

УДК 616.72-002.772

DOI 10.24412/2312-2935-2023-4-47-62

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СКРИНИНГ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ПЯТИЛЕТНЕЙ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ

*Е.В. Герасимова<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, Д.А. Герасимова<sup>2</sup>, П.А. Кондратюк<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

**Введение.** Количественная оценка основных сфер жизнедеятельности человека с помощью опросников позволяет более качественно определять динамику состояния пациентов на фоне терапии.

**Цель.** Оценить изменения качества жизни (КЖ), функциональной недостаточности (ФН) и провести скрининг тревоги и депрессии у пациентов с ревматоидным артритом (РА), длительно получавших терапию тоцилизумабом (ТЦЗ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 37 пациентов с активным РА (32 женщины и 5 мужчин), медиана возраста составила 56 [48;68] лет, продолжительности болезни - 92 [49;158] месяца; DAS28 - 6,2 [5,5; 6,7] баллов. У 51% пациентов с РА проводилась монотерапия ТЦЗ, у 49% - комбинированная терапия ТЦЗ с метотрексатом (МТ). Период наблюдения составил 260,4 [251,5; 283,4] недель. Всем пациентам было проведено измерение уровня качества жизни с использованием опросников SF-36 PH, SF-36 MH, EQ-5D, HAQ, RAPID 3, HADS T, HADS D, FACIT при включении в исследование (0 точка), через 6 месяцев (1 точка), через 12 месяцев (2 точка) и 5 лет (3 точка) терапии ТЦЗ.

**Результаты.** При включении в исследование у большинства пациентов наблюдалось существенное снижение уровня КЖ и ФН. На фоне терапии ТЦЗ и подавления активности РА отмечены значимые улучшения КЖ и ФН по опросникам SF-36 PH, SF-36 MH, EQ-5D, RAPID3 через 6 месяцев, по опросникам HAQ и FACIT - через 12 месяцев, сохраняющиеся до конца наблюдения. В промежутке между 6 месяцами (1 точка) и 5 лет (3 точка) дополнительно улучшился показатель HAQ, но ухудшился SF-36 MH. У больных РА после 12 месяцев терапии ТЦЗ были отмечены прямая корреляция между дельтой ( $\Delta$ ) HAQ и  $\Delta$  DAS28 ( $R=0,51$ ;  $p<0,01$ ) и обратная между  $\Delta$  FACIT и  $\Delta$  DAS28 ( $R=-0,37$ ,  $p<0,05$ ). Скрининговая оценка тревоги и депрессии HADS на 1 и последующих точках наблюдения продемонстрировала улучшение HADS D и отсутствие динамики HADS T.

**Заключение.** У пациентов с РА на фоне терапии ТЦЗ и снижения активности заболевания отмечено улучшение КЖ и ФН по опросникам SF-36, EQ-5D, RAPID3 и HADS D к 6 месяцам, по опросникам HAQ и FACIT к 12 месяцам терапии, сохраняющееся до 5 лет. Изменений скрининговых показателей тревоги HADS T в ходе наблюдения не выявлено. Своевременное назначение ТЦЗ больным активным РА необходимо для сохранения КЖ и социального функционирования пациентов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, биологическая терапия, тоцилизумаб, качество жизни

## 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

*E.V. Gerasimova<sup>1</sup>, T.V. Popkova<sup>1</sup>, D.A. Gerasimova<sup>2</sup>, P.A. Kondratyuk<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Federation, Moscow*

<sup>2</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University), Russian Federation, Moscow*

**Introduction.** Quantitative assessment of the main areas of human life with the help of questionnaires makes it possible to more qualitatively determine the dynamics of the patient's condition during therapy.

**Objective.** The purpose of the study was to assess quality of life (QoL) and functional impairment (FI) changes, and determine the levels of anxiety and depression among patients with rheumatoid arthritis (RA) who received a long-term tocilizumab (TCZ) therapy.

**Materials and methods.** The study included 37 patients with active RA (32 women and 5 men), median age was 56 [48;68] years, median disease duration - 92 [49;158] months; DAS 28 - 6.2 [5.5; 6.7]. 51% of patients with RA received TCZ monotherapy, 49% - combination therapy of TCZ with methotrexate (MT). The observation period was 260.4 [251.5; 283.4] weeks. Patients' QoL was measured using the SF-36 PH, SF-36 MH, EQ-5D, HAQ, RAPID 3, HADS T, HADS D, FACIT questionnaires at the start of a study (point 0), after 6 months (point 1), after 12 months (point 2) and 5 years (point 3) of TCZ therapy.

