

Депрессивные расстройства у больных ревматоидным артритом

Ю. С. Фофанова, Т. А. Лисицына, ¹А. Е. Зелтынь, ¹О. Ф. Серавина, ¹О. Б. Ковалевская,

¹Д. Ю. Вельтищев, Е. Л. Насонов

НИИ ревматологии РАМН

¹ФГУ Московский НИИ психиатрии Росздрава, Москва

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, поражающее 0,5 – 1 % взрослого населения в работоспособном возрасте и характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Сохраняющаяся высокая степень инвалидизации больных РА объясняет необходимость проведения исследований, посвященных изучению этиологии этого заболевания, особенностей течения, возможностей терапии, а также факторов, влияющих на качество жизни.

Постижение этиологии РА до сих пор представляет большую сложность, тогда как возможности лечения РА заметно расширились. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в терапии РА с появлением в последние 10 лет генно-инженерных биологических препаратов, у большинства больных сохраняется необходимость в многолетнем приеме базисных противовоспалительных и симптоматических средств. Хроническое прогрессирующее течение заболевания и сопутствующая пожизненная терапия сопровождаются развитием зачастую необратимых осложнений и побочных эффектов, проявляющихся изменением внешности, нарушением сна, эмоциональной лабильностью, физическим дискомфортом и значительным ограничением функциональных возможностей больного [2,3]. Психологические особенности позволяют одним пациентам достаточно спокойно адаптироваться к новым условиям жизни, у других развиваются психопатологические состояния, требующие психологической и медикаментозной коррекции. Вместе с тем ошибочным является рассмотрение всех психических и прежде всего депрессивных расстройств лишь в качестве последствий тяжелого хронического заболевания – РА. Современные исследования показывают, что РА и депрессия нередко имеют общий провоцирующий фактор – психосоциальный стресс. Диатез-стрессовая модель не только позволяет выделить ряд общих патогенетических механизмов РА и депрессии, затрагивающих воздействие стрессовых факторов на нейроиммунную и нейроэндокринную регуляцию на фоне специфического предрасположения, но и комплексно рас-

сматривать эффект психотропной терапии как на психопатологическую симптоматику, так и на воспалительные процессы и боль [4,5].

Эпидемиологические исследования показывают, что психические расстройства встречаются более чем у 60 % больных РА [6]. Среди них преобладают расстройства тревожно-депрессивного спектра. R. G. Frank и соавт. [7] сообщают, что более трети пациентов РА имеют признаков «большой» депрессии или дистимии. В работах других авторов частота депрессивных расстройств колеблется от 11% до 65 %, тревожных – от 13% до 44,4 % [2,8-11], однако чаще всего тревога сопутствует депрессии, поэтому данные психические нарушения объединяют в единый тревожно-депрессивный спектр. Для сравнения необходимо отметить, что распространенность депрессии в общей популяции составляет 5 – 8 % [11]. По данным G. J. Treharne и соавт. [12], среди стационарных больных РА 11 % хотя бы раз в жизни имели суицидальные мысли, а в случае наличия депрессии суицидальные идеи присутствовали у 30 % больных. Важно отметить, что, по данным J. G. Hanly и соавт. [13], 66 % всех нейропсихических нарушений предшествуют развитию РА, что подтверждает недостаточность рассмотрения психических нарушений лишь в качестве вторичных расстройств, развивающихся вследствие ревматического заболевания.

Психические нарушения, особенно депрессия, часто остаются нераспознанными и нелеченными у больных РА. Это связано с тем, что все внимание врачей обращено на физические аспекты болезни, а депрессия и тревога рассматриваются в качестве нормальной реакции на хроническое заболевание. Диагностирование депрессии осложнено также тем, что некоторая симптоматика РА совпадает с проявлениями депрессии (например, хроническая усталость, двигательная заторможенность, потеря веса, бессонница, снижение аппетита, трудоспособности) [14]. В частности, синдром хронической усталости встречается у 80-93 % больных РА [15]. Исследования показывают, что в большей степени ощущение усталости коррелирует с выраженностью боли и наличием депрессии, а не с воспалительной активностью заболевания [16]. Кроме того, выявление депрессии затруднено тем, что у ревматолога зачастую не хватает информированности и времени для того, чтобы обсудить с пациентом что-либо помимо проблем РА.

