

Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-II»)

Амирджанова В.Н.¹, Погожева Е.Ю.¹, Каратеев А.Е.¹, Антипова О.В.², Виноградова И.Б.³, Казанкова А.Ю.³, Мухина Р.Г.⁴, Васильев А.Г.⁴, Несмеянова О.Б.⁵, Богданова Е.А.⁵, Самигуллина Р.Р.⁶, Василенко А.А.⁷, Башкова И.Б.⁸, Сальникова Т.С.⁹, Дашков И.Н.¹⁰, Никуленкова Н.Е.¹¹, Манохин В.Ю.¹², Афанасьева И.П.¹², Аношенкова О.Н.¹³, Плаксина Т.В.¹⁴, Спицина М.Р.¹⁴, Солодовникова Л.В.¹⁵, Петров А.В.¹⁶, Слюсарь О.П.¹⁷, Папичев Е.В.¹⁷, Иванова Е.В.¹⁸, Маснева Л.В.¹⁹, Евстигнеева Л.П.²⁰, Колотилина И.В.²¹, Оттева Э.Н.²², Черенцова И.А.²², Щендрыгин И.Н.²³, Деревенских С.А.²³, Банникова И.Г.²⁴, Делявская Н.К.²⁴, Данилова И.Н.²⁴, Марусенко И.М.²⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Ревматологический центр и ревматологическое отделение, Иркутск, Россия; ³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия; ⁴ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия; ⁵ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁷ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород, Россия; ⁸БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Россия; ⁹ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия; ¹⁰ГАУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск, Россия; ¹¹ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир, Россия; ¹²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» Иваново, Россия; ¹³Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск, Россия; ¹⁴ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ¹⁵ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия; ¹⁶ГУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия; ¹⁷ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград, Россия; ¹⁸ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия; ¹⁹ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святого Иоасафа», Белгород, Россия; ²⁰ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ²¹ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №3», Пермь, Россия; ²²КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ²³ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Ставрополь, Россия; ²⁴БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия; ²⁵ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²664075, Иркутск, Байкальская ул., 118; ³432063, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7; ⁴420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; ⁵454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁶191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁷173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ⁸428018, Чебоксары, Московский проспект, 9; ⁹300053, Тула, ул. Яблочкова, 1А; ¹⁰241033, Брянск, проспект Станке Димитрова, 86; ¹¹600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41; ¹²153040, Иваново ул. Любимова, 1; ¹³634021, Томск, проспект Фрунзе, 172/3; ¹⁴603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁵430001, Саранск, ул. Победы, 14/5; ¹⁶295017, Симферополь, ул. Киевская, 69; ¹⁷400138, Волгоград, ул. Землячки, 74; ¹⁸183047, Мурманск, ул. Академика Павлова, 6; ¹⁹308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ²⁰620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²¹614025, Пермь, ул. Серпуховская, 11а; ²²680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ²³355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1; ²⁴628408, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, ул. Энергетиков, 14; ²⁵185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Цель исследования — оценить динамику качества жизни (КЖ) больных РА при инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с РА из когорты больных, входящих в многоцентровое российское исследование «ТЕРМИНАЛ-II», которым впервые была иницирована терапия ГИБП. В терминале самооценки пациент заполнял опросники HAQ, EQ-5D и RAPID-3. Для определения активности заболевания использовали индексы DAS28, SDAI, CDAI и RAPID-3. Оценка функционального состояния больного проводилась по индексу HAQ, а КЖ — по опроснику EQ-5D. Эффективность терапии анализировали через 6 мес после начала исследования по стандартным методикам.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 156 больных РА: 79,6% женщин, средний возраст — 45,8±13,2 года, длительность заболевания — 7,6±5,6 года. Больные характеризовались высокой активностью РА (среднее значение DAS28 5,2±1,2; SDAI 39,5±16,4; CDAI 27,5±10,4; RAPID-3 15,1±3,6) и предшествующей неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) после как минимум 6 мес терапии. Только 1,2% пациентов имели хорошее функциональное состояние, сравнимое с популяционным контролем (HAQ≤0,5). Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) испытывали 70% больных. Выбор первого ГИБП проводился в соответствии с рекомендациями по их применению и с учетом наличия в конкретном регионе Российской Федерации. Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) были назначены в качестве первого ГИБП 112 (71,8%) пациентам, анти-В-клеточная терапия — 14 (9,0%), ингибитор рецепторов к интерлейкину 6 — 16 (10,3%), ингибитор костимуляции лейкоцитов — 14 (9,0%). Сравнение больных с впервые инициированной терапией ингибиторами ФНОα и препаратами с другими механизмами действия показало, что больные, которым вводили абатацепт (АБЦ), получали более высокие дозы метотрексата (МТ), но более низкие дозы глюкокортикоидов (ГК), чем пациенты, которым назначали ритуксимаб (РТМ) и тоцилизумаб (ТЦЗ). По всем индексам (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID-3) после 6 мес терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение активности заболевания. Отмечалось также улучшение функционального статуса и КЖ больных ($p < 0,0001$). Пациенты продолжали получать МТ. Его доза за время наблюдения практически не изменилась: в начале исследования она составляла в среднем 15,7±3,8 мг/нед, в конце — 15,7±3,7 мг/нед. В связи с уменьшением активности воспаления доза ГК была снижена (в среднем с 5,8±2,5 до 5,1±2,6 мг/сут; $p=0,02$), сократилось число больных, нуждающихся в применении НПВП (с 72,4 до 63,8%). Ремиссии и низкой активности заболевания по DAS28 удалось достичь у 38,1% больных, по SDAI — у 16,5% и по CDAI — у 20%. Функциональное состояние улучшилось у большинства больных РА: 20% улучшение по индексу HAQ отмечено в 59,4% случаев; 50% — в 46,9%; 70% — в 28,7%. Улучшение КЖ наблюдалось у 2/3 больных: 30% улучшение — у 58,3%; 50% — у 29,5%; 70% — у 23,7%. После 6 мес наблюдения у 4,6% пациентов была полностью отменена терапия ГК, у 5,3% снижена их доза, 8,6% полностью отказались от приема НПВП.

