

# Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом

Абрамкин А.А.<sup>1</sup>, Лисицына Т.А.<sup>1</sup>, Вельтищев Д.Ю.<sup>2</sup>,  
Серавина О.Ф.<sup>2</sup>, Ковалевская О.Б.<sup>2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия  
\*115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; \*107076 Москва, ул. Потешная, 3; \*119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
\*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; \*3, Poteshnaya St., Moscow 107076; \*8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Антон  
Анатолевич Абрамкин;  
79096237832@ya.ru

Contact:  
Anton Abramkin;  
79096237832@ya.ru

Поступила 20.06.17

Психические расстройства (ПР) тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) характерны для большинства больных ревматоидным артритом (РА), однако влияние базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и их комбинаций с психофармакологическими препаратами (ПФ) на динамику этих расстройств изучено недостаточно.

**Цель** – изучить динамику встречаемости ПР на фоне разных схем терапии у больных РА.

**Материал и методы.** В исследование включено 128 пациентов с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г. (13% мужчин и 87% женщин), средний возраст составил 47,4±0,9 года, медиана длительности РА – 96 [48; 228] мес. У 48 больных была выявлена высокая, у 56 – умеренная, и у 24 – низкая активность РА. Индекс DAS28 составил в среднем 5,34±0,17 балла. 80% больных получали БПВП. ПР диагностированы по МКБ-10 с использованием полуструктурированного интервью и шкал: госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы тревоги Гамильтона, шкалы депрессии Монтгомери–Асберг. Для диагностики КН использованы клинико-психологические методики. РТДС при включении в исследование выявлены у 123 (96,1%) пациентов, КН – у 88 (68,7%). У 41 (32,1%) пациента диагностирована большая депрессия (БД; выраженный или умеренный депрессивный эпизод), у 53 (41,4%) – малая депрессия (МД; легкий депрессивный эпизод и дистимия) и у 29 (22,6%) – тревожные расстройства (ТР; расстройства адаптации с тревожными симптомами и генерализованное тревожное расстройство). У 112 (87,5%) из 128 пациентов оценивали динамику ПР через год и у 83 (64,8%) – через 5 лет после начала наблюдения. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – синтетические БПВП (n=39), 2-я – синтетические БПВП+ПФ (n=43), 3-я – ГИБП+БПВП (n=32), 4-я – ГИБП+БПВП+ПФ (n=9).

**Результаты и обсуждение.** В 1-й группе частота БД увеличилась не значительно – с 25 до 32,2 и 33,3% (p=0,36); МД – уменьшилась с 51 до 48,4% (p=0,5) через год и до 50% (p=0,6) через 5 лет; число больных с ТР значительно уменьшилось с 24 до 3,2% (p=0,018) и 4,2% (p=0,021) соответственно. Частота КН увеличилась с 63,5 до 64,5% через год и до 81,8% (p=0,12) через 5 лет после начала наблюдения. Во 2-й группе частота БД уменьшилась с 43 до 19% (p=0,049) через год, а через 5 лет РТДС не выявлялись ни у одного из пациентов (p<0,001); частота МД снизилась – с 38 до 23,8% через год (p=0,35) и до 7,1% через 5 лет (p=0,002); ТР – с 19 до 4,8% (p=0,044) и до нуля соответственно (p=0,012). Частота КН не значительно снизилась с 80,9 до 76,2% (p=0,39) через год и до 61,5% через 5 лет (p=0,061). В 3-й группе на фоне терапии ГИБП через год и 5 лет частота БД статистически не значительно увеличилась с 31,2 до 37,9% (p=0,39) и 42,8% (p=0,28) соответственно; частота МД увеличилась не значительно – с 37,5 до 48,3% (p=0,28) и до 52,4% (p=0,21) соответственно; а частота ТР – уменьшилась с 25 до полного отсутствия через год (p=0,003) и через 5 лет (p=0,011). При этом частота КН увеличилась с 75 до 79,3% (p=0,46) через год и до 90% (p=0,16) – через 5 лет. В 4-й группе частота БД значительно снизилась с 66,7 до 22,2% (p=0,076) через год и до полного регресса через 5 лет (p=0,004); частота МД несколько увеличилась – с 11,1 до 33,3% (p=0,28) за счет трансформации БД в МД через год и через 5 лет соответственно; частота ТР уменьшилась за 5 лет с 22,2% до нуля, а встречаемость КН – с 66,7 до 57,1% (p=0,54).

**Выводы:** синтетические БПВП не влияли на динамику РТДС и КН у больных РА, ГИБП способствовали регрессу ТР и не влияли на прогрессирование депрессии и КН. Сочетание БПВП и ГИБП с адекватной по дозе и продолжительности терапией ПФ приводило к регрессу РТДС и уменьшению частоты КН.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; психические расстройства; тревожное расстройство; депрессия; когнитивные нарушения; генно-инженерные биологические препараты; психофармакотерапия; приверженность терапии.

**Для ссылки:** Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):393–402.

## EFFECTS OF SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS, BIOLOGICAL AGENTS, AND PSYCHOPHARMACOTHERAPY ON THE MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abramkin A.A.<sup>1</sup>, Lisitsyna T.A.<sup>1</sup>, Veltishchev D.Yu.<sup>2</sup>, Seravina O.F.<sup>2</sup>, Kovalevskaya O.B.<sup>2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

Mental disorders (MDs) of the anxiety-depressive spectrum (ADS) and cognitive impairment (CI) are characteristic of the majority of patients with rheumatoid arthritis (RA); however, the effects of disease-modifying

antirheumatic drugs (DMARDs), biological agents (BAs), and their combinations with psychopharmacological drugs (PPDs) on these abnormalities have been insufficiently studied.

**Objective:** to investigate trends in the incidence of MDs in RA patients receiving different treatment regimens.

**Subjects and methods.** The investigation included 128 RA patients (13% men and 87% women) who fulfilled the 1987 American College of Rheumatology criteria; their mean age was  $47.4 \pm 0.9$  years; the median duration of RA was 96 [48; 228] months. RA activity was found to be high, moderate, and low in 48, 56, and 24 patients, respectively. DAS28 averaged  $5.34 \pm 0.17$ . 80% of the patients received DMARDs. MDs were diagnosed based on ICD-10 coding, by using a semi-structured interview and scales, such as the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Hamilton Anxiety Scale, and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Clinical and psychological procedures were used to diagnose CI. At the study inclusion stage, ADS disorders were detected in 123 (96.1%) patients; CI was found in 88 (68.7%). Forty-one (32.1%) patients were diagnosed with major depression (an obvious or moderate depressive episode), 53 (41.4%) patients had minor depression (a mild depressive episode and dysthymia), and 29 (22.6%) had anxiety disorders (ADs) (adjustment disorders with anxiety symptoms, as well as generalized anxiety disorder). The dynamics of MDs was estimated in 112 (87.5%) of the 128 patients and in 83 (64.8%) at one- and five-year follow-ups, respectively. The following groups were identified according to the performed therapy: 1) synthetic DMARDs ( $n = 39$ ); 2) synthetic DMARDs + PPDs ( $n = 43$ ); 3) BAs + DMARDs ( $n = 32$ ); 4) BAs + DMARDs + PPDs ( $n = 9$ ).

