10], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) [11], шкалы депрессии Монтомгери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale) [12] и проективных тестов (проективная патопсихологическая методика «Пиктограммы») в соответствии с классификационными критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра в ходе полуструктурированного интервью [13].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра выглядела следующим образом: у 40 (31,25%) диагностирована дистимия, у 40 (31,25%) – рекуррентное депрессивное расстройство, у 20 (15,6%) – расстройство адаптации с тревожными

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

**Table 1. General characteristics of patients with rheumatoid arthritis at baseline (n=128)**

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

*Примечание.* Значения представлены как  $M \pm SD$  или  $Me$  [25; 75-е квартили]; здесь и далее в табл. 3: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ООСЗ – общая оценка состояния здоровья, ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов.

симптомами, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство, у 1 (0,8%) – биполярное аффективное расстройство. Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). Из 123 пациентов 52 согласились на ПФТ, 71 не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого

**Таблица 2. Эффективность терапии РА по динамике индекса НАQ через 5 лет в зависимости от терапии**  
**Table 2. Treatment response in rheumatoid arthritis patients according to changes in HAQ scores after five years, by groups**

Показатель	БПВП (n=24)	БПВП с ПФТ (n=29)	БПВП с ГИБП (n=21)	БПВП, ПФТ с ГИБП (n=9)	p
	1	2	3	4	
Эффект отсутствует ( $\Delta\text{HAQ} > -0,22$ балла)	23 (95,8)	10 (34,5)	11 (52,4)	3 (33,3)	$p_{1-2}, p_{1-3},$ $p_{1-4} < 0,001$
Слабый эффект ( $-0,22 \geq \Delta\text{HAQ} \geq -0,36$ балла)	0 (0)	6 (20,7)	2 (9,5)	2 (22,2)	Н/д
Умеренный эффект ( $-0,36 > \Delta\text{HAQ} > -0,8$ балла)	0 (0)	10 (34,5)	1 (4,8)	3 (33,3)	$p_{1-2} = 0,001;$ $p_{1-4} = 0,015;$ $p_{2-3} = 0,012$
Выраженный эффект ( $\Delta\text{HAQ} \leq -0,8$ балла)	1 (4,2)	3 (10,3)	7 (33,3)	1 (11,1)	Н/д

*Примечание.* Значения представлены как количество (процент);  $p_{1-2} < 0,001$  — значимость различия между группами с соответствующими номерами, определенная тестом  $\chi^2$ ; н/д — различия не достоверны.

лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР распределены на 4 группы. 1-я группа: БПВП ( $n=39$ ), 2-я: БПВП+ПФТ ( $n=43$ ), 3-я: БПВП+ГИБП ( $n=32$ ), 4-я: БПВП+ГИБП+ПФТ ( $n=9$ ).

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое и  $SD$  — стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом ( $Me$  [25; 75-й перцентиль]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ. Когда использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц сопряженности — в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многофакторной логистической регрессии. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) [14].

## Результаты

Исходно у пациентов во всех 4 группах функциональное состояние — низкое. Через 5 лет функциональное состояние согласно динамике индекса НАQ в 1, 3 и 4-й группах значимо не изменилось, а в группе БПВП с ПФТ улучшилось и оказалось значимо выше, чем в остальных группах. В соответствии с градацией улучшения функционального состояния больных РА по динамике индекса НАQ больные из 1-й группы не достигали минимального клинически значимого изменения в 14 раз чаще, чем больные 2-й: 23 (95,8%) против 10 (34,5%), отношение рисков (ОР) 13,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,63–118,9;  $p < 0,001$ ; в 7 раз чаще, чем пациенты 3-й: 23 (95,8%) против 11 (52,4%), ОР 7,44, 95% ДИ 0,84–65,7;  $p < 0,001$ ; и в 6 раз чаще, чем пациенты 4-й группы: 23 (95,8%) против 3 (33,3%), ОР 6,19, 95% ДИ 0,54–70,7;  $p < 0,001$ . Умеренного улучшения чаще достигали больные из 2-й группы (БПВП с ПФТ) по сравнению с 1 и 3-й, где ПФТ не назначалась, и больные из 4-й группы (БПВП, ГИБП с ПФТ) по сравнению с 1-й (табл. 2).

Чтобы уточнить степень связи ответа на терапию по НАQ с основными клинико-лабораторными проявлениями воспалительной активности РА, а также с исходной частотой встречаемости РТДС и достижением ремиссии РТДС

к 5-му году наблюдения, пациенты разделены на 2 группы — ответившие и не ответившие на терапию по НАQ ( $\Delta\text{HAQ} \leq -0,22$  и  $> -0,22$  балла соответственно). В соответствии с представленными данными у пациентов, ответивших на терапию по НАQ, исходно отмечались статистически значимо более высокие показатели выраженности боли по VPI, общей оценки состояния здоровья по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также более высокие значения индексов DAS28 и НАQ. Частота достижения ремиссии РТДС значимо выше в группе ответивших на терапию по НАQ: 17 (58,6%) против 9 (21,4%), ОР 2,45, 95% ДИ 0,86–6,96;  $p = 0,002$ .

