

Стрессовые факторы и психические расстройства при болезни Шегрена: современные направления исследований

О.А. Шеломкова¹, Д.Ю. Вельтищев¹, В.И. Васильев², Т.А. Лисицына²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

¹Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia;

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Rheumatology» RAMS, Moscow

Контакты: Ольга Александровна Шеломкова
shelomkova-olga@rambler.ru

Contact: Olga Aleksandrovna Shelomkova
shelomkova-olga@rambler.ru

Поступила: 28.12.11

В последние годы большое внимание уделяется психическим расстройствам, прежде всего расстройствам тревожно-депрессивного спектра (РТДС), у больных, страдающих системными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) [1–10]. Ведется поиск сходных патогенетических механизмов, которые могут объяснить высокую частоту встречаемости психических расстройств у больных РЗ. На наличие патогенетических связей, базирующихся на общей провоцирующей роли стрессовых факторов, обращал внимание еще Ф. Александер, во многом основываясь на работах Ганса Селье [11]. Практически для всех РЗ можно выделить порочный круг, образуемый стрессовыми факторами, участвующими в патогенезе как РТДС, так и воспалительных РЗ, и действием вторичных психотравмирующих факторов, связанных с соматическим заболеванием и усугубляющих аффективные расстройства. В связи с этим психическое расстройство нередко начинается раньше, чем РЗ [12–14], и наличие депрессии увеличивает риск развития аутоиммунного заболевания [15]. При этом в динамике болезни, как правило, стирается причинно-следственная связь, а ревматические и аффективные расстройства протекают параллельно, взаимно влияя друг на друга. Нейроэндокринные и иммунные механизмы осуществляют взаимосвязь РЗ и психического расстройства через влияние стрессовых факторов не только на их возникновение, но и на динамику.

В ряде исследований справедливо подчеркиваются вовлеченность многих систем организма при депрессивных расстройствах и их системное влияние на соматическое здоровье, и это говорит о том, что они должны рассматриваться в качестве «системных», а не исключительно психических нарушений [16]. Этот факт еще больше сближает группы РЗ и депрессивных расстройств.

Хроническое инвалидизирующее заболевание, несомненно, является для человека психотравмирующим фактором, заставляя его пересматривать привычный образ жизни, с формированием дезадаптивных стратегий совладания со стрессовыми ситуациями. Наличие, например, хронической боли способствует изменению настроения, ухудшению сна, нарастанию тревоги, вслед-

ствие чего снижаются работоспособность и качество жизни [17]. Сходную значимость имеет стабильная сухость слизистых оболочек, характерная для болезни Шегрена (БШ), нередко провоцирующая тревогу и депрессию. Наиболее распространенным вторичным стрессовым фактором является длительный период неизвестности и неопределенности, связанный с трудностями диагностики РЗ в первичной медицинской практике. Так, по некоторым данным, средняя длительность периода от развития первых симптомов БШ до ее диагностики и начала адекватного лечения составляет около 7 лет [18]. В связи с этим психические расстройства и провоцирующие стрессовые факторы при БШ требуют особого внимания [19–22].

БШ, или первичный синдром Шегрена, — заболевание, характеризующееся хроническим аутоиммунным и лимфопролиферативным воспалением в экзокринных (секретирующих преимущественно IgA) эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита и сухого кератоконъюнктивита с последующим нарастанием ксеростомии и ксерофтальмии (сухости слизистых оболочек рта и глаз) [2, 3, 17, 18]. Помимо БШ, выделяют вторичный синдром Шегрена, сопутствующий, как правило, другим РЗ. БШ достаточно широко распространена: встречаемость среди населения в целом колеблется в пределах 0,59–3,3%, а среди лиц старше 50 лет — 2,7%. Женщины болеют в 10–25 раз чаще мужчин. В основном заболевание начинается в возрасте после 50 лет, дети болеют гораздо реже [2, 3, 17]. Несмотря на достаточно широкую распространенность, более чем в половине случаев БШ остается нераспознанной, и неопределенность диагностики оказывает существенное влияние на психическое состояние больных.

Частота психических нарушений при БШ составляет около 30% [19, 21, 23], наиболее часто выявляют тревожные и депрессивные расстройства. Частота депрессивных расстройств, по разным источникам, составляет 20–44% [24, 25], тревожных — 42–50% [19, 21, 24, 26]. Кроме того, выявлена частая встречаемость когнитивных нарушений (50%) и головной боли (78%). При этом депрессивные расстройства и ког-

нитивные нарушения встречаются при БШ чаще, чем у больных системной красной волчанкой (СКВ) [27]. В исследовании с применением шкалы депрессии CES-D среди 277 больных БШ встречаемость депрессии составила 37%, в контрольной группе – 12%, однако о наличии угнетенного настроения сообщали более половины всех пациентов (54%). Авторам не удалось установить различий в частоте встречаемости депрессии в зависимости от пола в связи с немногочисленностью группы мужчин. Однако выявлена значимая связь депрессии и когнитивных нарушений с потерей работы [28]. По данным другого исследования, депрессия встречается примерно у 1/3 больных, тревожные расстройства – в 42% случаев, значительно чаще (60–70%) – когнитивные нарушения [25, 28]. Эти же авторы установили, что у больных БШ при сравнении с больными ревматоидным артритом (РА) в большей мере выражено ощущение неблагополучия и выявляется большее число психопатологических симптомов. Частое выявление головной боли и когнитивных нарушений позволило выделить вариант БШ с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Предполагается, что когнитивные нарушения и депрессия являются независимыми, но существенно перекрывающимися признаками, характерными для БШ [27].

В отдельных описаниях клинических наблюдений психических расстройств у больных БШ авторы также обращают внимание на сниженное настроение, тревогу, нарушения сна, ухудшение памяти и трудности концентрации внимания [12, 30, 31]. Расстройства настроения часто имеют атипичные проявления – сочетание депрессии и возбуждения, раздражительность, соматические симптомы (чаще головная боль или желудочно-кишечные расстройства), сопровождающееся когнитивными нарушениями – ухудшением памяти с трудностью концентрации внимания, а также выраженная усталость [19, 21]. По данным детального обследования 40 больных, более чем у половины (63%) из них наблюдались депрессивные расстройства в сочетании с выраженной тревогой и соматизацией [19].

Согласно результатам масштабного исследования, наряду с депрессивными и тревожными расстройствами к наиболее часто встречающимся психическим расстройствам при БШ относят психотические состояния [32], в частности – неразвернутый параноидный синдром в виде идей воздействия и отношения, являющиеся значимым феноменом, отличающим БШ от других системных РЗ [33]. Некоторые авторы особо отмечают высокую встречаемость параноидных идей – примерно у 1/3 обследованных больных. По данным другого исследования, при БШ чаще выявляют параноидные идеи и интравертную враждебность по сравнению со здоровой группой контроля, а также с больными онкологическими заболеваниями [34]. По сравнению с больными СКВ у пациентов с БШ чаще встречались бредовые идеи вины [35].

Как уже отмечалось, стрессовый ответ организма (нейроэндокринный и нейроиммунный) признается значимым фактором патогенеза воспалительных РЗ [36–40]. В связи с этим особое значение в провокации БШ имеют стрессовые события в виде острой психической травмы либо длительной психотравмирующей ситуации, предшествующей (от 6 мес до 2 лет) началу аутоиммунного забо-

левания [6, 33]. В ретроспективном исследовании влияния стрессовых факторов, предшествующих заболеванию, отмечается, что больные БШ по сравнению с контрольной группой указывают на значимо большее количество негативных жизненных событий [33]. В результате сравнения пациентов с БШ, СКВ и с группой здоровых лиц выявлен более высокий уровень общего стресса при БШ [35]. Кроме того, в этом исследовании выявлено, что стратегии преодоления трудностей значительно менее развиты у больных БШ, что не позволяло адекватно реагировать на стрессовые факторы. При этом авторы подчеркивают значимость роли стрессовых механизмов в начале заболевания.

По мнению других исследователей, большинство психических расстройств при БШ можно объяснить вторичным психическим дистрессом: медленно прогрессирующее течение БШ создает постоянный дискомфорт от ксерофтальмии и ксеростомии, а также дисфагии, диспареунии, вызывая тем самым депрессивные или тревожные реакции, усугубляющиеся угрозой осложнений хронического заболевания [41]. Несмотря на несомненную значимость данных факторов, подобный подход значительно сужает рассмотрение разнообразных взаимосвязей психических расстройств и РЗ, концентрируя внимание врача преимущественно на терапии БШ, что может затруднять проведение своевременного и адекватного лечения депрессивных расстройств.

В целом БШ имеет благоприятный прогноз. Наиболее тяжелым осложнением считают развитие В-клеточных лимфом и генерализованных васкулитов [2, 3, 17]. При своевременно начатом специфическом лечении удается замедлить прогрессирование заболевания, восстановить трудоспособность больных. При позднем начале лечения чаще развиваются тяжелые офтальмологические, стоматологические, а также системные проявления заболевания с инвалидизацией больных. В ситуациях длительной, порой многолетней диагностики и неизвестности, а также связанного с этим развития тяжелых осложнений БШ, ухудшающих прогноз, можно предполагать наибольшую значимость соматического заболевания в качестве хронического психотравмирующего фактора.

Другим значимым для больных психотравмирующим фактором, связанным с БШ, является сухость слизистых оболочек. В частности, сухость глаз служит проявлением сухого кератоконъюнктивита и сопровождается светобоязнью, ощущением жжения, инородного тела в глазах. Постоянная сухость глаз создает для больных массу неудобств, вынуждая постоянно носить с собой капли для глаз, в то время как ими не всегда удобно воспользоваться (например, в общественном месте). Сухость ротовой полости связана с необходимостью питья, в том числе во время разговора или приема пищи. Следует отметить, что сухость ротовой полости чаще всего является первым признаком болезни и более выражена при волнении в стрессовых ситуациях.

Помимо тревожных и депрессивных расстройств и широкого спектра специфических симптомов БШ, такие характерные проявления, как хроническая усталость, боль и когнитивные нарушения, также существенно снижают качество жизни больных [17, 28, 42]. По данным исследований, депрессия оказывает большее влияние на снижение адаптации пациентов, чем тревож-

ные расстройства [42]. Общее качество жизни при БШ страдает в большей степени, чем, например, при РА [29, 33]. Следует отметить, что депрессивные расстройства и такие проявления, как боль и когнитивные нарушения, имеют наибольшее влияние на служебную дезадаптацию [43].

Особое внимание при БШ уделяется когнитивным нарушениям в связи с их высокой частотой (60–70%), а также влиянием на качество жизни больных [6, 18, 21, 23, 25, 27, 44]. В их происхождении подчеркивается роль органического фактора, однако механизм поражения ЦНС при БШ недостаточно изучен. Одной из наиболее вероятных причин называют васкулиты с последующим ишемическим поражением [45]. Васкулиты представлены двумя типами – продуктивно-деструктивным и продуктивным, с которыми сочетаются изменения по типу облитерирующего эндартериита [3]. Нередко с васкулитами сочетается развитие цереброваскулита и нарушений мозгового кровообращения, как геморрагического, так и ишемического типа [2, 3]. Кроме того, для БШ с длительным течением характерно поражение периферической нервной системы (около 30%). Нередко наблюдается периферическая полинейропатия: нарушение чувствительности по типу «носков» и «перчаток», парестезии; реже – полиневриты и мононевриты; невриты лицевого и тройничного нервов наблюдаются у 1/3 больных. В некоторых случаях наблюдается краниальная нейропатия, связанная с поражением преддверно-улиткового нерва с развитием нейросенсорной тугоухости. Комбинированное поражение центральной и периферической нервной системы (до 10%) особенно часто встречается при васкулитах. В целом спектр неврологических нарушений при БШ достаточно широк, что существенно влияет на особенности структуры и динамики психических расстройств [2, 3].

Большинство больных, страдающих системными РЗ, предъявляют жалобы на выраженную психическую и физическую усталость, которые служат проявлениями астенического синдрома [46, 47]. В частности, в исследовании, проведенном среди 49 женщин с БШ, усталость выявлена более чем у половины (57%) из них. Исследование показало, что астенические нарушения при БШ наблюдаются так же часто и так же выражены, как у больных РА [47]. Отмечается прямая связь между депрессией и выраженностью усталости, однако эта зависимость выявлена лишь в половине случаев (54%). При БШ, в отличие от РА, выявлена более отчетливая корреляционная связь психической и физической усталости с наличием и выраженностью депрессии. В отличие от РА, усталость при БШ не имеет отчетливой связи с показателями воспалительной активности заболевания (СОЭ, гемоглобин, сывороточный амилоид А, ревматоидный фактор) [49]. Некоторые авторы полагают, что усталость является лучшим показателем активности БШ, чем результаты лабораторных исследований [48], однако не исключают связи психической усталости с депрессией и лишь физической – с активностью системного заболевания.

Эти данные подтверждаются результатами другого исследования [18], показавшего, что физическая усталость является единственным предиктором общего состояния здоровья больных БШ, определяя показатели физической активности, в отличие от выраженности бо-

ли и депрессии, имеющих большую связь с эмоциональным благополучием. Некоторые авторы считают усталость значимым психотравмирующим проявлением БШ наряду с сухостью глаз, сухостью рта и нарушениями сна [17, 28, 42]. Усталость, которую они связывают исключительно с соматическим фактором, у большинства пациентов служит проявлением депрессии и ассоциируется с угнетением настроения, зачастую с беспомощностью, тенденцией к изоляции и раздражительностью. По данным других исследователей, именно усталость и депрессия являются основной причиной обращения пациентов с БШ к врачу [50]. С другой стороны, имеются данные, показывающие, что синдром хронической усталости (СХУ) при БШ коррелирует с сухостью слизистых оболочек; предполагается также наличие общих патогенетических механизмов БШ и СХУ. По данным тех же авторов, не выявлено зависимости между усталостью и иммунологическими показателями, в частности Anti-Ro/SSA [51]. Однако эти данные подтверждают не все исследователи [52]. Не исключено, что причиной СХУ в популяции в некоторых случаях является и депрессия, и не выявленная БШ, так как некоторые проявления этих расстройств совпадают (в частности, сухость слизистых оболочек рта и глаз) [53].

При сравнении выраженности и частоты нарушений сна у больных БШ, РА и остеоартрозом оказалось, что при БШ они значительно более распространены (75%). Нарушения сна, которые также нередко трактуются как симптом соматического заболевания, проявляются в виде трудностей засыпания, поверхностного, недостаточно глубокого сна с отсутствием чувства отдыха после пробуждения [54]. При этом авторы, не исключая влияния стрессовых факторов, нередко не учитывают тот факт, что нарушения сна служат проявлением большинства тревожных и депрессивных расстройств, свойственных системным РЗ.

Результаты ряда исследований показывают, что более чем у половины (55%) пациентов с БШ встречается фибромиалгия [22, 55]. Отмечено, что фибромиалгия не связана с какими-либо клиническими или специфичными лабораторными показателями [30]. При этом в исследовании R. Dohrenbusch и соавт. [56] отмечено, что в случаях БШ с распространенным болевым синдромом, который служит основным проявлением фибромиалгии, значительно выше частота депрессии. Следует отметить, что усталость и боль, имеющие тесную связь с депрессивными и тревожными расстройствами, в большей мере дезадаптируют больных, чем такой характерный для БШ признак, как сухость слизистых оболочек [57].

Помимо провоцирующих стрессовых механизмов, не менее значимо рассмотрение факторов, предрасполагающих к развитию психических расстройств у больных БШ. Среди характерологических особенностей некоторые авторы особо выделяют свойственную больным тенденцию к ипохондрии с фиксацией на соматических симптомах [6, 9, 19, 21, 58, 59]. В качестве характерных особенностей больных выделяют демонстративность (30%), шизоидность, параноидность (38–71%) и психастению (70%), склонность к дисфорическим реакциям [5, 8, 19, 58, 59]. Другие авторы среди личностных особенностей указывают на повышенные показатели психотизма, нейротизма и таких ананкастных черт, как перфекционизм, озабоченность деталями и правилами [57].

Кроме провоцирующих и предрасполагающих факторов, необходимо отметить возможное влияние терапии БШ на развитие психических расстройств. В частности, при применении глюкокортикоидов (ГК) в высоких дозах, которые широко распространены в лечении системных РЗ, могут наблюдаться различные изменения психического состояния больных. Чрезмерно высокие дозы ГК могут способствовать снижению когнитивных функций [60], провоцировать гипоманиакальные и маниакальные состояния, угнетение настроения и депрессивные расстройства [23, 41], а также психотические состояния. Превышение дозы ГК, женский пол и наличие СКВ являются факторами риска развития психоза [61]. Однако при БШ глюкокортикоидные психозы наблюдаются значительно реже, поскольку основой лечения являются цитостатики.

Результаты исследований роли стрессовых механизмов и взаимосвязи БШ с психическими расстройствами обосновывают необходимость своевременной диагностики и лечения РТДС, имеющих наибольшую связь со стрессовыми факторами. В связи с наличием психопатологических особенностей психических расстройств и проявлений БШ особую значимость имеет специфика терапевтических подходов. Высокая частота астенического, параноидного

синдромов и когнитивных нарушений при доминировании тревоги и депрессии обуславливает применение широкого спектра психофармакологических препаратов и психотерапевтических подходов. Важно отметить, что терапевтическая тактика при психических расстройствах у больных БШ требует особого внимания и тщательного подбора. В частности, такое проявление БШ, как сухость слизистых оболочек, диктует необходимость осторожного применения препаратов с выраженным холинолитическим действием.