**Results and discussion.** In Group 1, the frequency of major depression increased insignificantly from 25% to 32.2 and 33.3% ( $p = 0.36$ ) at one- and five-year follow-ups, respectively; that of minor depression decreased from 51% to 48.4 ( $p = 0.5$ ) and 50% ( $p = 0.6$ ) respectively; the number of patients with ADs declined significantly from 24% to 3.2 ( $p = 0.018$ ) and 4.2% ( $p = 0.021$ ), respectively. The frequency of CI rose from 63.5% to 64.5 and 81.8%, respectively ( $p = 0.12$ ). In Group 2, the frequency of major depression decreased from 43 to 19% ( $p = 0.049$ ) at one-year follow-up; and none of the patients was found to have ADS disorders at five-year follow-up ( $p < 0.001$ ); the frequency of minor depression dropped from 38% to 23.8 and 7.1% at one-year ( $p = 0.35$ ) and five-year ( $p = 0.002$ ) follow-ups, respectively; the frequency of ADs fell from 19% to 4.8 ( $p = 0.044$ ) and 0% ( $p = 0.012$ ), respectively. The frequency of CI decreased insignificantly from 80.9% to 76.2 ( $p = 0.39$ ) and 61.5% ( $p = 0.061$ ), respectively. In Group 3 treated with BAs, the frequency of major depression increased statistically insignificantly from 31.2% to 37.9 ( $p = 0.39$ ) and 42.8% ( $p = 0.28$ ) at one- and five-year follow-ups, respectively; the frequency of minor depression rose insignificantly from 37.5% to 48.3 ( $p = 0.28$ ) and 52.4% ( $p = 0.21$ ), respectively; and that of ADs dropped from 25 to 0% at one-year ( $p = 0.003$ ) and five-year ( $p = 0.011$ ) follow-ups. Moreover, the frequency of CI increased from 75% up to 79.3 ( $p = 0.46$ ) and 90% ( $p = 0.16$ ) at one- and five-year follow-ups respectively. In Group 4, the frequency of major depression decreased significantly from 66.7 to 22.2% ( $p = 0.076$ ) and complete regression ( $p = 0.004$ ) at one- and five-year follow-ups, respectively; that of minor depression increased slightly from 11.1 to 33.3% ( $p = 0.28$ ) due to the transformation of major depression into minor one at one- and five-year follow-ups, respectively; the frequency of ADs fell from 22.2% to zero at 5 years; and the incidence of CI declined 66.7 to 57.1% ( $p = 0.54$ ).

**Conclusion.** Synthetic DMARDs had no effect on the ADS disorders and CI in patients with RA; BAs promoted the regression of ADs and did not affect the progression of depression and CI. A combination of DMARDs and BAs used at the adequate dose of PPDs for the same period led to the regression of ADS disorders and the reduction in the frequency of CI.

**Key words:** rheumatoid arthritis; mental disorders; anxiety disorder; depression; cognitive impairment; biological agents; psychopharmacotherapy; therapy adherence.

**For reference:** Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, et al. Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):393-402 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-393-402>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Помимо тяжелого неуклонно прогрессирующего поражения суставов и высокой частоты инвалидизации, для РА характерны множественные коморбидные заболевания [2]. При этом, как показал ряд отечественных и зарубежных исследований, одними из наиболее часто встречающихся групп коморбидных заболеваний при РА являются психические расстройства (ПР) [3–6].

В структуре ПР при РА преобладают депрессивные (дистимия и рекуррентная депрессия), несколько реже встречаются тревожные расстройства (ТР) — генерализованное тревожное расстройство (ГТР) и расстройство адаптации. Частота встречаемости депрессивных расстройств при РА достигает 40–70%, в том числе большой депрессии (БД) — порядка 13–30%, а ТР — 20–46% [3, 7–10]. Распространенность всех ПР у больных РА, по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, достигает 93,6% [5]. Учитывая тот факт, что тревожные и депрессивные расстройства часто сопутствуют друг другу, их объединяют в общую группу — расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) [11].

Еще одну проблему из сферы психического здоровья представляют собой когнитивные нарушения (КН). Распространенность КН при РА изучена недостаточно и составляет порядка 30–70% [12–15]. Основные про-

явления КН при РА соответствуют диагностическим критериям умеренного когнитивного расстройства по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и включают в себя расстройства непосредственной и/или опосредованной памяти, нарушения концентрации внимания и логического мышления, ослабление речевой функции и сужение восприятия [15, 16]. Нередко КН развиваются у больных на фоне уже имеющихся РТДС, и при адекватно подобранной психофармакотерапии (ПФТ) их выраженность снижается [17]. Тем не менее КН существенно уменьшают приверженность больных РА лечению, что приводит к снижению качества жизни и ухудшению прогноза заболевания [15, 18].

ПР и РА связаны друг с другом гораздо теснее, чем может показаться на первый взгляд. Известно, что РТДС и РА имеют общие провоцирующие факторы и схожий патогенез [19]. В частности, хроническое воспаление играет первостепенную роль в развитии как РА, так и депрессии, а депрессия в последние годы все чаще рассматривается как системное заболевание [20, 21]. Кроме того, и РА, и депрессия ассоциируются с повышением уровней биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 1, интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), а ингибиторы ФНО $\alpha$ , по данным некоторых исследователей, статистически значимо уменьшают выраженность симптомов депрессии у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у больных РА [22–24].

Таким образом, учитывая сходства в патогенезе РТДС и РА, можно предположить, что стандартная терапия РА базисными противовоспалительными (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) может повлиять на течение РТДС, и наоборот – адекватная ПФТ РТДС положительно повлияет на течение РА.

В литературе есть указания на положительное влияние отдельных ГИБП на выраженность тревоги и депрессии. В частности, результаты нескольких метаанализов продемонстрировали слабое, но статистически значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как РА, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона и псориаз [23, 25]. В этих же работах указывается, что минимальное положительное воздействие на симптомы тревоги и депрессии оказывают и БПВП, однако степень этого влияния ни в данных работах, ни, насколько нам известно, в других исследованиях не оценивалась.

**Целью** настоящей работы было определение краткосрочной (через год) и долгосрочной (через 5 лет) динамики ПР у больных РА, получающих стандартную терапию РА БПВП в сочетании с ГИБП или без них на фоне адекватно подобранной ПФТ, и у пациентов, отказавшихся от ПФТ.

#### Материал и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г [26], диагнозом РА, из них 111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Средний возраст больных при включении в исследование составил  $47,4 \pm 0,9$  года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА была умеренной ( $n=56$ ; 43,7%) и высокой ( $n=48$ ; 37,5%), средний по группе показатель DAS28 был равен  $5,34 \pm 0,17$  балла. Средний индекс функциональной недостаточности и качества жизни по Стэнфордской шкале оценки здоровья (HAQ) был низким и составил  $1,42 \pm 0,07$  [27]. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были 79% больных ( $n=101$ ).

На момент включения в исследование 75,1% больных получали БПВП, в том числе: метотрексат – 43,9% больных, лефлуномид – 21,1%, метотрексат с лефлуномидом – 2,4%, сульфасалазин – 4,9%, хлорбутин – 2,4%. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь получали 62,6% больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 9 [5; 10] мг/сут, медиана длительности приема – 36 [6; 72] мес, медиана суммарной дозы – 8 [1,75; 22] г. ГИБП были назначены 41 (32%) пациенту. Ритуксимаб получали 16 человек, инфликсимаб – 10, адалимумаб – 2, тоцилизумаб – 8, этанерцепт – 2, абатацепт – 3. Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 6 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы психологом и психиатром Московского НИИ психиатрии. Контрольное обследование проводилось в момент включения, а затем повторно через 1 год и 5 лет. В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациентов осматривали еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ была индивидуальной, зависела от варианта и тяжести РТДС и колебалась от 4 до 96 нед.

Диагностика и оценка терапевтической динамики ПР проводились при помощи скрининговых и диагностических шкал, таких как госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS), шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A), шкала депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; MADRS), и проективных тестов (проективная психологическая методика «Пиктограммы») в соответствии с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [28–33]. Для диагностики и определения степени выраженности КН использовались стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [34–36].

На момент включения в исследование РТДС были выявлены у 123 пациентов (96,1%), умеренные и выраженные КН – у 88 (68,7%), шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,2%) больных было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство, у 41 (32,0%) – дистимия (хроническая не ярко выраженная депрессия), у 19 (14,8%) – расстройство адаптации, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – ГТР, у 1 (0,8%) пациентки диагностировано биполярное аффективное расстройство. По классификации ПР DSM-IV [37] 41 (32,1%) ПР относилось к группе больших депрессивных расстройств, 53 (41,4%) – к малым депрессивным расстройствам, 29 (22,6%) – к ТР. Психической патологии не было выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

В зависимости от выявленных ПР пациентам была предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из 123 пациентов 52 согласились на ПФТ, 71 – не получили терапии психотропными препаратами в связи с их отказом или невозможностью динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР были распределены на 4 группы: 1-я группа – синтетические БПВП ( $n=39$ ), 2-я – синтетические БПВП+ПФТ ( $n=43$ ), 3-я – БПВП+ГИБП ( $n=32$ ), 4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ ( $n=9$ ). При включении в исследование среди пациентов 1-й группы было несколько больше мужчин по сравнению со 2-й группой ( $p=0,030$ ). Больные всех групп были сравнимы по возрасту, длительности РА, степени рентгенологической деструкции суставов (рентгенологической стадии РА), серопозитивности по РФ/АЦЦП, индексу HAQ, числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, индексу Ричи. Индекс

DAS28 был значимо выше в 4-й группе при сравнении с 1-й. Наиболее высокими активностью РА (по индексу DAS28), СОЭ, уровень СРБ, а также функциональный класс (ФК) при включении в исследование были в 3-й и 4-й группах, т. е. у тех пациентов, которым в последующем были назначены ГИБП. ГК внутрь в малых дозах значимо чаще, чем в 1-й и 2-й группах, получали пациенты 4-й группы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и БПВП получали практически все пациенты (табл. 1).

Средняя выраженность депрессии согласно шкале MADRS при включении в исследование была значимо выше в 4-й группе по сравнению с 1-й; тревога, согласно шкале HAM-A, была более значительной во 2-й и 4-й группах при сравнении с 1-й и 3-й (см. табл. 1). Частота и структура ПР при включении в исследование были следующими: БД чаще выявлялась у пациентов 2-й (43%) и 4-й (67%) групп, которым в последующем назначалась ПФТ, реже – в 1-й (25,4%) и 3-й (31,5%); малая депрессия (МД), напротив, чаще встречалась у больных 1-й (50,8%), с одинаковой частотой – во 2-й (38%) и 3-й (37,2%), реже – в 4-й (11%) группе; ТР во всех группах выявлялись примерно с одинаковой частотой (19–25%; рис. 1). КН

несколько чаще (статистически не значимо) выявлялись во 2-й (80,9%) и 3-й (75%), реже – в 4-й (66,7%) и 1-й (63,5%) группах. Из 13 пациентов с шизотипическим расстройством 6 (46,1%) находились в 1-й, 4 (30,8%) – во 2-й и 3 (23,1%) – в 3-й группах.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 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 (Me [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 с использованием критерия Манна–Уитни. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1 Общая характеристика больных РА с ПР при включении в исследование

Показатели	Группа				p
	1-я – БПВП (n=39)	2-я – БПВП+ПФТ (n=43)	3-я – БПВП+ГИБП (n=32)	4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	
Пол (мужчины/женщины), n (%)	8/31 (21/79)	2/41 (5/95)	3/29 (9/91)	0/9 (0/100)	$P_{1-2}=0,030$
Возраст, годы, $M \pm m$	50,2 $\pm$ 1,2	45,3 $\pm$ 2,4	45,4 $\pm$ 2,4	43,9 $\pm$ 2,9	Н/д
Длительность РА, мес, $M \pm m$	143,5 $\pm$ 16,1	125,6 $\pm$ 24,6	139,8 $\pm$ 20,6	184,8 $\pm$ 30,9	Н/д
ЧПС, $M \pm m$	8,19 $\pm$ 0,8	7,04 $\pm$ 1,2	9,41 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 1,1	Н/д
ЧБС, $M \pm m$	11,9 $\pm$ 0,9	12,0 $\pm$ 1,2	14,0 $\pm$ 1,4	13,0 $\pm$ 1,7	Н/д
Индекс Ричи, $M \pm m$	13,1 $\pm$ 0,1	16,0 $\pm$ 1,6	12,9 $\pm$ 1,2	15,1 $\pm$ 2,4	Н/д
Индекс DAS28, $M \pm m$	4,95 $\pm$ 0,24	5,37 $\pm$ 0,35	5,65 $\pm$ 0,30	6,74 $\pm$ 0,65	$P_{1-4}=0,009$
Рентгенологическая стадия III–IV, n (%)	25 (64,1)	23 (53,5)	19 (59,4)	6 (66,7)	Н/д
Функциональный класс, n (%):					
I	11 (28,2)	18 (41,9)	6 (18,7)	2 (22,2)	$P_{2-3}=0,029$
II	17 (43,6)	16 (37,2)	22 (68,7)	3 (33,3)	$P_{2-3}=0,006$
III	10 (25,6)	9 (20,9)	4 (12,5)	4 (44,4)	$P_{1-3}=0,029$
IV	1 (2,6)	0	0	0	
Серопозитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	31/27 (79,5/69,2)	29/24 (67,4/55,8)	22/21 (68,7/65,6)	8/8 (88,8/88,8)	Н/д
Общая оценка состояния здоровья больным по ВАШ, мм, $M \pm m$	48,4 $\pm$ 2,8	59,3 $\pm$ 4,4	54,2 $\pm$ 3,8	66,3 $\pm$ 6,7	$P_{1-2}=0,048$ $P_{1-4}=0,024$
Индекс HAQ, баллы, $M \pm m$	1,38 $\pm$ 0,09	1,42 $\pm$ 0,19	1,58 $\pm$ 0,14	1,37 $\pm$ 0,27	Н/д
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, $M \pm m$	23,7 $\pm$ 2	23,5 $\pm$ 3,9	37,5 $\pm$ 4,2	35,3 $\pm$ 4,4	$P_{1-3}=0,001$ $P_{1-4}=0,036$ $P_{2-3}=0,027$
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,2 [3,13; 26,0]	15,0 [5,9; 21,7]	20,9 [9,5; 42,0]	16,7 [10,8; 44,1]	$P_{1-3}=0,014$
РФ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	68,3 [9,5; 202,1]	53,1 [9,5; 127,3]	46,1 [9,5; 297]	132,1 [23,3; 238]	Н/д
НПВП, n (%)	36 (92,3)	43 (100)	28 (87,5)	9 (100)	Н/д
ГК, n (%)	25 (64,1)	27 (62,8)	26 (81,2)	9 (100)	$P_{1-4}=0,031$ $P_{2-4}=0,025$
БПВП, n (%)	33 (84,6)	35 (81,3)	27 (84,4)	8 (88,8)	Н/д
MADRS, $M \pm m$	19,9 $\pm$ 0,7	21,2 $\pm$ 1,3	19,3 $\pm$ 1,3	24,3 $\pm$ 2,6	$P_{1-4}=0,042$
HAM-A, $M \pm m$	20,1 $\pm$ 0,5	22,9 $\pm$ 1,2	20,1 $\pm$ 0,6	23,0 $\pm$ 0,8	$P_{1-2}=0,007$ $P_{1-4}=0,021$ $P_{2-3}=0,028$ $P_{3-4}=0,029$