По данным В. Sleath и соавт. [17], только 19 % пациентов РА и депрессией настроены активно обсуждать проблемы своего настроения с лечащим врачом. Большинство пациентов либо не осознают, что находятся в депрессивном состоянии, и связывают все ее симптомы с РА, либо считают, что смогут с ними справиться при улучшении соматического состояния, либо не придают им значения. В результате – только 25 % пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями и тревожно-депрессивными расстройствами получают адекватную психотерапевтическую и медикаментозную помощь [18].

Наличие депрессии существенно ухудшает клинические проявления, динамику и прогноз РА. У пациентов РА и депрессией отмечается более выраженный болевой синдром, большее количество воспаленных суставов и более высокая степень функциональной недостаточности [18].

Вместе с тем депрессия может способствовать воспалению, влиять на соблюдение медицинских рекомендаций и, таким образом, на течение и исход РА. Д. С. Ang и соавт. [19] показали, что, независимо от других факторов риска, наличие депрессии приводит к двукратному увеличению вероятности преждевременной смерти в когорте больных РА, наблюдавшихся в течение 18 лет. Это может быть связано, помимо прочих причин, с нарушением комплаентности. Известно, что наличие депрессии у пациента с хроническим соматическим заболеванием увеличивает риск некомплаентности проводимой терапии в три раза [20]. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия приводит к потере надежды на выздоровление, не позволяет пациенту верить в пользу и эффективность назначенного лечения, ведет к социальной изоляции и ограничению контактов с врачом. Кроме того, отказ от лечения является одним из нередких в ревматологической практике проявлений суицидального поведения, свойственного больным, страдающим депрессией. Наряду с этим депрессия часто ассоциируется с когнитивными нарушениями, и пациенты подчас забывают вовремя принимать препараты, тем самым снижая эффективность проводимой терапии и ухудшая прогноз.

Кроме негативных последствий, непосредственно связанных с соматическим состоянием, депрессия способствует снижению работоспособности, потере работы и увеличению стоимости лечения пациентов РА [11]. В работе В. Löwe и соавт. [18], проведенной на 356 пациентах с воспалительными ревматическими заболеваниями, отмечено, что тяжесть депрессии, наряду с тяжестью основного заболевания и сниженной физической активностью, являются независимыми предикторами нетрудоспособности. Значительная доля больных РА (25–40 %) теряет трудоспособность в первые пять лет болезни. Наличие тревожно-депрессивной симптоматики наряду с тяжелым течением ревматического заболевания увеличивают нетрудоспособность с 25 % до 50 %.

По данным различных авторов, от 25 % до 57 % больных РА имеют нарушения сна, одной из причин которых, наряду с высокой воспалительной активностью и болью, являются тревожно-депрессивные расстройства [21].

Особую психопатологическую проблему при РА составляет распространенность и выраженность когнитивных нарушений, которые, по данным некоторых авторов, выявляются у 30 % больных РА. Для сравнения, среди здоровых людей, подобранных по возрасту и полу, данные расстройства выявлены лишь в 7,5 % случаев [22]. К когнитивным нарушениям относят прежде всего нарушения памяти и внимания. Их выраженность может быть различной, однако редко достигает уровня деменции. Когнитивные нарушения, как правило, не связаны с длительностью РА, использованием глюкокортикоидов (ГК), степенью нетрудоспособности. Достаточно часто когнитивные нарушения при РА обусловлены наличием депрессии [20,23], и при адекватной терапии основного заболевания и сопутствующей депрессивной симптоматики становятся значительно менее выраженными. Известно также, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе – артериальная гипертензия (АГ), также являются фактором риска развития когнитивных нарушений [24]. Учитывая частую встречаемость АГ у больных РА, можно ожидать увеличения числа когнитивных нарушений при сочетании депрессии и АГ.