Выводы. Показана эффективность терапии ГИБП у больных РА с неадекватным ответом на синтетические БПВП в реальной клинической практике. Предпочтения больных по способу введения ГИБП были отданы подкожным формам. У большинства пациентов лечение ГИБП начиналось с ингибиторов ФНОα, преимущественно с адалимумаба. Через 6 мес терапии у 2/3 тяжелых пациентов удалось снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние и КЖ, связанное со здоровьем.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; качество жизни; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Погужева ЕЮ, Каратеев АЕ и др. Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-II»). Современная ревматология. 2019;13(3):30–38.

Rheumatoid arthritis in real clinical practice: initiation of therapy with biological agents. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-II») project

Amirdzhanova V.N.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Karateev A.E.¹, Antipova O.V.², Vinogradova I.B.³, Kazankova A.Yu.³, Mukhina R.G.⁴, Vasilyev A.G.⁴, Nesmeyanova O.B.⁵, Bogdanova E.A.⁵, Samigullina R.R.⁶, Vasilenko A.A.⁷, Bashkova I.B.⁸, Salnikova T.S.⁹, Dashkov I.N.¹⁰, Nikulenkova N.E.¹¹, Manokhin V.Yu.¹², Afanasyeva I.P.¹², Anoshenkova O.N.¹³, Plaksina T.V.¹⁴, Spitsina M.R.¹⁴, Solodovnikova L.V.¹⁵, Petrov A.V.¹⁶, Slyusar O.P.¹⁷, Papichev E.V.¹⁷, Ivanova E.V.¹⁸, Masneva L.V.¹⁹, Evstigneeva L.P.²⁰, Kolotilina I.V.²¹, Otteva E.N.²², Cherentsova I.A.²², Shchendrygin I.N.²³, Derevenskikh S.A.²³, Bannikova I.G.²⁴, Delyavskaya N.K.²⁴, Danilova I.N.²⁴, Marusenko I.M.²⁵

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Rheumatology Center and Rheumatology Unit, Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia; ⁴City Clinical Hospital Seven, Kazan, Russia; ⁵Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁷Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia; ⁸Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia; ⁹Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; ¹⁰Bryansk Regional Hospital One, Bryansk, Russia; ¹¹Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia; ¹²Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo, Russia; ¹³Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia; ¹⁴N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁵Mordovia Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia; ¹⁶N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ¹⁷City Clinical Emergency Hospital Twenty-Five, Volgograd, Russia; ¹⁸P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia; ¹⁹Saint Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia; ²⁰Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ²¹City Clinical Hospital Three, Perm, Russia; ²²Professor S.I. Sergeev Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk, Russia; ²³Stavropol Territorial Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Stavropol, Russia; ²⁴Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia; ²⁵V.A. Baranov Republican Clinical Hospital, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²118, Baikalskaya St., Irkutsk 664075; ³7, Third International St., Ulyanovsk 432063; ⁴54, Marshal Chuikov St., Kazan 420103; ⁵70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ⁶41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁷14, Pavel Levitt St., Veliky Novgorod 173008; ⁸9, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428018; ⁹1A, Yablochkov St., Tula 300053; ¹⁰86, Stanke Dimitrov Prospect, Bryansk 241033; ¹¹41, Sudogodskoe Shosse, Vladimir 600023; ¹²1, Lyubimov St., Ivanovo 153040; ¹³172/3, Frunze Prospect, Tomsk 634021; ¹⁴190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ¹⁵14/5, Pobeda St., Saransk 430001; ¹⁶69, Kievskaya St., Simferopol 295017; ¹⁷74, Zemlyachka St., Volgograd 400138; ¹⁸6, Academician Pavlov St., Murmansk 183047; ¹⁹8/9, Nekrasov St., Belgorod 308007; ²⁰185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ²¹11a, Serpukhovskaya St., Perm 614025; ²²9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; ²³1, Semashko St., Stavropol 355030; ²⁴14, Energetiks St., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District — Yugra 628408; ²⁵3, Pirogov St., Petrozavodsk 185019

Objective: to assess quality-of-life (QoL) dynamics in patients with rheumatoid arthritis (RA) when initiating therapy with biological agents (BAs) in real clinical practice.

Patients and methods. The investigation enrolled patients with RA from the patient cohort participating in the TERMINAL-II multicenter Russian study, who newly initiated BA therapy. In the self-assessment terminal, the patient completed HAQ, EQ-5D, and RAPID-3 questionnaires. DAS28, SDAI, CDAI, and RAPID-3 were used to determine disease activity. The patient's functional status and QoL were assessed using the HAQ index and the EQ-5D questionnaire, respectively. The efficiency of the therapy was analyzed 6 months after the start of the study according to the standard procedures.

Results and discussion. The investigation enrolled 156 RA patients: 79.6% females; mean age, 45.8±13.2 years; disease duration, 7.6±5.6 years. The patients had high RA activity (a mean DAS28 of 5.2±1.2, a mean SDAI of 39.5±16.4, a mean CDAI of 27.5±10.4, and a mean RAPID-3 of 15.1±3.6) and previous inefficacy of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) after at least 6 months of therapy. Only 1.2% of patients had a good functional status comparable to the population-based control (HAQ ≤0.5). 70% of patients needed to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The first BA was chosen in accordance with the recommendations for administration of BAs and in terms of their availability in a specific region of the Russian Federation. The first prescribed BA was tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors in 112 (71.8%) patients, anti-B-cell therapy in 14 (9.0%), an interleukin-6 receptor inhibitor in 16 (10.3%), and a leukocyte costimulatory inhibitor in 14 (9.0%). Comparison of the patients receiving newly initiated therapy with TNF-α inhibitors and drugs with other mechanisms of action showed that the patients who had abatacept received higher doses of methotrexate (MTX), but lower doses of glucocorticoids (GCs) than those who were prescribed rituximab and tocilizumab. A statistically significant decrease in DAS28, SDAI, CDAI, and RAPID-3 scores was achieved after 6 months of therapy. Improvements of functional status and QoL in patients were also noted ($p < 0.0001$). The patients continued to receive MTX. During the follow-up period, its dose remained almost unchanged: it averaged 15.7±3.8 and 15.7±3.7 mg/week at the beginning and the end of the study, respectively. Due to decreased inflammation, the dose of CS was reduced (on average, from 5.8±2.5 to 5.1±2.6 mg/day; $p = 0.02$), the number of patients requiring NSAIDs declined (from 72.4 to 63.8%). DAS28, SDAI, and CDAI remission and low disease activity were achieved in 38.1, 16.5, and 20% of patients, respectively. The functional status improved in most patients with RA: 20, 50, and 70% improvements in HAQ were observed in 59.4, 46.9, and 28.7% of cases, respectively. QoL improvements were seen in two thirds of the patients: 30, 50, and 70% improvements in 58.3, 29.5, and in 23.7%. After 6-month follow-up, GC therapy was completely discontinued in 4.6% of patients; their dose was reduced in 5.3%, and 8.6% completely refused to take NSAIDs.

Conclusion. Biologic therapy was shown to be effective in RA patients with an inadequate response to synthetic NSAIDs in real clinical practice. The patients preferred the subcutaneous injection of BAs. Biologic treatment in most patients was initiated with TNF-α inhibitors, mainly with adalimumab. Six-month therapy could reduce disease activity and improve functional status and health-related QoL in two thirds of severe patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; quality of life; biological agents.

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdzhanova VN, Pogozheva EYu, Karateev AE, et al. Rheumatoid arthritis in real clinical practice: initiation of therapy with biological agents. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-II») project. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):30–38.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-30-38

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением и/или с нежелательными лекарственными реакциями [1, 2]. Значение РА для здравоохранения и общества в целом определяется его высокой распространенностью у лиц трудоспособного возраста, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом.

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 200 тыс. пациентов с РА, в то время как, по данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 800 тыс. человек, что соответствует показателям, полученным в европейских исследованиях. Пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст – 40–45 лет.

РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности жизни за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний и характерных для РА осложнений, связанных с сис-

темным иммуновоспалительным процессом (ревматоидный васкулит, АА-амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др.) [3].

Основу лечения РА составляет медикаментозная противовоспалительная терапия, основанная на использовании широкого спектра препаратов, существенно различающихся по структуре, фармакологическим свойствам и механизмам действия. В XXI в. для лечения РА разработано несколько инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая моноклональные антитела и рекомбинантные белки, блокирующие активность ключевых провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании. Применение ГИБП позволило существенно повысить эффективность лечения и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Однако кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных препаратов, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ).

Международная стратегия ведения пациентов с РА «Лечение до достижения цели» (Treat to target), согласно которой важнейшей целью терапии является достижение ремис-

сии или низкой активности заболевания и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, снижение риска преждевременной смертности, была внедрена в широкую клиническую практику [4, 5].

Практические алгоритмы лечения пациентов в рамках реализации этой стратегии представлены в российских клинических рекомендациях [6, 7]. Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств — ГИБП и ингибиторов «сигнальных молекул», — а также совершенствование стратегии лечения РА, направленной на достижение ремиссии, привели к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании [8–12].

Данные длительных проспективных исследований и национальных регистров свидетельствуют о том, что использование этой стратегии действительно приводит к снижению инвалидизации пациентов, риска потери трудоспособности, увеличению продолжительности и улучшению КЖ [13]. Сегодня все более пристальное внимание уделяется не только клиническим, лабораторным и инструментальным методам оценки эффективности терапии, но и необходимости применения единого критерия для определения состояния основных функций человека: физической, психологической и социальной, составляющих основу понятия КЖ [14, 15].

Являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, КЖ основано на субъективном восприятии пациента и всегда связано со здоровьем. РА, будучи системным заболеванием, вызывает разнообразный спектр нарушений всех сфер жизнедеятельности организма, определяющих индивидуальный уровень КЖ больного. Боль в суставах и ограничение объема движений оказывают значительное влияние на физическую активность, работоспособность, повседневную деятельность больных, способность заниматься спортом, совершать покупки, принимать участие в общественной жизни и поддерживать нормальные взаимоотношения в семье. Ухудшение КЖ у больных РА связано не только с выраженным болевым синдромом, прогрессирующим снижением физических функций, ощущением слабости, скованности в суставах, но и с более частым развитием психологических нарушений по сравнению с лицами без артритов соответствующего пола и возраста [16].

Одна из проблем, стоящих перед ревматологами, — неудовлетворенность лечением тяжелых пациентов с РА и трудности такого лечения, когда не удается снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние и КЖ с помощью стандартных БПВП и глюкокортикоидов (ГК). До введения в клиническую практику ГИБП результаты многочисленных рандомизированных контролируемых испытаний и пострегистрационных наблюдений свидетельствовали о неуклонном прогрессировании функциональных нарушений у больных РА [17–21]. Позволило ли внедрение современной стратегии ведения больных РА с использованием ГИБП улучшить общие результаты лечения, функциональный статус и КЖ у ранее резистентных к стандартным препаратам пациентов в реальной клинической практике?

Цель исследования — оценить динамику КЖ у больных РА при инициации терапии ГИБП в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование включено 156 пациентов с РА из когорты участников многоцентрового россий-

ского исследования «ТЕРМИНАЛ-II», которым впервые инициирована терапия ГИБП. У всех пациентов сохранялась высокая активность заболевания, по крайней мере в течение последних 6 мес наблюдения, несмотря на продолжающееся лечение БПВП, НПВП и ГК или их комбинацией.

В работе принимали участие 25 ревматологических центров, оснащенных терминалами самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями. В зоне ожидания амбулаторного приема ревматолога пациент, при поддержке медсестры, после авторизации вводил в периферический терминал самооценки с сенсорным экраном ответы на вопросы клинических опросников (HAQ, EQ-5D, RAPID-3). Результаты автоматически передавались терминалом на сервер через Интернет, а затем — на компьютер врача и в базу данных регистра больных РА. Данные о социальном статусе, уровне образования, наличии инвалидности, клиническом осмотре и проводимой терапии вводились врачом в специально разработанную карту.

Активность заболевания оценивалась по индексам DAS28 [4], SDAI, CDAI и RAPID-3 [22]. Функциональное состояние изучали с помощью индекса HAQ [23–25], КЖ — по опроснику EQ-5D [26]. Эффективность терапии оценивалась через 6 и 12 мес после начала исследования по стандартным методикам.

Для статистической обработки данных использовали стандартный статистический пакет программ (SPSS 19.0). Количественные данные представлены в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные данные — в виде процентного отношения.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 156 больных РА, в том числе 79,6% женщин, средний возраст на момент начала терапии ГИБП составил $45,8 \pm 13,2$ года, длительность заболевания — $7,6 \pm 5,6$ года. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Более половины пациентов (58,0%) были с высшим и 42% — со средним образованием, преобладали работающие

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($n = 156$)

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$45,8 \pm 13,2$
Длительность заболевания, годы, $M \pm \delta$	$7,6 \pm 5,6$
DAS28, $M \pm \delta$	$5,2 \pm 1,2$
SDAI, $M \pm \delta$	$39,5 \pm 16,4$
CDAI, $M \pm \delta$	$27,5 \pm 10,4$
Боль по ВАШ, мм, $M \pm \delta$	$52,2 \pm 24,8$
Общая оценка активности врачом, мм, $M \pm \delta$	$51,2 \pm 17,5$
HAQ, $M \pm \delta$	1,88 [1,1; 2,4]
HAQ < 0,5, %	1,2
RAPID-3, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [13,0; 19,0]
EQ-5D, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,60 [0,43; 0,69]
Внесуставные проявления, %	36,42

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Базисная терапия у больных РА до назначения ГИБП (n=156)

Препарат	n, (%)
МТ, мг/нед, в том числе:	100 (64,1)
≤15	68 (68,0)
>15	32 (32,0)
ЛЕФ 20 мг/сут	16 (10,3)
СУЛЬФ 150 мг/сут	10 (6,4)
АЗА 0,5 мг/кг/сут	3 (1,9)
Сандиммун 3 мг/кг/сут	1 (0,6)
ГХ 200 мг/сут	1 (0,6)
Комбинированная терапия	5 (3,2)

пациенты (52,5%); 18,5% больных находились на пенсии по возрасту, 4,9% продолжали учебу. 50% пациентов имели инвалидность: 35,8% – 3-й группы; 13,6% – 2-й группы; 0,6% – 1-й группы; у 46,9% больных инвалидности не было, от 3,1% больных данных не получено.

У 75,9% пациентов отмечалась позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и у 85,2% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Во всех случаях выявлена высокая активность заболевания: среднее значение DAS28 составляло $5,2 \pm 1,2$, SDAI – $39,5 \pm 16,4$, CDAI – $27,5 \pm 10,4$. У 36,4% больных наблюдались внесуставные проявления (ревматоидные узелки, ревматоидный васкулит, синдром Шёгрена, поражение глаз, полиневропатия).

Среднее значение индекса RAPID-3, отражающего активность заболевания по уровню боли, общего состояния здоровья и функционального статуса, составило $15,1 \pm 3,6$ балла. Только 1,2% пациентов имели хорошее функциональное состояние, сравнимое с популяционным контролем ($HAQ \leq 0,5$). В остальных случаях отмечались значительная функциональная недостаточность (Me HAQ $1,88$ [1,1; 2,4]) и ухудшение КЖ (Me $EQ-5D$ $0,60$ [0,43; 0,69]). Трудности при ходьбе и самообслуживании испытывали 84,95 и 74,2% больных соответственно, не могли самостоятельно мыться и одеваться 4,3%, был прикован к постели 1,1%. Проблемы

в привычной повседневной деятельности (работа по дому, участие в делах семьи, досуг) наблюдались у 76,4% больных; были не в состоянии заниматься привычными делами 3,9%. Умеренная или сильная постоянная боль отмечалась у 98,7% пациентов, умеренная или сильная тревога и депрессия – у 75,3%. Эндопротезирование суставов ранее было проведено 5,6% больных, причем у 2,5% из них были оперированы 2 сустава и более.

Все пациенты до назначения ГИБП получали синтетические БПВП не менее 6 мес: 64,1% – МТ; 10,3% – лефлуноmid (ЛЕФ); 6,4% – сульфасалазин (СУЛЬФ); 1,9% – азатиоприн (АЗА); по 0,6% – гидроксихлорохин (ГХ) и сандиммун. Врачи предпочитали назначать БПВП в виде монотерапии, редко применяли аминохинолиновые препараты и лишь в единичных случаях – комбинированную терапию МТ и ГХ или другими БПВП (табл. 2).

Среди БПВП чаще всего назначался МТ. Дозы МТ варьировались от 15 до 25 мг/нед: 68 (68,0%) больных получали <15 мг/нед, 32 (32,0%) – >15 мг/нед. Средняя доза МТ составила $16,0 \pm 3,7$ мг/нед. В связи с высокой активностью заболевания в 63 (40,4%) случаях использовались ГК. 50 больных принимали их внутрь в средней дозе $5,6 \pm 2,6$ мг/сут в пересчете на преднизолон; 9 (14,3%) пациентам внутрисуставно вводился дипроспан, 4 (6,4%) проводилась пульс-терапия.

Больные, получавшие ГК внутрь, не отличались от остальных по полу, возрасту и иммунологическим характеристикам (АЦЦП и РФ), однако имели значительно большую длительность заболевания, более высокую активность РА по DAS28, более выраженную функциональную недостаточность по индексу HAQ и более низкое КЖ по индексу EQ-5D (табл. 3).

Нуждались в приеме НПВП 70% больных. Чаще применялись умеренно селективные препараты – нимесулид (n=29) и мелоксикам (n=23). В связи с выраженным болевым синдромом 45 больных получали неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ): 33 – диклофенак или ацеклофенак, 12 – кетопрофен. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 принимали 16 больных: 8 – целекоксиб и 8 – эторикоксиб.

Выбор первого ГИБП проводился в соответствии с рекомендациями по их применению и с учетом наличия в конкретном регионе Российской Федерации. В качестве первых ГИБП ингибиторы ФНОα использовались у 112 (71,8%) пациентов; анти-В-клеточная терапия (ритук-

Таблица 3. Характеристика пациентов, получавших и не получавших пероральные ГК (n=156)

Показатель	Получали ГК (n=63)	Не получали ГК (n=93)	p
Женщины, n (%)	50 (79,4)	79 (79,8)	1,000
Средний возраст, годы, M±δ	$47,9 \pm 12,4$	$44,5 \pm 13,6$	0,153
Средняя длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 15]	5 [3; 8,75]	0,000
АЦЦП+, n (%)	46 (73)	68 (68,6)	0,805
РФ+, n (%)	42 (66,7)	67 (67,7)	0,002
DAS28, M±δ	$5,6 \pm 1,0$	$4,8 \pm 1,2$	0,002
HAQ, M±δ	$2,1 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,8$	0,000
EQ-5D, M±δ	$0,55 \pm 0,2$	$0,60 \pm 0,2$	0,451
Средняя доза МТ, мг/нед, M±δ	$17,0 \pm 4,1$	$15,4 \pm 3,4$	0,048

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

симаб, РТМ) – у 14 (9,0%); ингибитор рецепторов к интерлейкину 6 тоцилизумаб (ТЦЗ) – у 16 (10,3%); ингибитор ко-стимуляции лейкоцитов абатацепт (АБЦ) – у 14 (9,0%).