**Results.** At the study's start, most patients showed a significant decrease in QoL and FI. According to SF-36 PH, SF-36 MH, EQ-5D, RAPID3 questionnaires there were significant improvements in QoL and FI against the background of TCZ therapy and a decrease in RA activity after 6 months, and according to the HAQ and FACIT questionnaires - after 12 months, and positive dynamics was observed until the end of the study. Additionally, between 6 months (point 1) and 5 years (point 3), HAQ score increased, but SF-36 MH decreased. We noted a direct correlation between delta ( $\Delta$ ) HAQ and  $\Delta$ DAS28 ( $R=0.51$ ;  $p<0.01$ ) and an inverse correlation between  $\Delta$  FACIT and  $\Delta$  DAS28 ( $R=-0.37$ ,  $p<0.05$ ) in patients with RA after 12 months. Screening assessment of anxiety and depression HADS at 1st and following points of a study showed an improvement in HADS D and no dynamics in HADS T.

**Conclusion.** In patients with RA, against the background of TCZ therapy and a decrease in disease activity, in QoL and FI was noted an improvement according to the SF-36, EQ-5D, RAPID3 and HADS D questionnaires by 6 months, according to the HAQ and FACIT questionnaires by 12 months of therapy, which persisted up to 5 years. Changes in HADS T were not observed during the study. Prompt TCZ treatment of patients with active RA is necessary to preserve their quality of life and social functions.

**Key words:** rheumatoid arthritis, biological therapy, tocilizumab, quality of life

Ревматоидный артрит (РА) - иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и

системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. У половины пациентов, страдающих РА и не получающих адекватного, своевременного лечения, развиваются значительные функциональные и социальные ограничения, значительно ухудшающие качество жизни (КЖ) пациентов и приводящие к стойкой потере их трудоспособности уже в первые 3-5 лет от начала заболевания [2].

Основным достижением медицины в ключе лечения РА стало внедрение в терапию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3]. Применение ГИБП позволило заметно улучшить результаты фармакотерапии и КЖ пациентов с РА.

Препаратом выбора для проведения монотерапии РА среди ГИБП является тоцилизумаб (ТЦЗ) [4]. ТЦЗ – это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). Механизм действия ТЦЗ заключается в селективном связывании и ингибировании рецепторов ИЛ-6, принимающего участие в паракринной регуляции паталогических процессов в организме человека [5].

Для того чтобы подобрать наиболее эффективную фармакотерапию, пациентам с РА необходимо вместе со стандартными подходами к оценке функциональных нарушений организма также учитывать изменения КЖ пациентов. С этой целью были разработаны интегральные показатели, характеризующие различные сферы функционирования человека и отражающие степень его адаптации к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [6].

Для оценки КЖ больных РА используют скрининговые методы (опросники, шкалы и методики), среди них:

- опросник SF-36 (The Short Form-36) - неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, описывает влияние состояния здоровья на общее благосостояние и уровень удовлетворения некоторыми сторонами жизнедеятельности человека. Состоит из 8 шкал (физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье), которые, в свою очередь, делятся на 2 показателя (физический (Physical health – PH) и психологический (Mental Health – MH) компоненты здоровья), и содержит в себе 36 вопросов;

- опросник EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) представляет собой анкету стандартного формата, позволяющую оценить состояние здоровья на основании 5 вопросов о

субъективных ощущениях респондента в определенных аспектах жизни, а именно: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство или депрессия. Опросник считается наиболее простым и удобным в заполнении, а также в подсчете результатов;

- опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) является специфическим для оценки КЖ больных РА, состоит из 20 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: одевание и уход за собой, вставание, прием пищи, прогулки, гигиена, достижимый радиус действия, сила кистей, прочие виды деятельности, также существуют дополнительные вопросы для людей, которые не могут выполнить некоторые действия самостоятельно. Русскоязычная версия HAQ валидирована, обладает высокими психометрическими свойствами, является надежным и чувствительным инструментом для оценки КЖ больных РА [7];

- многоцелевой опросник жизни RAPID 3 (Rheumatology Assessment Patient Index Data) состоит из трех частей, включает в себя индекс физического функционирования – модифицированный индекс HAQ, оценку боли и общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Каждый из трех разделов оценивается по 10-бальной шкале, максимальная сумма составляет 30 баллов, по одному из каждой категории, оценивающих выполнение пациентом действий в повседневной жизни за прошедшую неделю, 6 дополнительных вопросов для определения функционального статуса в момент обследования, психологические вопросы в формате анкеты HAQ и визуальные аналоговые шкалы боли и усталости. RAPID-3 прошел валидацию у больных ревматическими заболеваниями [8];

- госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) относится к скринговому методу выявления тревоги и депрессии у широкого круга лиц. Состоит из 14 вопросов, 7 из которых позволяют оценить уровень тревоги, а 7 других — уровень депрессии. Данный опросник является очень простым для применения и обработки результата, поэтому часто используется в общемедицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии;

- шкала утомляемости FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) состоит из 13 общих вопросов, оценивающих 4 сферы жизнедеятельности пациента: физического благополучия, социального или семейного благополучия, эмоционального благополучия, функционального благополучия.

Общие сравнительные характеристики опросников SF-36, EQ-5D, HAQ, MDHAQ, HADS, FACIT представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Сравнительная характеристика опросников [9, 10]

<i>Характеристика</i>		<i>SF-36</i>	<i>EQ-5D</i>	<i>HAQ</i>	<i>RAPID 3</i>	<i>HADS</i>	<i>FACIT</i>
Количество вопросов		36	5	20	14	14	13
Специфичность для РА		нет	нет	да	да	нет	нет
Ориентировочное время прохождения, мин		12	5	12	10	12	6
Оценка физического компонента здоровья		да	да	да	да	нет	да
Оценка психологического компонента здоровья		да	да	нет	да	да	да
Оценка социального компонента жизни		да	нет	нет	нет	нет	да
Сложность подсчета результатов		сложно	легко	легко	сложно	легко	легко
Максимальная сумма баллов		100	1	3	30	21	52
Градации	высокая		0,31±0,33	2,1-3,0	>12	≥ 11	≤ 26
	средняя		0,48±0,27	1,1-2,0	6,1-12	8-10	27-39
	Низкая/норма		0,63±0,24	0-1	3,1-6	0-7	40-52

**Цель исследования.** Оценить изменения КЖ и функциональной недостаточности (ФН) и провести скрининг тревоги и депрессии у пациентов с РА, длительно получавших терапию ТЦЗ.

**Материал и методы.** В исследование были включены 37 пациентов с активным РА (32 женщины и 5 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), медиана возраста пациентов 56 [48;68] лет. Диагноз РА был установлен согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Медиана продолжительности болезни составила 92 [49; 158] месяца. Развернутая стадия РА зафиксирована у 13 (35%), поздняя – у 24 (65%) больных. У большей части пациентов (85%) отмечалась высокая активности заболевания, у 15% пациентов была умеренная активность РА, медиана DAS28 составила 6,2 [5,5; 6,7] баллов. Все больные были серопозитивны по

ревматоидному фактору (РФ), 86% - по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У половины (54%) больных наблюдались системные проявления РА. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты получали терапию ТЦЗ 8мг/кг внутривенно каждые 4 недели, через 192 [176; 210] недель 60% больных перешли на подкожное введение препарата в дозе 162 мг 1 раз в неделю. У 51% пациентов с РА проводилась монотерапия ТЦЗ, у 49% - комбинированная терапия ТЦЗ с метотрексатом (МТ) (медиана дозы 15,8 [15; 20]мг/нед). На момент включения в исследование 19 (51%) больных принимали глюкокортикоиды (ГК) (медиана дозы преднизолона 7,5 [5,5; 10,4] мг/сут), 25 (68%) - нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Период наблюдения составил 260,4 [251,5; 283,4] недель (около 5 лет). Всем пациентам было проведено измерение уровня КЖ с использованием опросников SF-36 РН, SF-36 МН, EQ-5D, HAQ, RAPID 3, HADS, FACIT при включении в исследование (0 точка), через 6 месяцев (1 точка), через 12 месяцев (2 точка) и через 5 лет (3 точка) терапии ТЦЗ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 12» и «SPSS 14.0». Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий  $\chi^2$ . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной – метод логистической регрессии. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При включении в исследование у большинства пациентов с РА наблюдалось существенное снижение ФН и уровня КЖ: медиана SF-36 РН составила 25,4 [22,0; 27,8] баллов, SF-36 МН - 28,1 [21,5; 37,9], EQ-5D - 0,5 [0,3; 0,7], HAQ - 1,9 [1,3; 2,4], RAPID 3 - 19,2 [16,9; 21,0], FACIT - 27 [19;35]. Скрининговые показатели тревоги и депрессии составили HADS T - 6 [5;10], HADS D - 6 [3,5;7] баллов.

Доля пациентов с РА, достигших ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ), через 6, 12 месяцев и 5 лет терапии ТЦЗ составила 27%, 63% и 86%, низкой активности заболевания ( $2,6 < DAS28 < 3,1$ ) – 41%, 30% и 14%, соответственно. К окончанию исследования отмечено значительное снижение  $DAS28$ , HAQ, концентраций СРБ и СОЭ (таблица 2). Через 5 лет наблюдения ни один пациент не получал НПВП, у десяти из 19 пациентов (53%) удалось отменить ГК ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 2**

DAS28, концентрации СРБ, СОЭ, РФ, АЦЦП на фоне терапии ТЦЗ

Показатель	Пациенты (n=37)			
	0 точка	1 точка	2 точка	3 точка
DAS 28, баллы	6,2 [5,5; 6,7]	3,7 [2,5; 4,1] *	2,4 [1,9; 2,9] *	2,1 [1,5; 2,9] *
СРБ, мг/л	29,0 [11,0; 80,8]	0,8 [0,3; 1,9] *	0,5 [0,2; 1,2] *	0,3 [0,1; 2,1] *
СОЭ, мм/ч	45 [30; 67]	8 [4; 12] *	10 [4; 6] *	5 [3; 11] *
РФ, МЕ/мл	215 [40,8; 560]	219 [46; 515,5]	76 [24,5; 221] *	76 [23,4; 282] *
АЦЦП, Ед/мл	300 [30; 300]	215 [59; 300]	274 [52; 256]	285 [32; 300]

Примечание: \* $p < 0,01$  – достоверность различий между точкой 0 и точками 1, 2, 3.

СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

В результате анализа опросников качества жизни, заполненных пациентами через 6 месяцев (1 точка), 12 месяцев (2 точка) и 5 лет (3 точка) терапии ТЦЗ, было выявлено достоверное улучшение КЖ пациентов по опросникам SF-36, EQ-5D, RAPID3 и HADS D уже на 1 точке, сохраняющееся в дальнейшем в точках 2 и 3; по опросникам HAQ и FACIT – только на точке 2 и 3 (таблица 3). Изменений шкалы тревоги HADS T в течение исследования не было обнаружено. В ходе наблюдения за пациентами между 1 и 3 точками отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение SF-36 MH и HAQ.

**Таблица 3**

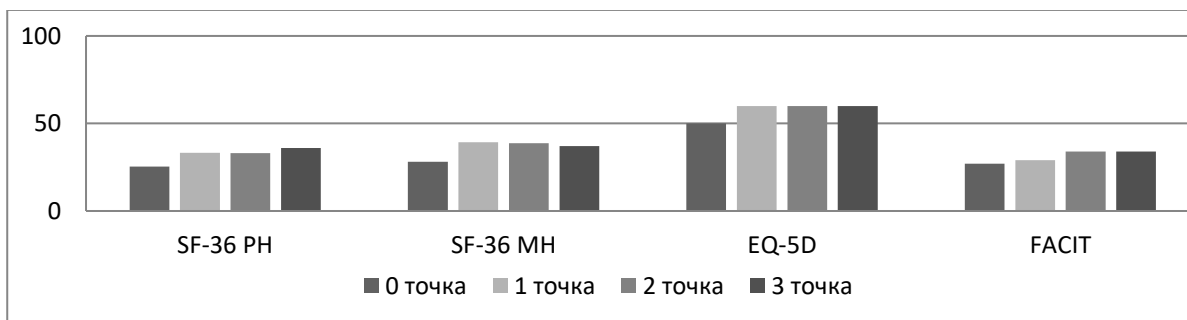
Результаты изменения опросников КЖ пациентов на фоне терапии ТЦЗ

Метод оценки	Пациенты (n=37)			
	0 точка	1 точка	2 точка	3 точка
SF-36 PH	25,4 [22,0;27,8]	33,3 [29,4;36,8]*	33 [30,5;46,2]*	36 [31,2;46,9]*
SF-36 MH	28,1 [21,5;37,9]	39,3[35,8;43,8]* $\vee$	38,7 [32,8;50]*	37 [30,2;42,4]* $\vee$
EQ-5D	0,5 [0,3;0,7]	0,6 [0,6;0,8]*	0,6 [0,5;0,7]*	0,6 [0,3;0,9]*
HAQ	1,9 [1,3;2,4]	1,5 [0,9;1,9] $\vee$	1,3 [0,9;1,5]*	1,0 [0,5;1,25]* $\vee$
RAPID 3	19,2 [16,9;21,0]	11,7 [6,3;16,2]*	10,5 [4,7;13,3]*	11,9 [5,9;14,8]*
HADS T	6 [5;10]	5 [3;9]	5 [3;7,5]	5,5 [3;10]
HADS D	6 [3,5;7]	4 [2;5]*	4 [1,5;7,5]*	4 [1,5;7,5]*
FACIT	27 [19;35]	29 [23;35]	34 [30,5;41,5]*	34 [31;42]*

Примечание: \* $p < 0,01$  – достоверность различий между точкой 0 и точками 1, 2, 3.