Принимая во внимание известный факт, что в основе патогенеза болезни Альцгеймера, характеризующейся выраженными когнитивными нарушениями, лежит интратекальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ЦК), в частности фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), и также недавние данные о том, что периспинальное экстрактакальное еженедельное шестимесячное введение ингибитора рецепторов ФНО- α – этанерцепта 15 пациентам с болезнью Альцгеймера привело к быстрому и стойкому восстановлению когнитивных функций, можно предположить, что гиперпродукция ФНО- α , свойственная РА, может лежать в основе когнитивных нарушений при РА [25].

Многочисленные исследования подтверждают, что наличие депрессии значительно снижает качество жизни больных РА [26,27] не только за счет ухудшения психологической, но и соматической составляющей этого показателя [27].

Таким образом, проблема коморбидности РА и депрессии весьма актуальна. Депрессивные расстройства снижают комплаентность, качество жизни и увеличивают расходы на лечение, влияют на течение РА и во многом определяют его прогноз. В этой связи целесообразно рассмотреть современные представления о патогенезе, диагностике, особенностях течения и лечения депрессивных нарушений у больных РА.

Причины депрессивных расстройств при РА

Причины возникновения депрессивных расстройств у больных РА, как и причины развития самого РА, неоднозначны. Следует отметить, что депрессия, как и РА, является хроническим многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют психосоциальные, нейроиммунные и нейроэндокринные причины. Многие исследователи отмечают влияние факторов окружающей среды, действующих на иммунную и нейроэндокринную системы организма, на возникновение и провокацию обострений РА. К таким факторам относят прежде всего социальный стресс, который предшествует развитию или обострению РА у 30-87% больных. С другой стороны, в основе современного представления о патогенезе депрессии лежит диатез-стрессовая модель, акцентирующая роль провоцирующих стрессовых факторов в развитии различных вариантов депрессии в зависимости от характера предрасположения. Ежедневные стрессоры считаются более важными её предикторами, чем активность РА [28]. S. Murphy и соавт. [9] показали, что наличие депрессии при РА не связано с длительностью и тяжестью заболевания, а значительно коррелирует с наличием социального стресса, недостатком социальной поддержки и степенью функциональной недостаточности пациента.

Установлено, что хронический стресс малой интенсивности (дистресс) приводит к провоспалительным сдвигам в нейроэндокринной системе в связи с отсутствием адекватного ответа со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [29]. С другой стороны, выраженные стрессы, сопровождающиеся усиленным выбросом нейротрансмиттеров и стрессовых гормонов, нередко связаны с уменьшением активности заболевания [30]. Депрессивные расстройства также наиболее часто провоцируются длительными стрессовыми факторами [4]. По-видимому, именно хронический стресс малой и умеренной интенсивности (дистресс) является общим патогенетическим фактором, приводящим к развитию системного ревматического заболевания и депрессивного расстройства [31].

В работах других авторов наряду с психосоциальными факторами в качестве значимого предиктора тревожно-депрессивных расстройств рассматривается высокая воспалительная активность РА [32]. При этом повышение воспалительной активности значимо ассоциируется с наличием тревожно-депрессивной симптоматики только среди пациентов с высоким уровнем социального стресса [33].

Важным предиктором депрессии при РА является степень выраженности боли. Чем сильнее боль, тем более выражена депрессивная симптоматика.

Патогенетические механизмы РА, связанные с тревожно-депрессивными расстройствами

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС)

Известно, что развитие и обострения РА связаны

с дисрегуляцией взаимосвязей между нейроэндокринными и иммунными механизмами (в частности – гиперпродукцией провоспалительных ЦК).