Согласно результатам однофакторного логистического анализа (табл. 3) с ответом на терапию по НАQ через 5 лет наблюдения ассоциировались успешное лечение (достижение ремиссии) РТДС, исходные значения НАQ, индекс массы тела (ИМТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), младший возраст, наличие большой и отсутствие малой депрессии, тревожных расстройств и ишемической болезни сердца при включении в исследование. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа с ответом на терапию по НАQ через 5 лет после включения в исследование независимо ассоциировались только успешное лечение (достижение ремиссии) РТДС (ОШ 6,6, 95% ДИ 1,78–24,43;  $p = 0,005$ ), более высокие значения НАQ (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,12–6,11;  $p = 0,027$ ) и более низкие значения ИМТ при включении в исследование (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,85–0,96;  $p = 0,001$ ).

## Обсуждение

В нашей работе мы попытались выяснить, влияет ли ПФТ РТДС на динамику функциональных ограничений по индексу НАQ у больных РА в долгосрочной перспективе. Через 5 лет минимальное клинически значимое улучшение по НАQ достигнуто во 2, 3 и 4-й группах, где пациентам назначались ГИБП и/или ПФТ (см. табл. 2). Также и в ряде зарубежных исследований демонстрируется значимое улучшение функционального состояния по НАQ на фоне терапии ГИБП, которое превосходит таковое при лечении БПВП (см. табл. 2) [15]. В работах других авторов показано, что степень функциональной недостаточности по НАQ в большей степени зависит от выраженности боли, усталости и активности РА, чем, например, от степени суставной деструкции [16, 17]. Сходные ассоциации прослежены и в нашей работе. Так, во 2-й группе, в которой через 5 лет наблюдения положительная динамика функциональных ограничений оказалась наиболее выраженной, в динамике отмечалась наименьшая выраженность боли и усталости. При этом с

**Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с ответом на терапию по НАQ ( $\Delta$ НАQ $\leq$ -0,22) через 5 лет (однофакторная логистическая регрессия)****Table 3. Variables associated with NAQ treatment response ( $\Delta$ NAQ $\leq$ -0.22) after 5 years (univariate logistic regression)**

Фактор	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
			нижний	верхний
Женский пол	0,26	0,76	0,46	1,24
Возраст	0,1	0,1	0,98	1,002
Длительность РА	0,2	0,1	0,996	1,001
РФ+	0,21	0,7	0,4	1,22
АЦЦП+	0,3	0,73	0,4	1,32
Внесуставные проявления РА в анамнезе	0,43	0,77	0,41	1,46
Предыдущий опыт приема глюкокортикоидов	0,41	0,79	0,46	1,37
DAS28 исходно	0,26	1,126	1,014	1,251
ЧБС	0,24	0,98	0,95	1,013
ЧПС	0,47	0,98	0,94	1,03
ВАШ	0,57	0,998	0,99	1,006
СОЭ	0,027	1,02	1,002	1,038
СРБ	0,078	1,013	0,999	1,027
НАQ исходно	0,01	2,657	1,264	5,588
ИБС исходно	0,14	0,46	0,16	1,31
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,0	1,0	0,14	7,1
ИМТ	0,048	0,981	0,963	1,0
Клинически значимая усталость исходно	0,55	0,83	0,46	1,51
Малая депрессия исходно	0,167	0,563	0,249	1,273
Большая депрессия исходно	0,142	2,082	0,782	5,542
Тревожные расстройства исходно	0,17	0,5	0,19	1,33
Успешное лечение РТДС (достижение ремиссии)	0,007	5,0	1,561	16,016
КН исходно	0,5	0,83	0,49	1,42
Шизотипическое расстройство	1,0	1,0	0,29	3,45

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

помощью многофакторного логистического регрессионного анализа мы показали, что достижение ремиссии РТДС на фоне ПФТ является практически единственным условием, способствующим достижению минимального клинически значимого улучшения по индексу НАQ, т.е. значимому улучшению функционального состояния пациентов с РА.

Несмотря на очевидную значимость депрессии в отношении функциональных исходов больных РА, работ, оценивающих влияние адекватной ПФТ депрессии на функциональные способности, крайне мало. Ранее динамика функциональных ограничений у больных РА на фоне ПФТ РТДС объективно оценена только в исследовании Н. Яльцевой и соавт. [6]. Косвенно улучшение функционального состояния и качества жизни при РЗ на фоне терапии антидепрессантами продемонстрировано в работе E. Lin и соавт. [18], a D. Saragoussi и соавт. [19] показали значимое улучшение функционального состояния и качества жизни на фоне терапии антидепрессантами у больных с депрессией в отсутствие РЗ. Иными словами, назначение ПФТ в качестве предиктора улучшения функциональных возможностей больных РА с РТДС в долгосрочной перспективе ранее не рассматривалось, и наше исследование можно считать первым, в котором такая взаимосвязь определена.