При выборе терапии принимали во внимание, что в регионе имелся значительно больший клинический опыт применения в качестве первого ГИБП ингибиторов ФНО α по сравнению с ГИБП с другими механизмами действия, хотя у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и переносимостью. Выбор пути введения ГИБП (внутривенно или подкожно, п/к) зависел от предпочтения пациента и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие сестринской помощи и центров терапии ГИБП). При наличии противопоказаний и плохой переносимости МТ (включая его п/к форму) и других БПВП проводилась монотерапия ГИБП. Препаратом выбора для монотерапии был ТЦЗ. При наличии противопоказаний для назначения ТЦЗ (или развитии нежелательных реакций) была возможна монотерапия другими ГИБП: адалимумабом (АДА), этанерцептом (ЭТЦ), цертолизумаба пэголом (ЦЗП) или АБЦ, которые официально зарегистрированы для монотерапии РА.

Из ингибиторов ФНО α большинство пациентов получали АДА (n=73), несколько реже назначались инфликсимаб (n=14), голимумаб (n=14), ЭТЦ (n=7), ЦЗП (n=4).

Выраженная функциональная недостаточность с высоким индексом НАQ (от 1,5 до 3,0 баллов) отмечалась у 37,9% больных, индекс КЖ EQ-5D варьировался от 0,38 до 0,68 балла в связи с трудностями выполнения действий в повседневной жизни, выраженным болевым синдромом, тревогой и депрессией.

Большинство больных предпочли п/к введение препаратов, наиболее часто назначался АДА в дозе 40 мг 2 раза в месяц. Длительность заболевания у пациентов, которые получали АДА, составила в среднем 7,6 \pm 5,6 года; 56,2% больных были серопозитивными по РФ и 58,9% – по АЦЦП. Обращали на себя внимание выраженные нарушения функционального статуса (Me НАQ 2,0 [1,3; 2,4]), существенно увеличивающие риск смерти у этой категории больных, а также высокие показатели активности заболевания по

Таблица 4. Характеристика больных РА, получавших АДА (n=73)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	54 (74)/19 (26)
Длительность заболевания, годы, M \pm δ	7,6 \pm 5,6
РФ +, n (%)	41 (56,2)
АЦЦП +, n (%)	43 (58,9)
DAS28, M \pm δ	5,2 \pm 1,2
НАQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,3; 2,4]
RAPID-3, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [12,3; 18,0]
EQ-5D, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,60 [0,36; 0,68]
МТ, мг/нед, M \pm δ	16,1 \pm 3,7
МТ, n (%):	
всего	54 (74)
\leq 15 мг/нед	36 (66,7)
>15 мг/нед	18 (33,3)
Другие БПВП, n (%), в том числе:	7 (9,6)
АЗА	1 (1,4)
ЛЕФ	5 (6,8)
СУЛЬФ	1 (1,4)
ГК, мг/сут, M \pm δ	4,96 \pm 1,9

RAPID-3 (Me 15,0 [12,3; 18,0]). При этом доза МТ у 66,7% больных была \leq 15 мг/нед и только треть больных (33,3%) получала МТ в дозе от 15 до 25 мг/нед.

При сравнении пациентов с впервые инициированной терапией ингибиторами ФНО α и препаратами с другими механизмами действия, отмечены более высокие дозы МТ у больных, которым был назначен АБЦ, при этом они получали более низкие дозы ГК по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение РТМ и ТЦЗ (табл. 5). Активность заболевания по DAS28 и индексу RAPID-3, а также КЖ по индексу EQ-5D при назначении разных ГИБП не

Таблица 5. Характеристика пациентов РА, получавших ингибиторы ФНО α , РТМ, ТЦЗ и АБЦ (n=156)

Показатель	Ингибиторы ФНО α	РТМ	ТЦЗ	АБЦ
Число больных, n (%)	112 (71,8)	14 (9,0)	16 (10,3)	14 (9,0)
МТ, мг/нед, M \pm δ	16,0 \pm 3,7	15,5 \pm 3,7	15,0 \pm 3,5	17,2 \pm 4,4
ГК, мг/сут, M \pm δ	5,5 \pm 2,6	2,3 \pm 1,7	5,6 \pm 3,4	1,0 \pm 0,0
DAS28, M \pm δ	5,3 \pm 1,1	5,4 \pm 0,9	4,7 \pm 1,3	4,7 \pm 1,7
НАQ, M \pm δ	1,8 \pm 0,9	1,6 \pm 0,8	1,6 \pm 0,9	1,5 \pm 0,9
RAPID-3, M \pm δ	15,6 \pm 4,2	15,3 \pm 4,5	16,5 \pm 4,8	12,0 \pm 1,4
EQ-5D, M \pm δ	0,56 \pm 0,2	0,59 \pm 0,2	0,55 \pm 0,2	0,64 \pm 0,2
Монотерапия ГИБП, n (%)	11 (9,8)	1 (7,1)	5 (31,3)	0
АЦЦП +, n (%)	75 (67)	12 (85,7)	14 (87,5)	10 (71,4)
РФ +, n (%)	72 (64,3)	13 (92,9)	13 (81,3)	8 (57,1)

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 6. Динамика показателей активности, функционального состояния и КЖ за время наблюдения ($n=152$; $p<0,0001$; $M\pm\delta$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
DAS28	5,2±1,2	3,7±1,1
SDAI	34,6±15,1	20,2±10,9
CDAI	26,9±11,5	16,5±9,3
Боль по ВАШ, мм	51,9±25,0	30,7±19,6
Общая оценка активности врачом, мм	51,0±17,6	29,6±16,6
HAQ	1,7±0,89	1,2±0,9
EQ-5D	0,56±0,2	0,73±0,4
RAPID-3	15,1±4,4	12,1±3,5

различались. В группе больных, которым проводили терапию ТЦЗ без БПВП, оказалось 31,3% пациентов с плохой переносимостью БПВП, преимущественно МТ.

После 6 мес терапии ГИБП 4 пациента выбыли из исследования (пропустили 2-й визит по семейным обстоятельствам), и дальнейшая оценка проводилась у 152 пациентов. По всем индексам (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID-3) после 6 мес терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение активности заболевания и боли, улучшение функционального состояния и КЖ ($p<0,0001$; табл. 6). Пациенты продолжали получать МТ, его доза по сравнению с исходной практически не изменилась. В начале исследования она составляла в среднем $15,7\pm 3,8$ мг/нед, в конце — $15,7\pm 3,7$ мг/нед. В связи со снижением активности воспаления удалось уменьшить дозу ГК с $5,8\pm 2,5$ до $5,1\pm 2,6$ мг/сут ($p=0,020$), а также число больных, нуждающихся в применении НПВП (с 72,4 до 63,8%).

После 6 мес терапии ремиссии и низкой активности заболевания по DAS28 удалось достичь у 38,1% больных, по SDAI — у 16,5% и по CDAI — у 20%.

Индексы активности, которые используются для оценки эффективности терапии и характеристики ремиссии при РА, позволяют учитывать клинические и лабораторные признаки воспаления, но не выраженность воспалительных изменений синовиальной оболочки и внутренних органов, а также вклад «аутоиммунного» компонента патогенеза РА [27, 28]. Важной составляющей этих индексов является субъективный и недостаточно стандартизированный показатель «общая оценка пациента» (patient global assessment, PGA). В то же время у трети пациентов с РА при отсутствии болезненных и припухших суставов и нормальных значениях лабораторных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ) сохраняется высокий показатель PGA [29]. Полагают, что несоответствие между PGA и другими компонентами индексов активности связано в большей степени с психологическими особенностями пациентов, социальными и демографическими факторами, а также с коморбидностью [30]. Очевидно, что оптимальное ведение этих пациентов, направленное на достижение ремиссии, должно основываться не столько на интенсификации противовоспалительной терапии, сколько на подборе адекватной анальгезии, физиотерапии и реабилитации, коррекции

психологических нарушений. При оценке функционального состояния после 6 мес терапии ГИБП у большинства больных РА наблюдалось существенное улучшение выполнения повседневных действий: 20% улучшение по индексу HAQ ($-0,22\leq\Delta\text{HAQ}\leq-0,36$ балла) отмечено в 59,4% случаев; 50% ($-0,36<\Delta\text{HAQ}<-0,80$ балла) — в 46,9%; 70% ($\Delta\text{HAQ}\geq-0,80$ балла) — в 28,7%, а популяционная норма функционального состояния ($\text{HAQ}\leq 0,5$) сохранилась у 27,3% больных.

Улучшение КЖ наблюдалось у 2/3 больных: 30% улучшение ($0,10\leq\Delta\text{EQ-5D}\leq 0,24$ балла) — у 58,3%; 50% ($0,24<\Delta\text{EQ-5D}<0,31$ балла) — у 29,5%; 70% ($\Delta\text{EQ-5D}\geq 0,31$ балла) — у 23,7%.

Через 6 мес у 7 (4,6%) больных была полностью отменена терапия ГК, у 8 (5,3%) снижена их доза, 13 (8,6%) полностью отказались от приема НПВП.

Тем не менее по самооценке пациентов с учетом трех параметров (выполнение действий в повседневной жизни, интенсивность боли и общая оценка состояния здоровья с учетом влияния РА на все процессы жизнедеятельности) показатели эффективности терапии оказались значительно хуже. Так, индекс RAPID-3 через 6 мес оставался высоким (≥ 12 баллов) в 45,9% случаев, а частота полной ремиссии или низкой активности заболевания составляла всего 3%. Это могло быть связано с тем, что у ряда пациентов сохранялись болевой синдром, состояние депрессии и тревоги, а ожидания их в связи с назначением высокотехнологичных методов лечения оказались завышенными. Эти данные согласуются с результатами регрессионного анализа, который показал, что максимальная выраженность боли у больных РА ассоциирована не только с факторами, характеризующими РА (высокая активность по DAS28, уровень СРБ, выраженность суставной деструкции, степень функциональных ограничений, длительность РА и меньшая длительность приема ГК), но и с сохраняющимися депрессивными эпизодами и исходным наличием когнитивных нарушений. Сами по себе депрессивные эпизоды в рамках рекуррентной депрессии являются значимыми факторами хронизации боли у пациентов с РА. Поэтому своевременная эффективная терапия депрессии, подобранная с учетом ее структуры и личностных особенностей больного, может привести к стойкому уменьшению выраженности боли при РА [31]. Этот компонент терапии должен учитываться при комплексном лечении больных РА, получающих ГИБП.