ГГНС в норме активируется в ответ на острый стресс, в том числе – на острое воспаление, протекающее с увеличением уровня провоспалительных ЦК (ФНО- α , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, интерферонов- α и γ (ИФ- α и γ)). В результате острого стресса происходит центральная стимуляция синтеза гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ) – гипофизарного аденокортикотропного гормона (АКТГ) и в итоге – кортизола корой надпочечников. Эндогенный ГК кортизол по механизму обратной связи блокирует дальнейший синтез АКТГ и КТГ и в физиологической концентрации оказывает иммуномодулирующий эффект – ингибирует синтез провоспалительных и увеличивает – противовоспалительных ЦК, предотвращая дальнейшую иммунную стимуляцию ГГНС и снижая воспаление, тем самым выполняя адаптивную функцию [34]. Хронический стресс сопровождается хронической активацией ГГНС, что приводит к нарушению механизма обратной связи между гормонами, вырабатываемыми надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой, может сопровождаться как гипер- так и гипофункцией ГГНС и проявляться повышенной или пониженной выработкой эндогенных ГК или резистентностью к их воздействию. С клинической точки зрения данные нарушения не способствуют адаптации и ассоциируются с развитием хронической боли, тревожных и депрессивных симптомов [35].

РА характеризуется постоянно высокой концентрацией провоспалительных ЦК, которые рассматриваются как эндогенные стрессоры. Многие авторы приравнивают данную патологию к хроническому стрессу (дистрессу). Для активного РА, в частности – раннего, не подвергавшегося терапии, свойственна гипофункция ГГНС, характеризующаяся утратой циркадного ритма синтеза кортизола и чаще – снижением его концентрации. Недостаток кортизола лежит в основе нарушения механизма обратной связи и слабой супрессии гипоталамо-гипофизарной системы, что и проявляется повышением КТГ и АКТГ у больных РА [36].

Депрессия как самостоятельное заболевание также характеризуется дисфункцией ГГНС. Для 50-70% больных с депрессией свойственна её гиперфункция, сопровождающаяся гиперпродукцией КТГ, АКТГ и кортизола, однако существует субпопуляция пациентов, для которой характерна гипофункция ГГНС и гипокортизолемиа [35]. Несмотря на избыток кортизола в крови, биодоступность данного эндогенного ГК у больных депрессией крайне низка. Многие авторы связывают этот факт со снижением экспрессии ГК-рецепторов. В последние годы появились работы, демонстрирующие прямой модулирующий эффект антидепрессантов на ГК и их рецепторы и способность антидепрессантов приводить к нормализации функции ГГНС [37].

Таким образом, несмотря на некоторые различия, для депрессии и РА характерны общие патогенетические черты, проявляющиеся дисфункцией ГГНС, гиперпродукцией КТГ и АКТГ и связанным с этим нарушением болевой чувствительности, и иммунологическими нарушениями, в частности высоким уровнем провоспалительных ЦК.

Провоспалительные цитокины – ключевое звено в развитии боли и депрессии

РА характеризуется постоянной выработкой провоспалительных ЦК. Именно ЦК играют ключевую роль в развитии боли при РА. Доказано также, что, воздействуя на мозг, ЦК вызывают симптомы так называемого болезненного поведения, включающие беспокойство, снижение активности, сонливость, нежелание общаться с другими, снижение концентрации внимания, интереса к текущим событиям, ангедонию (потерю способности получать удовольствие). Все эти симптомы, согласно МКБ-10 и DSM-IV-TR [38], полностью соответствуют симптомам депрессии. Такие симптомы характерны для любых заболеваний, связанных с повышенным синтезом провоспалительных ЦК, будь то инфекционный процесс, либо хронические ревматические болезни, в том числе – РА. Появление депрессивной симптоматики в ответ на терапию ЦК настолько характерно, что некоторые авторы предлагают выделять «цитокин-ассоциированный депрессивный синдром» [39].

Показано, что депрессия сопровождается также увеличением содержания гаптоглобина, простагландина E₂, ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α, неоптерина, СРБ, сывороточного амилоида А, гомоцистеина и фибриногена, снижением отношения CD4/CD8 [39]. Теоретически достаточно обоснована «цитокиновая» («макрофагальная») гипотеза развития депрессии, предложенная R. S. Smith в 1991 г., в свете которой чрезмерная секреция ИЛ-1 и других молекул, вырабатываемых макрофагами, способствует развитию депрессии.

Цитокины, депрессия и серотонин

Согласно современным представлениям, важным биохимическим механизмом, лежащим в основе депрессии, является нарушение нейротрансмиссии в связи с уменьшением концентрации основных нейромедиаторов моноаминов – норадреналина, дофамина и серотонина в синаптической щели или, что не менее значимо, – в связи со снижением чувствительности рецепторов к их воздействию. Теоретически любое патологическое состояние или условия, в которых нарушается структура и функция рецепторов захвата моноаминов или уменьшается концентрация моноаминов в нейрональных синапсах, могут провоцировать депрессию [40]. В условиях РА при непосредственном воздействии ряда провоспалительных ЦК происходит снижение выработки аминокислоты триптофана, которая является предшественником серотонина. Влияние ЦК на метаболизм нейротрансмиттера связано с их индуцирующим воздействием на активность фер-

мента индоламин-2,3-диоксигеназы, способствующего распаду триптофана до кинуренина и квинолиновой кислоты и, соответственно, снижению концентрации триптофана, а вместе с ним – серотонина [41]. Значимо то, что снижение концентрации триптофана характерно лишь для хронического стресса (дистресса) или состояний, характеризующихся стабильно высокой концентрацией ЦК. В условиях острого стресса и/или кратковременного повышения уровня ЦК содержание триптофана/серотонина в тканях мозга увеличивается, с чем и связан антидепрессантный, мобилизирующий эффект данных состояний [41].

Таким образом, в условиях воспаления ЦК, вызывая боль и угнетение, изначально призваны выполнять адаптивную роль, заставляя организм функционировать в более «щадящем» режиме с ограничением физической и эмоциональной активности. РА характеризуется постоянно высоким уровнем провоспалительных ЦК, когда боль и депрессия становятся хроническими и отсутствие своевременного лечения может привести к необратимым последствиям в виде ранней инвалидизации и неблагоприятного исхода.

Взаимосвязь боли и депрессии

Обзор европейских исследований, посвященных изучению взаимоотношений депрессии и боли, позволил выявить наличие положительной связи между ними в 46 из 70 работ [42]. Соматические симптомы часто (до 69 %) являются основными у пациентов с депрессией. К соматическим симптомам депрессии относят боль, усталость, нарушения сна и аппетита. Среди наиболее часто встречающихся при депрессии соматических жалоб (до 60 %) преобладают жалобы на различные виды боли – боль в суставах, спине, груди, в частности – кардиалгии, боль в животе и головная боль. Эпидемиологические исследования выявили наличие боли у 24-37 % пациентов с депрессией [43]. Показано, что наличие соматических жалоб затрудняет диагностику депрессии. Диагностика депрессии снижается с 77% в случае преобладания психических симптомов до 22 %, когда присутствуют только соматические признаки.

Наличие депрессии увеличивает риск развития соматического заболевания, в частности в четыре раза повышает риск инфаркта миокарда [42]. РА также нередко развивается у людей, страдающих депрессией. По данным некоторых авторов, 66 % больных РА имели депрессию еще до возникновения артрита [13]. С другой стороны, соматическое заболевание, сопровождающееся болью, например РА, мигрень, боль в нижней части спины, значительно увеличивает риск развития депрессии, панического или генерализованного тревожного расстройства (OR=1,48-3,86) [42]. Согласно другим источникам, хроническая боль, определяющаяся как практически ежедневная боль в течение как минимум трех месяцев, увеличивает риск развития депрессии в три раза.

Пациенты с РА и депрессией и их врачи, концентрирующие внимание на соматических жалобах и их лечении, зачастую вынуждены применять большое количество противовоспалительных и обезболивающих препаратов, в частности — опиоидных анальгетиков. Однако выраженность боли у таких пациентов не всегда обусловлена высокой активностью РА, а может быть связана с выраженностью депрессии, и терапия последней не только поможет быстрее справиться с болью, но и позволит, уменьшив дозу, избежать побочных эффектов традиционных антиревматических препаратов. Наличие депрессии усиливает боль, а боль усугубляет депрессию. Формируется порочный круг, в условиях которого развивается резистентность к проводимой противовоспалительной и анальгетической терапии, ухудшается течение и прогноз РА.