Таким образом, назначение БПВП в сочетании с ГИБП, ПФТ или их комбинацией пациентам с РА и РТДС ассоци-

ируется с более выраженным улучшением функционального состояния, чем терапия только БПВП.

## Заключение

Учитывая существенное положительное влияние на динамику функциональных ограничений не только терапии РА, но и ПФТ РТДС, всем больным РА наряду с адекватным контролем активности основного заболевания показана диагностика РТДС и в случае их выявления – назначение ПФТ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
 ВАШ – Визуальная аналоговая шкала  
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИМТ – индекс массы тела  
 КН – когнитивные нарушения  
 ОР – отношение рисков  
 ОШ – отношение шансов  
 ПР – психическое расстройство  
 ПФТ – психофармакотерапия  
 РА – ревматоидный артрит  
 РЗ – ревматическое заболевание

РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ВРІ (Brief Pain Inventory) – шкала оценки выраженности болевого синдрома  
 DAS28 (Disease Activity Score) – индекс активности ревматоидного артрита  
 FSS (Fatigue Severity Scale) – шкала оценки выраженности усталости  
 HAQ (Health Assessment Questionnaire) – Стэнфордская шкала оценки здоровья  
 ΔHAQ – разность значений индекса Стэнфордской шкалы оценки здоровья

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Nasonov EL. Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
2. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):98-103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98-103 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-634
3. Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017. DOI:10.1002/acr.23243
4. Kronisch C, McLernon DJ, Dale J, et al. Brief Report: Predicting Functional Disability: One-Year Results From the Scottish Early Rheumatoid Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1596-602. DOI:10.1002/art.39627
5. Miwa Y, Takahashi R, Ikari Y, et al. Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis Patients Achieving Functional Remission with Six Months of Biological DMARDs Treatment. *Intern Med*. 2017;56(8):903-6. DOI:10.2169/internalmedicine.56.8039
6. Яльцева Н.В., Григорьева Е.А., Коршунов Н.И. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией. *Научно-практическая ревматология*. 2009;1:43-9 [Yaltseva NV, Grigorjeva EA, Korshunov NI. Antidepressants administration in rheumatoid arthritis with comorbid depression. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;1:43-9 (in Russian)].
7. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-3. DOI:10.1001/archneur.1989.00520460115022
8. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45. DOI:10.1002/ART.1780230202
9. Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., и др. Оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом по показателям качества жизни. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(5):93-9 [Amirdzhanova VN, Pogozheva Elu, Karateev AE, et al. Therapy efficacy assessment in patients with rheumatoid arthritis by quality of life measures. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):93-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2007-28
10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
11. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. DOI:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
12. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382-9. DOI:10.1192/bjpr.134.4.382
13. Херсонский Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. *Здоровье*, 1988. Режим доступа: [http://do.rsmu.ru/fileadmin/user\\_upload/psf/KHersonskii\\_\\_B.G.\\_-\\_Metod\\_piktogramm\\_v\\_psikhodiagnostike\\_\\_Praktikum\\_po\\_psikhodiagnostike\\_-\\_2003.pdf](http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/psf/KHersonskii__B.G._-_Metod_piktogramm_v_psikhodiagnostike__Praktikum_po_psikhodiagnostike_-_2003.pdf). Ссылка активна на 22.01.2022 [Khersonsky BG. Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevanii. *Zdorov'e*, 1988. Available at: [http://do.rsmu.ru/fileadmin/user\\_upload/psf/KHersonskii\\_\\_B.G.\\_-\\_Metod\\_piktogramm\\_v\\_psikhodiagnostike\\_\\_Praktikum\\_po\\_psikhodiagnostike\\_-\\_2003.pdf](http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/psf/KHersonskii__B.G._-_Metod_piktogramm_v_psikhodiagnostike__Praktikum_po_psikhodiagnostike_-_2003.pdf). Accessed: 22.01.2022 (in Russian)].
14. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2007 [Gerasimov AN. Meditsinskaja statistika: uchebnoe posobie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007 (in Russian)].
15. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson J, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:1-66. DOI:10.1136/bmj.i1777
16. Twigg S, Hensor EMA, Freeston J, et al. Effect of Fatigue, Older Age, Higher Body Mass Index, and Female Sex on Disability in Early Rheumatoid Arthritis in the Treatment-to-Target Era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):361-8. DOI:10.1002/acr.23281
17. Sokka T, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):386. DOI:10.1002/1529-0131(200002)43:2<386::AID-ANR19>3.0.CO;2-Z
18. Lin EHB, Katon W, Von Korff M, et al. Effect of Improving Depression Care on Pain and Functional Outcomes Among Older Adults With Arthritis. *JAMA*. 2003;290(18):2428. DOI:10.1001/jama.290.18.2428
19. Saragoussi D, Christensen MC, Hammer-Helmich L, et al. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1339-50. DOI:10.2147/NDT.S159276

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU