

Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите

Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтищев², О.Ф. Серавина², О.Б. Ковалевская²,
А.Е. Зелтынь², А.А. Новиков¹, Е.Н. Александрова¹, В.Н. Краснов², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна
talitsyna@rambler.ru

Contact: Tatyana Andreyevna Lisitsyna
talitsyna@rambler.ru

Поступила 21.05.13

Цель исследования — уточнение связи между уровнями провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6 — и наличием и выраженностью расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включены 45 пациенток с достоверным диагнозом РА. Средний возраст составил 45,5 \pm 3,09 года, средняя длительность болезни — 155,0 \pm 26,5 мес. Активность РА определяли с помощью индекса DAS28, выраженность усталости — по шкале FSS, выраженность боли — по шкале ВРІ. Психические расстройства диагностировались психиатром в соответствии с МКБ-10 и DSM-IV с использованием ряда психиатрических и психологических шкал и методик. Концентрацию провоспалительных цитокинов определяли с использованием технологии xMAP (27-plex) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США).

Результаты. Психические РТДС были выявлены у 82,2%, умеренные когнитивные нарушения (КН) — у 67,7% пациентов. 80% обследованных больных отмечали клинически значимую усталость, 64,5% испытывали сильную и умеренную боль. Уровень ФНО α и ИЛ1 β был несколько выше у пациентов с РТДС и КН, чем у больных, не имевших таких нарушений. Концентрация ИЛ6 была наиболее высокой при наличии тревожных расстройств. Однако эти различия статистически не значимы. Уровень ФНО α был несколько выше у пациентов с клинически значимой усталостью и значимо выше у больных, испытывающих сильную боль. Уровень ИЛ1 β был достоверно выше у пациентов с сильной и умеренной болью, чем при слабой боли ($p < 0,05$).

Заключение. РТДС и КН у больных РА ассоциируются с увеличением уровней провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6), что подтверждает роль хронического воспаления в патогенезе РТДС и КН при РА. Высокий уровень ФНО α и ИЛ1 β характерен для пациентов с РА с клинически значимой усталостью и выраженной болью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, депрессия, усталость, боль, воспаление, провоспалительные цитокины.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND DEPRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

T.A. Lisitsyna¹, D.Yu. Veltishchev², O.F. Seravina², O.B. Kovalevskaya²,
A.E. Zeltyn², A.A. Novikov¹, E.N. Aleksandrova¹, V.N. Krasnov², E.L. Nasonov¹

Objective: to specify the association between the levels of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and IL-6, and the presence and degree of depression and anxiety spectrum disorders (ADSDs) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation included 45 patients with a valid RA diagnosis. Their mean age was 45.5 \pm 3.09 years; the mean disease duration was 155.0 \pm 26.5 months. The authors determined RA activity with the DAS28 index; fatigue degree with the Fatigue Severity Scale (FSS), and pain magnitude with the Brief Pain Inventory (BPI). Mental disorders were diagnosed by a psychiatrist in accordance with the ICD-10 and DSM-IV, by applying a number of psychiatric and psychological scales and tests. The concentration of proinflammatory cytokines was measured using the xMAP (27-plex) technology on a BioPlex-200 analyzer (Bio-Rad, USA).

Results. There were mental ADSDs in 82.2% of the patients and moderate cognitive impairments (CI) in 67.7%. 80% of the examinees reported clinical fatigue; 64.5% experienced severe and moderate pain. The levels of TNF- α and IL-1 β were slightly higher in patients with ADSDs and CI than in those without these disorders. The concentration of IL-6 was highest in the presence of anxiety disorders. However, these differences were statistically insignificant. The level of TNF- α was somewhat higher in patients with clinical fatigue and significantly higher in those who experienced intense pain. That of IL-1 β was significantly higher in patients with severe and moderate pain than in those with mild pain ($p < 0.05$).

Conclusion. ADSDs and CI in patients with RA are associated with the elevated levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), which confirms the implication of chronic inflammation in the pathogenesis of these conditions in RA. High TNF- α and IL-1 β levels are typical of RA patients with clinical fatigue and marked pain.

Key words: rheumatoid arthritis, depression, fatigue, pain, inflammation, proinflammatory cytokines.

Согласно данным многочисленных исследований частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у больных ревматоидным артритом (РА) крайне высока и составляет от 30 до 89% [1–3]. Изначально РТДС при РА рассматривались как последствия тяжелого хронического соматического расстройства. Однако в последние годы все больше исследователей предлагают рассматривать РТДС в качестве самостоятельных заболеваний, зачастую предшествующих раз-

витию РА и имеющих с ним единые провоцирующие и предрасполагающие факторы, а также схожие звенья патогенеза [4, 5]. В частности, известно, что примерно 2/3 больных РА имеют РТДС еще до возникновения симптомов ревматического заболевания (РЗ) [6].

Причины и механизмы развития РТДС при РА многообразны и связаны с широким спектром психосоциальных, нейроиммунных и нейроэндокринных факторов [7].

Многочисленные работы подтверждают ключевую роль хронического стресса умеренной выраженности в провокации дебюта и/или обострений как РА, так и РТДС [8–12]. В условиях хронического стресса происходит чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), приводящая к ее дисфункции, сопровождающейся нарушением продукции кортизола и развитием хронического системного воспаления. Именно хроническое воспаление является ключевым патогенетическим звеном, характерным как для РА, так и для депрессии [13–15].

Наиболее ранние доказательства того, что депрессия ассоциируется с воспалением, появились в 1991 г. в работах R.S. Smith [16] и M. Maes и соавт. [17]. Они показали, что для пациентов с депрессией характерна повышенная концентрация в крови острофазовых белков, провоспалительных цитокинов и клеточных маркеров иммунной активации. Более поздние публикации, включая метаанализы, подтвердили, что в периферической крови и ликворе пациентов с большой депрессией отмечается увеличение уровня таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, интерферон α (ИФН α) и фактор некроза опухоли α (ФНО α), их растворимых рецепторов, а также С-реактивного белка (СРБ), хемокинов, клеточных молекул адгезии, стресс-индуцируемого ядерного фактора κ B (nuclear factor κ B – NF- κ B) – важного транскрипционного фактора инициации воспалительного ответа [18–22]. Была выявлена значимая ассоциация между концентрацией маркеров воспаления и выраженностью симптомов депрессии, включая нарушения сна, когнитивные нарушения (КН) и усталость [23–25]. Отмечено, что дистимия (хроническая не ярко выраженная депрессия) ассоциируется с повышением уровня ИЛ1 β [26], причем связь депрессии с воспалением прослеживается вне зависимости от присутствия у пациентов других хронических болезней, в том числе РЗ. Подтверждением роли воспаления в патогенезе депрессии являются также работы, в которых показано, что назначение провоспалительных цитокинов или индукторов цитокинов может вызывать депрессивно-подобное поведение и у животных, и в исследованиях на людях [27–29]. В то же время антицитокиновая терапия, активно применяемая в настоящее время, в частности для лечения РЗ, приводит в ряде случаев к редукции депрессивных симптомов [30–32].

Интересно, что именно провоспалительные цитокины, представляя собой важнейшие сигнальные молекулы, передающие информацию между иммунной, эндокринной и нервной системами, а также внутри иммунной системы, влияют на функцию ГГНС и поддерживают системное воспаление при РА и депрессии. Кроме того, крайне важной для формирования симптомов депрессии является способность провоспалительных цитокинов снижать продукцию нейротрансмиттеров – серотонина, норадреналина, дофамина – и увеличивать их обратный захват в синаптической щели [33, 34]. Провоспалительные цитокины способны оказывать нейротоксическое воздействие на мозг и снижать нейрогенез, приводя к развитию КН [35, 36]. Гиперпродукция ФНО α считается в настоящее время ключевым звеном патогенеза болезни Альцгеймера – нейродегенеративного заболевания, характеризующегося прогрессирующей деменцией [37].

Таким образом, вероятно, именно гиперпродукция провоспалительных цитокинов обуславливает основные клинические симптомы и объединяет РА и РТДС, а противовоспалительная и антицитокиновая терапия должна оказывать положительный эффект не только в отношении основных проявлений РА, но и в отношении симптомов РТДС.

Необходимо отметить, что, несмотря на существующие доказательства патогенетической связи депрессии с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, а также связи депрессии и РЗ, работ, исследующих уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с РА в зависимости от наличия РТДС, крайне мало. Так, A.J. Zautra и соавт. [38] выявили, что уровень ИЛ6 был выше у пациентов РА с депрессией, подвергавшихся воздействию психосоциального стресса. A.M. El-Tantawy и соавт. [39] показали, что у пациентов с РА выраженность депрессии коррелирует с уровнями ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ12 и ИЛ18.

Целью настоящего исследования было уточнение связи между уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6) и РТДС у больных РА.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках межинститутской научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях» ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН и ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России на базе лаборатории системных ревматических заболеваний отдела сосудистой патологии ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Были включены 45 пациентов, удовлетворявших классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для РА (1987) [40] и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В исследование вошли только женщины, средний возраст которых составил 45,5 \pm 3,09 года, средняя длительность болезни – 155,0 \pm 26,5 мес. DAS28 [41] составил в среднем 5,6 \pm 0,33 балла. У 60% больных была высокая и у 40% – умеренная активность РА. Преобладали пациенты, позитивные по ревматоидному фактору (РФ) – 80% – и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) 60%. Средняя величина индекса Ричи [42] составила 13,4 \pm 1,71 балла. Качество жизни в целом было низким: средний индекс HAQ [43] – 1,64 \pm 0,22 балла, EQ-5D – 0,32 \pm 0,14, общая оценка состояния здоровья больных (ООСЗ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – 60,1 \pm 4,58 мм. Средняя выраженность усталости по шкале FSS (Fatigue Severity Scale) [44], рекомендованной к использованию у больных РА [45], составила 5,55 \pm 0,32 балла, что соответствовало клинически значимой усталости. Выраженность боли и степень ее влияния на различные аспекты жизни оценивали с помощью опросника BPI (Brief Pain Inventory) [46].

Большинство больных, вошедших в исследование, – 36 (80,0%) – получали глюкокортикоиды (ГК). Средняя суточная доза ГК в пересчете на преднизолон составила 8,88 \pm 1,71 мг/сут, длительность приема ГК –

37,0±9,30 мес, кумулятивная доза ГК — 11,3±2,79 г. 37 (82,2%) больных на момент включения в исследование получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в том числе 25 (55,6%) — метотрексат, 5 (11,1%) — лефлуномид, 5 (11,1%) — плаквенил, 2 (4,44%) — сульфасалазин.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы психологом и психиатром ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России. Использовались следующие психиатрические и психологические шкалы и методики: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [47], методики оценки памяти (механической и ассоциативной), концентрации внимания и логического мышления для оценки когнитивных функций [48–50]. Психические расстройства диагностированы в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и DSM-IV с применением полуструктурированного интервью.

Концентрацию IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec фирмы Siemens (ФРГ), концентрацию АЦЦП — иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания); концентрации провоспалительных цитокинов — ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6 — с использованием технологии хМАР (27-plex) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США) в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им В.А. Насоновой» РАМН.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 6.0 и SPSS. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — статистическая погрешность его определения (среднеквадратичное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни [51].

Результаты

Психические расстройства были выявлены у 37 из 45 (82,2%) обследованных пациентов с РА. У 15 (33,3%) диагностировали большую депрессию (выраженный или умеренный текущий депрессивный эпизод), у 12 (26,7%) — малую депрессию (легкий текущий депрессивный эпизод или дистимию), у 10 (22,2%) — тревожное расстройство (генерализованное тревожное расстройство или расстройства адаптации) и у 8 (17,8%) больных психического расстройства выявлено не было. У 30 (67,7%) пациентов исследуемой группы были выявлены умеренные КН, в том числе нарушения логического мышления — у 21 (46,7%).

Уровень всех провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6) у больных РА с различными РТДС

Таблица 1 Общая характеристика больных РА (n=45)

Показатели	Значение
Возраст, годы*	45,5±3,09
Число женщин, n (%)	45 (100)
Длительность заболевания, мес*	155,0±26,5
DAS28, баллы*	5,6±0,33
Активность болезни по DAS28, n (%):	
высокая (DAS28 >5,1)	27 (60,0)
умеренная (DAS28=3,2–5,1)	18 (40,0)
Индекс Ричи, баллы*	13,4±1,71
ООСЗ, мм ВАШ*	60,1±4,58
Индекс HAQ, баллы*	1,64±0,22
Индекс EQ-5D*	0,32±0,14
Выраженность усталости (шкала FSS), баллы*	5,55±0,32
Позитивность по РФ, n (%)	36 (80,0)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	27 (60,0)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут*	8,88±1,71
Длительность приема ГК, мес*	37,0±9,30
Кумулятивная доза ГК, г*	11,3±2,79
Принимают БПВП, n (%):	
метотрексат	25 (55,6)
лефлуномид	5 (11,1)
плаквенил	5 (11,1)
сульфасалазин	2 (4,44)

Примечание. * — значения представлены как $M \pm m$.

был несколько выше, чем без РТДС. Кроме того, отмечалась тенденция к повышению уровня ФНО α при малой (222,0 [0,01; 488,0] пг/мл) и большой (69,7 [0,01; 1011,7] пг/мл) депрессии по сравнению с пациентами с тревожными расстройствами (38,4 [24,4; 39,4] пг/мл) и большими РА без РТДС (20,5 [0,01; 41,0] пг/мл). Концентрация ИЛ1 β была выше у пациентов с РА с тревожными расстройствами (2,85 [0,37; 4,68] пг/мл), малой (2,45 [0,01; 4,9] пг/мл) и большой (1,69 [0,16; 6,91] пг/мл) депрессией по сравнению с больными без РТДС (0,11 [0,01; 0,21] пг/мл). Содержание ИЛ6 было наиболее высоким у пациентов с тревожными расстройствами (39,1 [2,6; 85,3] пг/мл) по сравнению с пациентами без РТДС (16,8 [5,45; 96,4] пг/мл), пациентами с большой (9,55 [4,2; 90,3] пг/мл) и малой (2,65 [1,55; 143,9] пг/мл) депрессией. Однако статистически значимых различий не наблюдалось, по всей вероятности, из-за малочисленности групп.

Уровень ФНО α (61,3 [31,9; 701,4] против 0,01 [0,01; 228,7] пг/мл) и ИЛ1 β (3,18 [0,2; 6,45] против 0,01 [0,01; 3,86] пг/мл) был значимо выше ($p < 0,05$) у пациентов с РА с умеренными КН, чем у больных без КН (табл. 2).

Поскольку нарушения логического мышления были преобладающим типом КН (выявлены у 70% больных с КН), сходные закономерности в отношении уровней провоспалительных цитокинов были получены при сравнении больных с нарушениями логического мышления и без таковых. Интересно, что при РА с нарушением логического мышления был статистически значимо выше ($p < 0,05$) уровень ФНО α (327,7 [39,4; 1011,6] против 4,1 [0,01; 69,6] пг/мл) и ИЛ-6 (19,4 [4,8; 253,2] против 2,6 [1,3; 23,6] пг/мл); (см. табл. 2).

По данным литературы, усталость характерна для 80–90% пациентов РА и, в большей степени, определяется

Таблица 2 Уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) в зависимости от наличия умеренных КН и нарушений логического мышления у больных РА

Цитокин	Умеренные когнитивные нарушения		Нарушения логического мышления	
	есть (n=30)	нет (n=15)	есть (n=21)	нет (n=24)
ФНО α	61,3 [31,9; 701,4]*	0,01 [0,01; 228,7]	327,7 [39,4; 1011,6]*	4,1 [0,01; 69,6]
ИЛ1 β	3,18 [0,2; 6,45]*	0,01 [0,01; 3,86]	4,68 [0,37; 6,91]	0,2 [0,01; 4,88]
ИЛ6	10,0 [4,16; 129,8]	2,4 [1,1; 54,4]	19,4 [4,8; 253,2]*	2,6 [1,3; 23,6]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без таких проявлений. Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили] (здесь и в табл. 3)

наличием и выраженностью депрессии [52–54]. Среди обследованных 45 пациентов с РА клинически значимая усталость (FSS ≥ 4 баллов) была выявлена у 36 (80%). Концентрация ФНО α , соответственно 71,7 [22,5; 409,3] и 39,4 [38,4; 41,0] пг/мл, была выше у пациентов с клинически значимой усталостью. Медиана уровня ИЛ1 β (2,85 [0,21; 4,68] против 0,37 [0,03; 4,9] пг/мл) и ИЛ6 (157,4 [74,0; 169,3] против 4,12 [1,3; 253,2] пг/мл) была выше у пациентов без клинически значимой усталости, хотя максимальная концентрация этих цитокинов была выявлена именно у пациентов с клинически значимой усталостью. Однако эти различия недостоверны.

Боль является основной жалобой пациентов с РА, ее интенсивность, в первую очередь, определяется активностью основного заболевания, наличием и выраженностью депрессии [55]. Максимально выраженную боль (7–10 баллов по шкале ВРІ) испытывали 17 (37,8%), боль средней интенсивности (5–6 баллов по шкале ВРІ) – 12 (26,7%) и слабую боль (1–4 балла по шкале ВРІ) – 16 (35,5%) из 45 больных. При сильной и средней выраженности боли уровень ФНО α был выше (соответственно 327,7 [0,01; 2275,2] и 52,9 [4,1; 391,2] пг/мл), чем при минимальной (40,2 [38,4; 69,6] пг/мл). Различия были статистически достоверны ($p=0,042$) при сравнении групп с сильной и минимальной болью. Концентрация ИЛ1 β у пациентов с РА со средней и максимальной интенсивностью боли была выше, чем при минимальной: соответственно 4,9 [4,8; 6,0], 1,69 [0,01; 17,3], 0,2 [0,01; 2,85] пг/мл. Различия между уровнем ИЛ1 β у пациентов с минимальной и средней выраженностью боли были статистически значимыми ($p=0,044$). Медиана уровня ИЛ6 была, напротив, выше у пациентов с минимальной выраженностью боли и ниже у пациентов с максимальной болью и болью средней интенсивности: соответственно 48,8 [3,5; 121,4], 19,4 [2,2; 90,3] и 9,1 [2,5; 704,3] пг/мл (табл. 3). Однако эти различия недостоверны.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования согласуются с данными литературы о связи РТДС и КН с высоким уровнем провоспалительных цитокинов – ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6 – и косвенно подтверждают ключевую роль хронического воспаления в патогенезе РТДС и КН. В работах ряда зарубежных исследователей отмечена положительная связь между выраженностью депрессии и уровнем провоспалительных цитокинов – наиболее высокая концентрация цитокинов характерна для пациентов с большой депрессией [26, 50, 56, 57]. В нашей работе, несмотря на то что максимальная концентрация ФНО α и ИЛ1 β отмечалась при большой депрессии, медиана уровня этих

цитокинов была несколько выше у пациентов с малой депрессией (преимущественно дистимией). Медиана уровня ИЛ6 была несколько выше у наших пациентов с тревожными расстройствами, хотя максимальные значения также чаще выявлялись у больных РА с большой и малой депрессией. По всей вероятности, эти особенности связаны с малочисленностью исследуемых нами групп. Кроме того, как и в других работах, именно повышение уровня ФНО α преимущественно ассоциировалось в нашем исследовании с наличием депрессивных расстройств (большой и малой депрессией) и КН, подтверждая, во-первых, патогенетическую связь когнитивного дефицита с депрессивной симптоматикой и, во-вторых, тезис о том, что именно ФНО α обладает наибольшим нейротоксическим эффектом [33–36].

Помимо ассоциации уровня провоспалительных цитокинов с РТДС, в нашей работе, так же как и в ряде других исследований, выявлена связь между концентрацией провоспалительных цитокинов и выраженностью усталости [31, 54]. В настоящее время некоторые авторы по-прежнему пытаются связать усталость при РА или с активностью основного заболевания, или с депрессией [52, 54], однако полученные нами результаты позволяют рассматривать усталость при РА как проявление хронического системного воспаления, характерного для РА и депрессии, а провоспалительные цитокины считать биологическими маркерами усталости.

В нашей работе выявлена ассоциация уровня ФНО α и ИЛ1 β с выраженностью боли у больных РА. Так же как и в работах других авторов, в наших более ранних публикациях мы отмечали связь выраженности боли как с воспалительной активностью РА, так и с наличием и выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики [58]. По всей вероятности, боль при РА, как и усталость, необходимо рассматривать в качестве клинического проявления единого патогенетического процесса, связанного с дисфункцией ГГНС, хроническим системным воспалением и гиперпродукцией цитокинов, вызывающих сенситизацию периферических и центральных болевых рецепторов (ноцицепторов), снижающих концентрацию нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) и, таким образом, уменьшающих их модулирующий эффект на нисходящие антиноцицептивные пути, что сопровождается развитием гипералгезии. Помимо влияния на ноцицепторы и антиноцицептивные нисходящие пути, провоспалительные цитокины активируют каскад процессов, приводящих в конечном итоге к резорбции костной ткани. Они увеличивают лейкоцитарную инфильтрацию синовиальной оболочки суставов, продукцию простагландина Е, ферментов, усиливающих деструкцию хряща, молекул, усиливающих деструкцию

Таблица 3 Уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с РА в зависимости от выраженности боли по шкале ВРІ

Цитокин	Сильная боль (7–10 баллов), n=17	Средняя боль (5–6 баллов), n=12	Слабая боль (1–4 балла), n=16	p
ФНО α	327,7 [0,01; 2275,2]	52,9 [4,1; 391,2]	40,2 [38,4; 69,6]	p ₁₋₃ =0,042
ИЛ1 β	1,69 [0,01; 17,3]	4,9 [4,8; 6,0]	0,2 [0,01; 2,85]	p ₂₋₃ =0,044
ИЛ6	19,4 [2,2; 90,3]	9,1 [2,5; 704,3]	48,8 [3,5; 121,4]	н/д

Примечание. н/д – различия не достоверны.

кости, в частности рецепторов активаторов NF- κ B лиганда (RANKL) фибробластами и остеобластами, экспрессию матриксных металлопротеиназ остеокластами [59, 60]. Все это приводит к прогрессированию деструкции суставов, к еще большей активации ноцицепторов, расположенных в субхондральной кости, надкостнице, внутрисуставных и околоуставных тканях, и хронизации боли при РА.

Таким образом, настоящее исследование позволяет предположить, что наличие и выраженность РТДС и КН у больных РА ассоциируется с более высоким уровнем про-

воспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО α и ИЛ1 β . Выраженная боль и усталость при РА сопровождаются повышением концентрации ФНО α и ИЛ1 β и являются наиболее частыми клиническими проявлениями хронического системного иммуновоспалительного процесса, объединяющего РА и РТДС. Для подтверждения вышесказанного целесообразно проведение масштабных исследований в данной области, а также изучение влияния антицитокиновых препаратов и антидепрессантов на уровень провоспалительных цитокинов и клинические проявления РА и РТДС.