Лечение депрессивных расстройств при РА

Лечение депрессивных расстройств у пациентов с РА является комплексной задачей. Ее решение возможно лишь при условии своевременной диагностики и адекватной терапии основного заболевания. В случае своевременно назначенной и интенсивной иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии РА многих психических нарушений можно либо избежать, либо добиться их быстрого регресса. Особенно актуально это сейчас, в эпоху генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено непосредственно против провоспалительных ЦК, а, следовательно, должно устранять симптомы, связанные с их гиперпродукцией, в том числе и депрессивные. Однако при выявлении клинически выраженных тревожно-депрессивных и психотических расстройств необходимо психофармакологическое и психологическое вмешательство. Как правило, назначение

антидепрессантов приводит к быстрому положительному результату в 65-70 % случаев выраженных депрессивных расстройств. Присоединение к данной терапии психологической коррекции ведет к положительному результату гораздо быстрее и чаще. В настоящее время принята интегрированная психолого-психиатрическая диагностика и лечение расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Особенностью лечения депрессий при системных ревматических заболеваний является назначение минимальных суточных доз антидепрессантов, значительно меньше рекомендованных к применению в психиатрической практике. Назначение неадекватно высоких доз препаратов может приводить к быстрому развитию нежелательных эффектов лечения, чаще всего в виде усиления тревоги или выраженной заторможенности.

Заключение

Депрессивные нарушения при РА широко распространены. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия и воспалительные ревматические заболевания имеют во многом сходные причины и механизмы развития, им свойственна системность патогенетических и клинических проявлений, что обуславливает необходимость системного подхода к комплексному лечению. Дальнейшее изучение предикторов, особенностей патогенеза и течения психических нарушений у больных РА, а также совершенствование психофармакологических и психотерапевтических стратегий поможет не только уменьшить вклад психических нарушений в общую картину болезни и повысить качество жизни пациентов, но и значительно улучшить прогноз этого тяжелого ревматического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris E. D. Jr. *Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implication for therapy*. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1277-89
2. Sheehy C., Murphy E., Barry M. *Depression in rheumatoid arthritis — underscoring the problem*. *Rheumatology*, 2006, 45, 1325-27.
3. Bisschop M. I., Kriegsman D. M. W., Beekman A. T. F., Deeg D. J. H. *Chronic diseases and depression: the modifying role of psychosocial resources*. *Social S. Med.*, 2004, 59, 721-33.
4. Willner P. *Stress and depression: insights from animal models*. *Stress Med.*, 1997, 13, 229-33
5. Вельтищев Д. Ю., Ковалевская О. Б., Серавина О. Ф. *Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра*. *Псих. расстройства в общей медицине*, 2008, 2, 34-7
6. Wells K. B., Golding J. M., Burnam M. A. *Psychiatric disorders in a sample of the general population with and without chronic medical conditions*. *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 976-81.
7. Frank R. G., Beck N. C., Parker J. C. et al. *Depression in rheumatoid arthritis*. *J. Rheumatology*, 1988, 15, 920-5.
8. Dickens C., Pyscii M. R. C., Jackson J. *Association of depression and rheumatoid arthritis*. *Psychosomatics*, 2003, 44, 3, 209-15.
9. Murphy S., Creed F., Jayson M. I. *Psychiatric disorder and illness behaviour in rheumatoid arthritis*. *Br. J. Rheumatology*, 1988, 27 (5), 357-63.
10. VanDyke M. M., Parker J. C., Smarr K. L. et al. *Anxiety in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum.*, 2004, 51 (3), 408-12.
11. Nicassio P. M. *The problem of detecting and managing depression in the rheumatology clinic*. *Arthritis Rheum.*, 2008, 59 (2), 155-8.
12. Treharne G. J., Lyons A. C., Kitas G. D. *Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk*. *Br. Med. J.*, 2000, 32(1), 1290.
13. Hanly J. G., Fisk J. D., McCurdy G. et al. *Neuro-*

- psychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32 (8), 1459-66.
14. Levenson J. L. *Psychiatric issues in rheumatology. Prim. Psychiatry*, 2006, 13 (11), 23-7.
 15. Riemsma R. P., Rasker J. J., Taal E. et al. *Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. Br. J. Rheum.*, 1998, 37, 1042-6.
 16. Pollard L. C., Choy E. H., Gonzalez J. et al. *Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. Rheumatology*, 2006, 45 (7), 885-9.
 17. Sleath B., Chewning B., de Vellis B. M. et al. *Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. Arthritis Rheum.*, 2008, 59 (2), 186-91.
 18. Löwe B., Psych D., Willand L. et al. *Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. Psychosomatic Med.*, 2004, 66, 395-402.
 19. Ang D. C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. *Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatology*, 2005, 32, 1013-9.
 20. DiMatteo M. R., Lepper H. S., Croghan T. W. *Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 2101-7.
 21. Treharne G. J., Lyons A. C., Hale E. D. et al. *Sleep disruption frequency in rheumatoid arthritis: perceived stress predicts poor outcome over one year. Musculoskelet. Care*, 2007, 5 (1), 51-64.
 22. Appenzeller S., Bertolo M. B., Costallat L. T. *Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 2004, 26 (5), 339-43.
 23. Kessing L. V., Nilsson F. M. *Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. J. Affect. Disord.*, 2003, 73 (3), 261-9.
 24. Reitz C., Tang M. X., Manly J. et al. *Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. Arch. Neurol.*, 2007, 64 (12), 1734-40.
 25. Tobinick E. L., Gross H. *Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. J. Neuroinflammat.*, 2008, 5, 2.
 26. Ozcetin A., Ataoglu S., Kocer E. et al. *Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome. West Indian Med. J.*, 2007, 56 (2), 122-9.
 27. Коршунов Н. И. *Медикаментозное лечение в системе реабилитации больных с различным клиническим течением ревматоидного артрита. Диссер. док. мед. наук, Ярославль, 1986 г*
 28. Arango M. A., Cano P. O. *A potential moderating role of stress in association of disease activity and psychological status among patients with rheumatoid arthritis. Psychol. Rep.*, 1998, 83 (1), 147-57.
 29. Dekkers JC, Geenen R., Evers AW. et al. *Biopsychosocial mediators of stress-health relationships in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.*, 2001, 45, 307-16
 30. Herrmann M, Scholmarich J, Straub R. *Stress and rheumatic diseases. Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, 26, 737-63
 31. Cutolo M., Straub R. *Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Neuroimmunomodulation*, 2006, 13, 277-82
 32. Wright G. E., Parker J. C., Smarr K. L. et al. *Risk factor for depression in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res.*, 1996, 9 (4), 264-72.
 33. Cadena J., Vinaccia S., Perez A. et al. *The impact of disease activity on the quality of life, mental health status and family dysfunction in Colombian patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Rheumatol.*, 2003, 9 (3), 142-50.
 34. Harbuz M. S., Korendowych E., Jessop D. S. et al. *Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with rheumatoid arthritis after the dexamethasone/corticotrophin releasing factor test. J. Endocrinology*, 2003, 178, 55-60.
 35. Blackburn-Munro G. *Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. Curr. Pain Headache Rep.*, 2004, 8, 116-24.
 36. Cutolo M., Serio B., Cravio C., et al. *Circadian rhythms in RA. Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 593-6.
 37. Juruena M. F., Cleare A. J., Pariante C. M. *The Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2004, 26 (3), 189-201.
 38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
 39. Van Puymbroeck C. M., Zautra A. J., Harakas P. P. *Chronic pain and depression: twin burdens of adaptation. Depression and Physical Illness*, ed A. Steptoe, Cambridge: Cambridge University Press, 2006, 145-64
 40. *Biochemical causes of depression – <http://www.blackdoginstitute.org.au/depression/causes/biochemical.cfm>*
 41. Miura H., Ozaki N., Sawada M, et al. *A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. Stress*, 2008, 11 (3), 198-209.
 42. *Academic Highlights of The Primary Care Companion. Translating Evidence on Depression and Physical Symptoms Into Effective Clinical Practice. J. Clin. Psychiatry*, 2007, 9 (4), 295-302.
 43. Bair M. J., Robinson R. L., Katon W., Kroenke K. *Depression and pain comorbidity. Arch. Intern. Med.*, 2003, 163 (10), 2433-45.