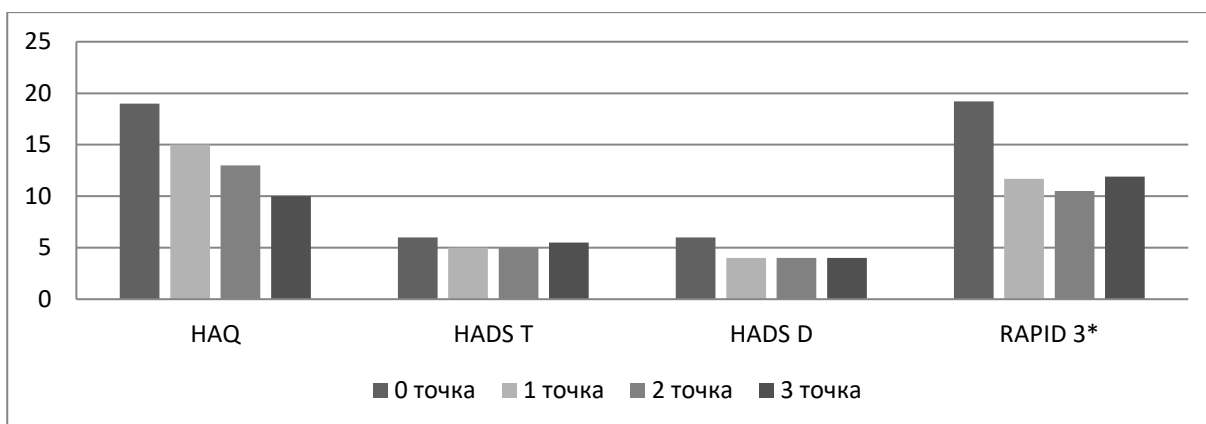
$\vee p < 0,05$  – достоверность различий между точками 1 и 3.

Для более удобной визуализации опросники были разделены на две группы – положительная динамика которых связана с ростом значения показателя (SF-36, EQ-5D, FACIT) и положительная динамика которых связана со снижением значения показателя (HAQ, HADS, RAPID3). На представленных диаграммах (рисунок 1, 2) видно улучшение КЖ пациентов по всем опросникам на 1, 2 и 3 точках. На 2 и 3 точках результаты либо продолжали улучшаться, либо оставались стабильными.



**Рисунок 1.** Изменение КЖ пациентов по результатам SF-36, EQ-5D, FACIT.

*Примечание.* Значения опросника EQ-5D были умножены на 100.



**Рисунок 2.** Изменение КЖ пациентов по результатам опросников HAQ, HADS, RAPID3, ВАШ. *Примечание.* Значения опросника HAQ были умножены на 10.

У больных РА после 12 месяцев терапии ТЦЗ были отмечены прямая корреляционная связь между динамикой показателя дельтой ( $\Delta$ ) HAQ и  $\Delta$  DAS28 ( $R=0,51$ ;  $p<0,01$ ) и обратная - между  $\Delta$  FACIT и  $\Delta$  DAS28 ( $R=-0,37$ ,  $p<0,05$ ).

**Обсуждение.** Биологические лекарственные средства считаются краеугольным камнем терапии РА у пациентов, которые не отвечают на терапию МТ или другими БПВП. ГИБП изменяют течение заболевания, улучшают КЖ пациентов и снижают смертность [11,



12]. Улучшение КЖ пациентов является одной из основных целей терапии из-за быстрого нарастания ФН и высокой скорости ухудшения КЖ при активном РА [13].

О преимуществе ТЦЗ над другими ГИБП говорят данные мета-анализа и ряда исследований [14, 15, 16]. В исследовании ADACTA [14] была продемонстрирована более высокая эффективность ТЦЗ по сравнению с адалимумабом, ремиссии достигли 39,9% и 10,4% пациентов, соответственно. О превосходстве ТЦЗ над ингибиторами ФНО-а говорят и другие исследования [17, 18]. Общая медиана удержания препарата была выше для терапии ТЦЗ (2,31 года, 95% ДИ от 2,07 до 2,61), чем для терапии ингибиторами ФНО-а (1,31 года, 95% ДИ от 1,18 до 1,47) [19].