ЛИТЕРАТУРА

- Covic T., Tyson G., Spencer D., Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res* 2006;60:469–76.
- Bruce T.O. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: pathophysiology and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:258–64.
- Kekow J., Moots R., Khandker R. et al. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:401–9.
- Yirmiya R., Pollak Y., Morag M. et al. Illness, Cytokines, and Depression. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:478–87.
- Katon W.J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dial Clin Neurosci* 2011;13:7–23.
- Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G. et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459–66.
- Strain J.J., Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st century. *Psychosomatics* 2008;49:93–6.
- Walker J.G., Littlejohn G.O., McMurray N.E., Cutolo M. Stress system response and rheumatoid arthritis: a multilevel approach. *Rheumatology* 1999;38:1050–7.
- Straub R.H., Dhabhar F.S., Bijlsma W.J., Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:16–26.
- Herrmann M., Scholmerich J., Straub R.H. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:1–27.
- Prete C., Briano F., Pizzorni C. et al. Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo* 2001;53:204–9.
- Cohen P., Pine D.S., Must A. et al. Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. *Am J Epidemiol* 1998;147:232–9.
- Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science* 2010;330:1621.
- Danzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience* 2008;9:46–57.
- Haroon E., Raison Ch.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology Rev* 2012;37:137–62.
- Smith R.S. The macrophage theory of depression (published erratum appears in *Med Hypotheses* 1991;36:178). *Med Hypotheses* 1991;35:298–306.
- Maes M., Bosmans E., Suy E. et al. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:379–86.
- Zorrilla E.P., Luborsky L., McKay J.R. et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001;15:199–226.
- Howren M.B., Donald M.A., Lamkin M., Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1 and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Med* 2009;71:171–86.
- Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–57.
- Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis* 2010;37:519–33.
- Lotrich F.E., El-Gabalawy H., Guenther L.C., Ware C.F. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *Rheumatology* 2011;38(Suppl 88):48–54.
- Bower J.E., Ganz P.A., Aziz N, Fahey J.L. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64:604–11.
- Meyers C.A., Albitar M., Estey E. Cognitive impairment, fatigue and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104:788–93.
- Motivala S.J., Sarfatti A., Oimos L., Irwin M.R. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005;67:187–94.
- Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Frontiers in Behav Neurosci* 2011;5:19.
- Musselman D.L., Lawson D.H., Gumnick J. F. et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961–6.
- Raison C.L., Borisov A.S., Broadwell S.D. et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:41–8.
- Uguz F., Akman C., Kucuksarac S., Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and

- anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:50–5.
30. Ertlenli I., Ozer S., Kiraz S. et al. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int* 2012;32:323–30.
 31. Moreland L.W., Genovese M.C., Sato R., Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum (Arthr Care & Res)* 2006;55:287.
 32. Chauffier K., Salliot C., Berenbaum F., Sellam J. Effect of bio-therapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:60–8.
 33. Eisenberger N.I., Berkman E.T., Inagaki T.K. et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 2010;68:748–54.
 34. Miller A.H., Maletic V., Raison Ch.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732–41.
 35. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009;24:165–75.
 36. Tarkowski E., Andreassen N., Tarkowski A., Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1200–05.
 37. Magakia S., Muellera C., Dickson C., Kirsch W. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 2007;42:233–40.
 38. Zautra A.J., Yocum D.C., Villanueva I. et al. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:457–63.
 39. El-Tantawy A.M., El-Sayed A.E., Kora B.A., Amin R.T. Psychiatric morbidity associated with some cytokines (IL-1 β , IL-12, IL-18 and TNF- α) among rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol* 2008;15:1–11.
 40. Tobinick E.L., Gross H. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. *BMC Neurology* 2008;8:27.
 41. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
 42. Franssen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Care Res* 2003;49:214–24.
 43. Fries J.F., Spitz P.N., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
 44. Krupps L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.
 45. Hewlett S., Dures E., Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthr Care Res* 2011;63(Suppl 11):S263–S286.
 46. Cleeland C.S., Ryan K.M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory [review]. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–38.
 47. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
 48. Зейгарник Б.В. Патология мышления. М., 1962.
 49. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. М., 1995;127–30.
 50. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М., 2004.
 51. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. М.: Мед информ. агентство, 2007.
 52. Ramsey-Goldman R., Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Am Acad Phys Med Rehabil* 2010;2:384–92.
 53. Stebbings S., Herbison P., Doyle T.C.H. et al. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology* 2010;49:361–7.
 54. Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology* 2011;50:1009–18.
 55. Kojima M., Kojima T., Suzuki S. et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2009;61:1018–24.
 56. Thomas A.J., Davis S., Morris C. et al. Increase in interleukin-1 β in late-life depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:175–7.
 57. Alesci S., Martinez P.E., Kelkar S. et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2522–30.
 58. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2011;3:29–36.
 59. Irwin M.R., Davis M., Zautra A.J. Behavioral comorbidities in rheumatoid arthritis: a psychoneuroimmunological perspective. *Psychiatr Times* 2008;25:1.
 60. Smith H.S., Smith A.R., Seidner P. Painful rheumatoid arthritis. *Pain Physician* 2011;14:E427–E458.