Участие психиатра в лечебном процессе с назначением комплексной терапии психических расстройств может способствовать улучшению прогноза БШ как за счет улучшения приверженности больных систематическому лечению, так и вследствие возможного противовоспалительного эффекта психотропной терапии.

Кроме того, следует учитывать, что в связи со сходством проявлений и высокой частотой коморбидности среди пациентов учреждений психиатрического профиля нередко встречаются больные с недиагностированными РЗ [12–14]. Внимательная оценка структуры и динамики не только психического, но и соматического состояния способствует раннему выявлению системных РЗ, в частности БШ, у пациентов, обращающихся к психиатру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов П.В., Старовойтова М.Н., Ковалевская О.Б. и др. Стресс и депрессия у больных системной склеродермией (обзор зарубежной литературы). Псих расстр общ мед 2009;4:17–9.
2. Васильев В.И. Болезнь Шегрена. Рус мед журн 1998;18:1206–10.
3. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. Рус мед журн. Ревматология 2008;16(10):638–49.
4. Вельтишев Д.Ю., Марченко А.С., Серавина О.Ф. и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике. Cons Med. Психиатр психофарм 2009;5:17–21.
5. Дрожжина Е.Н. Психотравмирующие факторы и личностная аффективность при стрессовых расстройствах у подростков с ювенильным хроническим артритом. Современные принципы терапии и реабилитации психических больных: Матер рос конф. М., 2006;154–5.
6. Евменова Н.Н., Гурвич В.Б. Взаимодействие стоматологического и психического статусов при синдроме и болезни Шегрена. Вопр соц клин психиатр наркол 1989;4(1):143–5.
7. Зельтнь А.Е., Вельтишев Д.Ю., Фофанова Ю.С. и др. Ревматоидный артрит и депрессия: патогенетическая роль стрессовых факторов (обзор литературы). Псих расстр общ мед 2010;1:48–51.
8. Зельтнь А.Е., Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А. и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Соц клин психиатр 2009;2:69–76.
9. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой. Науч-практич ревматол 2008;4:21–7.
10. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. Тер арх 2009;6:10–6.
11. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и применение. М.: Ин-т общегуманитарных исследований, 2009;224–33.
12. Pelizza L., Bonacini F., Ferrari A. Psychiatric disorder as clinical presentation of primary Sjögren's syndrome: two case reports. Ann Gen Psychiatr 2010;1:9–12.
13. Van Dam A.P., Wekking E.M., Callewaert J.A. et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. Rheumatol Int 1994;14(2):57–62.
14. De Vries E., Schipperijn A.J., Breedveld F.C. Antinuclear antibodies in psychiatric patients. Acta Psychiatr Scand 1994;89(4):289–90.
15. Academic highlights of the primary care companion. Translating evidence of depression and physical symptoms into effective clinical practice. J Clin Psychiatr 2007;9(4):295–302.
16. Strain J.J., Blumenfeld M. Challenges for Consultation-Liaison Psychiatry in the 21st Century. Psychosomatics 2008;49(2):93–6.
17. Valtysdottir S.T. Primary Sjögren's syndrome. Clinical studies with reference to hormonal status, psychiatric symptoms and well-being. Comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the faculty of medicine 984. Acta Univers Upsaliensis. Uppsala, 2001.
18. Moutsopoulos H., Youinou P. New developments in Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1991;3:815–22.
19. Drosos A.A., Angelopoulos N. Personality and psychopathology in patients with primary Sjögren's syndrome. Ter Arkh 1988;60(4):49–52.
20. Harbuz M. Neuroendocrine function and chronic inflammatory stress. Exp Physiol 2002;87:519–25.
21. Malinow K.L., Molina R., Gordon B. et al. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. Ann Intern Med 1985;103(3):344–50.
22. Vitali C., Tavoni A., Neri R. Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome: evidence of a relationship with psychological depression. Scand J Rheumatol 1989;18(1):21–7.
23. Mukai M., Sagawa A., Baba Y. Neuro-psychiatric symptom associated with primary Sjögren's syndrome. Ryumachi 1990;30(2):109–18.
24. Hietaharju A., Yli-Kerttula U., Häkkinen V., Frey H. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. Acta Neurol Scand 1990;81(2):144–52.
25. Cox P., Hales R. CNS Sjögren's syndrome: an underrecognized and underappreciated neuropsychiatric disorder. J Neuropsych Clin Neurosci 1999;11:241–7.
26. Valtysdottir S.T., Gudbjornsson B., Lindqvist U. et al. Anxiety and

- depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:165–9.
27. Harboe E., Tjensvoll A.B., Maroni S. et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome – a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1541–6.
 28. Segal B., Bowman S.J., Fox P.C. et al. Primary Sjögren's syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:46.
 29. Valtysdottir S.T., Gudbjörnsson B., Hällgren R., Hetta J. Psychological well-being in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(5):597–600.
 30. Robson S.C., Klemp P., Meyers O.L. Central nervous system manifestations of Sjögren's syndrome. A case report. *S Afr Med J* 1986;69(3):196–7.
 31. Tishler M., Barak Y., Paran D. et al. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15(1):71–4.
 32. Jiunn-Horng Kang, Herng-Ching Lin. Comorbidities in patients with primary Sjögren's syndrome: a registry-based case-control study. *J Rheumatol* 2010;37(6):1188–94.
 33. Karaïskos D., Mavragani C.P., Makaroni S. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):40–6.
 34. Drosos A.A., Andonopoulos A.P., Lagos G. et al. Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(2):207–9.
 35. Hyphantis T., Mantis D., Voulgari P.V. et al. The psychological defensive profile of primary Sjögren's syndrome patients and its relationship to health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(3):485–93.
 36. De Brouwer S.J.M., Kraaijmaat F.W., Sweep F.C.G.J. et al. Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthr Res Ther* 2010;12(3):R89.
 37. Cutolo M., Straub R.H. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:277–82.
 38. Straub R.H., Dhabhar F.S., Bijlsma J.W., Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:16–26.
 39. Walker J.G., Littlejohn G.O., McMurray N.E., Cutolo M. Stress system response and rheumatoid arthritis: a multilevel approach. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1050–7.
 40. Zautra A.J., Hamilton N.A., Potter P., Smith B. Field research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:397–412.
 41. Ampelas J., Wattiaux M., van Amerongen A. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Encephale* 2001;27:588–99.
 42. Inal V., Kitapcioglu G., Karabulut G. et al. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2010;20(6):588–97.
 43. Utset K., Fink J., Doninger N.A. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:531–8.
 44. Mauch E., Völk C., Kratzsch G. et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89(1):31–5.
 45. Alexander E. Neurological disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:869–908.
 46. Gudbjörnsson B., Broman J.E., Hetta J. et al. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(12):1072–6.
 47. Theander L., Strömbeck B., Mandl T. et al. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjögren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(6):1177–83.
 48. Barendregt P., Visser M., Smets E. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998;57(5):291–5.
 49. Dickerson S.S., Kemeny M.E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 2004;130:355–91.
 50. Westhoff G., Dörner T., Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(2):262–9.
 51. Segal B., Thomas W., Rogers T. et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2008;59(12):1780–7.
 52. Vriezekolk J.E., Geenen R., Hartkamp A., Godaert G.L. Psychological and somatic predictors of perceived and measured ocular dryness of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2005;32(12):2351–5.
 53. Sirois A.D., Natelson B. Clinicopathological findings consistent with primary Sjögren's syndrome in a subset of patients diagnosed with chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *J Rheumatol* 2001;28(1):126–31.
 54. Andersson S.I., Manthorpe R., Theander E. Situational patterns in coping with primary Sjögren's syndrome. *Psychol Health Med* 2001;6(1):29–40.
 55. Johnson E.O., Kostandi M., Moutsopoulos H.M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Sjögren's syndrome: mechanisms of neuroendocrine and immune system homeostasis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:41–51.
 56. Dohrenbusch R., Grüterich M., Genth E. Fibromyalgia and Sjögren's syndrome—clinical and methodological aspects. *J Rheumatol* 1996;55(1):19–27.
 57. Champey J., Corruble E., Gottenberg J.E. et al. Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthr Rheum* 2006;55:451–7.
 58. Karaïskos D., Mavragani C.P., Sinno M.H. et al. Psychopathological and personality features in primary Sjögren's syndrome – associations with autoantibodies to neuropeptides. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(9):1762–9.
 59. Wang Y., Wang S.L., Zou Y.Z. Psychiatric and central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2004;39(2):158–60.
 60. Herbert J., Goodyer I.M., Grossman A.B. et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006;18(6):393–411.
 61. Lewis D.A., Smith R.E. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord* 1983;5(4):319–32.