Это говорит о том, что влияние различных биологических препаратов на разные исходы может быть неоднозначным. В вышеупомянутом исследовании ADACTA [14] через 24 недели терапии отмечено улучшение показателя SF-36 МН на терапии ТЦЗ, но не адалимумабом, хотя это исследование имело сходные результаты по утомляемости.

Благодаря высокой эффективности терапии и длительному удержанию препарата, применение ТЦЗ оказывает положительное влияние на КЖ пациентов с РА. Нами ранее было продемонстрировано улучшение КЖ больных по опросникам EQ-5D и SF-36 и функционального состояния по HAQ и RAPID через 6 месяцев и сохраняющееся в течение 12 месяцев терапии ТЦЗ [20]. Настоящее исследование подтверждает, что КЖ, измеренное с помощью SF-36, EQ-5D, RAPID3, быстро улучшается в начале терапии, впоследствии замедляется к концу первого года и остается неизменным на протяжении 5 лет терапии ТЦЗ. Более медленное, но возрастающее со временем улучшение ФН замечено по опроснику HAQ. Аналогичные результаты сообщались и в ряде других работ [12, 21, 22].

Выявленная в нашей работе негативная корреляция динамики шкал FACIT и DAS28 может свидетельствовать о тесной связи активности РА и утомляемости. В исследовании А.А. Wagan и соавт. [23], проведенный линейный регрессионный анализ показал, что увеличение DAS28 на одну единицу приводит к увеличению показателей утомляемости на 2,71 единицы. Н.Abdel и соавт. [24] в «случай-контроль исследовании» обнаружили, что у больных РА независимо от продолжительности и активности заболевания усталость более распространена при высоком уровне ИЛ-6 в сыворотке.

В работе М. Verhoeven и соавт. [25] выявленный через 5 лет численно меньший показатель КЖ EQ-5D на монотерапии ТЦЗ по сравнению с комбинированной терапией ТЦЗ + МТ, авторы связывают с внутривенным введением ГИБП, так как дополнительные визиты

пациентов в больницу для инфузий ТЦЗ могли быть бременем, приведшим к снижению КЖ больных. Получены косвенные данные о возможном увеличении КЖ у пациентов с ранним РА при лечении ТЦЗ подкожно по сравнению с внутривенным введением [26]. В нашем исследовании большая часть пациентов (60%) в ходе наблюдения перешла с внутривенного на подкожное введение препарата и снижения КЖ к 5 годам терапии замечено не было.

**Заключение.** Своевременное и эффективное использование ТЦЗ при активном РА показало значительные улучшения КЖ, функциональной недостаточности, утомляемости и депрессии у пациентов.

### Список литературы

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020;17
2. Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 388, 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И., и др. Российские клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Москва. 2018
4. Choy E, Aletaha D, Behrens F, Finckh A, Gomez-Reino J, Gottenberg JE, Schuch F, Rubbert-Roth A. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):689-697. doi: 10.1093/rheumatology/kew271
5. Раднаев Г.Г. Клиническая фармакология базисных противовоспалительных препаратов при аутоиммунных заболеваниях: учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра эндокринологии и клинической фармакологии. – Иркутск: ИГМУ. 2017;303
6. Методические рекомендации. Ред. А.Г. Конопляников. — Москва, 2016;64
7. Амирджанова В.Н., Катлубава Г.М., Горячев Д.В., и др. Валидация русско-язычной версии HAQ. Научно-практическая. Ревматология. 2004;2:50-56
8. Старкова А.С., Амирджанова В.Н. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;4:36-40
9. Amirdjanova V.N., Erdes S.F. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69-76. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2007-691

10. Кошукова Г.Н. Влияние течения ревматоидного артрита на психоэмоциональный статус и качество жизни пациентов. Таврический журнал психиатрии. 2016;20,3(76):34-40
11. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404-413. doi: 10.1136/ard.2011.149765
12. Boyadzieva VV, Stoilov N, Stoilov RM, Tachkov K, Kamusheva M, Mitov K, Petrova GI. Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines. *Front Pharmacol*. 2018;9:794. doi: 10.3389/fphar.2018.00794
13. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS One*. 2017;12(2):e0169946. doi: 10.1371/journal.pone.0169946
14. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0
15. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, Kleijnen J. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):25-34. doi: 10.1007/s10067-016-3435-2
16. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J; ARTIS Study Group. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. doi: 10.1093/rheumatology/key433
17. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C, et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):673-681. doi: 10.1007/s10067-015-2879-0
18. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt WA. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2013;32(9):1347-1355. doi: 10.1007/s10067-013-2281-8

19. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845
20. Герасимова Е.В., Болушева А.С., Герасимова Д.А., и др. Оценка качества жизни больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии тоцилизумабом, предварительные данные. XIV научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии»: сборник научных трудов, ООО «ИнфоМедФарм Диалог». 2017;95-97
21. Tanaka Y, Kameda H, Saito K, Kaneko Y, Tanaka E, Yasuda S, Tamura N, Fujio K, Fujii T, Kojima T, Anzai T, Hamada C, Fujino Y, Matsuda S, Kohsaka H. Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):151. doi: 10.1186/s13075-018-1647-3
22. Pierini FS, Botta E, Soriano ER, Martin M, Boero L, Meroño T, Saez MS, Lozano Chiappe E, Cerda O, Citera G, Gandino I, Rosa J, Sorroche P, Kontush A, Brites F. Effect of Tocilizumab on LDL and HDL Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis. An Observational Study. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):803-815. doi: 10.1007/s40744-021-00304-0
23. Wagan AA, Raheem A, Bhatti A, Zafar T. Fatigue assessment by FACIT-F scale in Pakistani cohort with Rheumatoid Arthritis (FAF-RA) study. *Pak J Med Sci.* 2021;37(4):1025-1030. doi: 10.12669/pjms.37.4.3602
24. Abdel H, Enas S, Marwa H, Doaa H, Riham M. Fatigue in rheumatoid arthritis and its relation to interleukin-6 serum level. *The Egyptian Rheumatologist.* 2012;34:153–157. doi: 10.1016/j.ejr.2012.08.004
25. Verhoeven, M. M. A., Tekstra, J., van Laar, J. M., Pethö-Schramm, A., Borm, M. E. A., Bijlsma, J. W. J., ... Welsing, P. M. J. Impact on costs and quality-adjusted-life-years of treat-to-target treatment strategies initiating methotrexate, or tocilizumab, or their combination in early rheumatoid arthritis. 5 year economic evaluation. *J Rheumatol.* 2021;48(4):495-503. doi: 10.3899/jrheum.200067
26. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients

with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):68-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207281

### References

1. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. *Revmatologiya*. Pod red. E.L. Nasonova. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow, GEOTAR-Media. 2020;17 (In Russian)
2. Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 388, 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., i dr. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. *Revmatoidnyj artrit* [Russian clinical guidelines. *Rheumatoid arthritis*]. Moscow. 2018 (In Russian)
4. Choy E, Aletaha D, Behrens F, Finckh A, Gomez-Reino J, Gottenberg JE, Schuch F, Rubbert-Roth A. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):689-697. doi: 10.1093/rheumatology/kew271
5. Radnaev G.G. *Klinicheskaya farmakologiya bazisnyh protivovospalitel'nyh preparatov pri autoimmunnyh zabolevaniyah: uchebnoe posobie* [Clinical pharmacology of basic anti-inflammatory drugs in autoimmune diseases: a training manual]. Irkutsk: ISMU. 2017;303 (In Russian)
6. Metodicheskie rekomendacii. Red. A.G. Konoplyannikov. [Methodological recommendations] Moscow. 2016;64 (In Russian)
7. Amirdzhanova B.H., Katlubava G.M., Goryachev D.V., i dr. Validaciya russko-yazychnoj versii HAQ [Validation of the Russian-language version of HAQ]. *Nauchno-prakticheskaya. Revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2004;2:50-56 (In Russian)
8. Starkova A.S., Amirdzhanova V.N. Validaciya russkoyazychnoj versii oprosnika RAPID-3 [Validation of the Russian-language version of RAPID-3 questionnaire]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2011;4:36-40 (In Russian)
9. Amirdjanova V.N., Erdes S.F. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69-76. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
10. Koshukova G.N. Vliyanie techeniya revmatoidnogo artrita na psihoemocional'nyj status i kachestvo zhizni pacientov [Influence of the course of rheumatoid arthritis on the psycho-emotional status and quality of life of patients]. *Tavricheskiy zhurnal psikiatrii* [Taurida journal of psychiatry]. 2016;20,3(76):34-40 (In Russian)

11. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404-413. doi: 10.1136/ard.2011.149765
12. Boyadzieva VV, Stoilov N, Stoilov RM, Tachkov K, Kamusheva M, Mitov K, Petrova GI. Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines. *Front Pharmacol.* 2018;9:794. doi: 10.3389/fphar.2018.00794
13. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS One.* 2017;12(2):e0169946. doi:10.1371/journal.pone.0169946
14. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0
15. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, Kleijnen J. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):25-34. doi: 10.1007/s10067-016-3435-2
16. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J; ARTIS Study Group. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology (Oxford).* 2019. doi: 10.1093/rheumatology/key433
17. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C, et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34(4):673-681. doi: 10.1007/s10067-015-2879-0
18. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt WA. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2013;32(9):1347-1355. doi: 10.1007/s10067-013-2281-8
19. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying

antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845

20. Gerasimova E.V., Bolusheva A.S., Gerasimova D.A., i dr. Ocenka kachestva zhizni bol'nyh revmatoidnym artritom na fone dlitel'noj terapii tocilizumabom, predvaritel'nye dannye. XIV nauchno-prakticheskaya konferenciya «Problemy sovremennoj revmatologii» [Quality of life assessment of the patients with rheumatoid arthritis on the background of long-term therapy with tocilizumab, preliminary evidence. XIV scientific and practical conference "Problems of modern rheumatology"]: a collection of scientific papers, ООО «Infomedfarm Dialog». 2017;95-97 (In Russian)

21. Tanaka Y, Kameda H, Saito K, Kaneko Y, Tanaka E, Yasuda S, Tamura N, Fujio K, Fujii T, Kojima T, Anzai T, Hamada C, Fujino Y, Matsuda S, Kohsaka H. Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):151. doi: 10.1186/s13075-018-1647-3

22. Pierini FS, Botta E, Soriano ER, Martin M, Boero L, Meroño T, Saez MS, Lozano Chiappe E, Cerda O, Citera G, Gandino I, Rosa J, Sorroche P, Kontush A, Brites F. Effect of Tocilizumab on LDL and HDL Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis. An Observational Study. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):803-815. doi: 10.1007/s40744-021-00304-0

23. Wagan AA, Raheem A, Bhatti A, Zafar T. Fatigue assessment by FACIT-F scale in Pakistani cohort with Rheumatoid Arthritis (FAF-RA) study. *Pak J Med Sci.* 2021;37(4):1025-1030. doi: 10.12669/pjms.37.4.3602

24. Abdel H, Enas S, Marwa H, Doaa H, Riham M. Fatigue in rheumatoid arthritis and its relation to interleukin-6 serum level. *The Egyptian Rheumatologist.* 2012;34:153–157. doi: 10.1016/j.ejr.2012.08.004

25. Verhoeven, M. M. A., Tekstra, J., van Laar, J. M., Pethö-Schramm, A., Borm, M. E. A., Bijlsma, J. W. J., ... Welsing, P. M. J. Impact on costs and quality-adjusted-life-years of treat-to-target treatment strategies initiating methotrexate, or tocilizumab, or their combination in early rheumatoid arthritis. 5 year economic evaluation. *J Rheumatol.* 2021;48(4):495-503. doi: 10.3899/jrheum.200067

26. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients

with RA at week 97 (SUMMACTA). Ann Rheum Dis. 2016;75(1):68-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207281

**Финансирование.** Исследование было поддержано АО Рош Москва.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study was supported by АО Roche Moscow.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах

**Герасимова Елена Владимировна** - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: [gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru); ORCID: 0000-0001-5815-561X; SPIN: 5062-2991

**Попкова Татьяна Валентиновна** - доктор медицинских наук, зав. лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID: 0000-0001-5793-4689; SPIN: 2664-3965

**Герасимова Дарья Александровна** - младший научный сотрудник факультета фармэкономки, Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, ORCID: 0000-0002-4958-0400; SPIN: 9024-6575

**Кондратюк Полина Андреевна** - студентка Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, ORCID: 0009-0007-2776-3779

#### About the authors

**Gerasimova Elena Vladimirovna** – Ph.D. in Medicine, senior researcher at the laboratory for systemic rheumatic diseases V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115552, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A. e-mail: [gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru); ORCID: 0000-0001-5815-561X; SPIN: 5062-2991

**Popkova Tatyana Valentinovna** - Doctor of Medical Sciences, Head of laboratory for systemic rheumatic diseases V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115552, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A. ORCID: 0000-0001-5793-4689, SPIN: 2664-3965

**Gerasimova Darya Aleksandrovna** - Junior research fellow at Faculty of pharmaceutical economics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2. ORCID: 0000-0002-4958-0400; SPIN: 9024-6575

**Kondratyuk Polina Andreevna** – Student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2. ORCID: 0009-0007-2776-3779

Статья получена: 18.07.2023 г.  
Принята к публикации: 25.12.2023 г.