Выводы. Таким образом, современная терапия ГИБП оказалась высокоэффективной у больных РА с неадекватным ответом на БПВП в реальной клинической практике. После 6 мес терапии у 2/3 тяжелых пациентов удалось снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние и КЖ, связанное со здоровьем. Для улучшения результатов терапии ГИБП в реальной клинической практике необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе посвященных дополнительной коррекции депрессивных расстройств и когнитивных нарушений у больных РА.

Исследование проведено при поддержке автономной некоммерческой организации
«Центр обучения профессионалов здравоохранения».

Благодарности

Авторы благодарят руководителей ревматологических центров Российской Федерации за активное участие в исследовании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331.]
2. Насонов ЕЛ, Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 200-21. [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 200-21.]
3. Насонов ЕЛ, редактор. Достижения ревматологии в начале XXI века (к 60-летию Института ревматологии имени В.А. Насоновой). Москва: ИМА-ПРЕСС; 2018. 144 с. [Nasonov EL, editor. *Dostizheniya revmatologii v nachale XXI veka (k 60-letiyu Instituta revmatologii imeni V.A. Nasonovoi)* [Achievements of rheumatology in the early XXI century (to the 60th anniversary of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology)]. Moscow: IMA-PRESS; 2018. 144 p.]
4. Амирджанова ВН, Кайгородцева ЕЮ, Савенкова НА, Насонов ЕЛ. Качество жизни как критерий эффективности терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными препаратами: результаты международных и российских исследований. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):54-66. [Amirdzhanova VN, Kaigorodtseva EYu, Savenkova NA, Nasonov EL. Quality of life as a criterion of disease modifying anti-rheumatic drug and biological agents therapy efficacy: results of international and Russian studies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):54-66. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2009-460]
5. Амирджанова ВН, Лукина ГВ, Насонов ЕЛ. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих анти-В-клеточную терапию (результаты международных исследований и данных Российского регистра). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1S):73-9. [Amirdzhanova VN, Lukina GV, Nasonov EL. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis receiving anti-B-cell therapy (results of international studies and data of the Russian register). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1S):73-9. (In Russ.).]
6. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
7. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
8. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019;(5): 4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;(5):4-7. (In Russ.).]
9. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
11. Van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):180-186. doi: 10.1038/s41584-019-0170-5.
12. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
13. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Oct;9(10):249-262. doi: 10.1177/1759720X17720366. Epub 2017 Aug 2.
14. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72-6. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):72-6. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2003-773
15. Эрдес Ш, Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН. Проблемы ревматических заболеваний в России с позиций общества и пациента. Вестник РАМН. 2003;(7):11-4. [Erdes Sh, Folomeeva OM, Amirdzhanova VN. Problems of rheumatic diseases in Russia from the standpoint of society and the patient. *Vestnik RAMN*. 2003;(7):11-4. (In Russ.).]
16. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):60-5. [Amirdzhanova VN. Pain and HAQ scales in evaluation of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):60-5. (In Russ.).]
17. Насонов ЕЛ. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Русский медицинский журнал. 2001;(23):1031-2. [Nasonov EL. Prospects for the development of rheumatology in the XXI century. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(23):1031-2. (In Russ.).]
18. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал. 2006;(8):573-7. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis: the current state of the problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(8):573-7. (In Russ.).]
19. Насонова ВА. Ревматология: взгляд в XXI век. Вестник РАМН. 2003;(7):3-6. [Nasonova VA. Rheumatology: a look into the XXI century. *Vestnik RAMN*. 2003;(7):3-6. (In Russ.).]
20. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
21. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд. Москва: Практическая медицина; 2009. 301 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. 2nd ed. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2009. 301 p.]
22. Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии Routine assessment of patient index data 3 (RAPID-3). Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36-40. [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russian-

- language version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):36-40. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2011-59
23. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русско-язычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-65. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the russian version of the HAQ. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-65. (In Russ.)].
24. Амирджанова ВН. Минимально-значимые клинические изменения показателей качества жизни и оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2007;45(5):93-9. [Amirdzhanova VN. Therapy efficacy assessment in patients with rheumatoid arthritis by quality of life measures. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):93-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-28
25. Амирджанова ВН. Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных. *Терапевтический архив*. 2007;79(5):9-15. [Amirdzhanova VN. Rheumatoid arthritis from the standpoint of assessing the quality of life of patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;79(5):9-15. (In Russ.)].
26. Амирджанова ВН, Эрдес Ш. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76. [Amirdzhanova VN, Erdes Sh. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
27. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20. [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
28. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012 Mar;79(2):149-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.008. Epub 2011 Jun 15.
29. Ferreira RJO, Dougados M, Kirwan JR, et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1; 56(9):1573-1578. doi: 10.1093/rheumatology/kex211.
30. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 28;18(1):251.
31. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2019;(5):8-18. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Vel'tishchev DYU, et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: results of five-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;(5):8-18. (In Russ.)].

Поступила 10.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.