Примечание. Н/д – различия недостоверны.

**Результаты**

На повторное динамическое обследование из 128 человек через 1 год явились 112 (87,5%), через 5 лет – 83 (64,8%).

В 1-й группе (БПВП) динамика через год оценивалась у 31 (79,5%) пациента, через 5 лет – у 24 (61,5%). Отмечено не значимое нарастание частоты БД с 25 до 32,2% (p=0,36) через год и до 33,3% – через 5 лет (p=0,36) за счет трансформации ТР в виде расстройства адаптации в БД у одного пациента. Встречаемость МД практически не изменилась (51 и 48,4; p=0,5 через год и 51 и 50%; p=0,6 через 5 лет). Число пациентов с ТР значительно снизилось с 24 до 3,2% (p=0,018) через год за счет регресса расстройств адаптации у 4 (13%) пациентов на фоне стандартной терапии РА и трансформации расстройства адаптации в МД (дистимию) у одного пациента. Через 5 лет ТР в виде ГТР было выявлено у одного пациента (4,2%). Число пациентов без ПР значительно увеличилось с 0 до 16,1% (p=0,014) через год и снизилось до 12,5% через 5 лет (p=0,50; рис. 2). Средняя выраженность депрессии по шкале MADRS осталась практически без изменений через 1 год и 5 лет, в то время как выраженность тревоги по шкале HAM-A достоверно снизилась (табл. 2). Частота КН в 1-й группе за год наблюдения практически не изменилась (63,5 и 64,5%), однако к 5-му году наблюдения возросла до 81,8% (p=0,12). Таким образом, можно говорить, что на фоне стандартной терапии РА БПВП без ПФТ регрессировать может лишь ТР, проявляющееся расстройством адаптации. БД и МД, а также КН не отвечают на терапию синтетическими БПВП и НПВП.

Во 2-й группе (БПВП+ПФТ) через год динамика ПР была оценена у всех 43 пациентов, через 5 лет – у 29 (67,4%). Частота БД в группе снизилась с 43 до 19% через год (p=0,049) и до нуля – через 5 лет (p<0,001). Встречаемость МД снизилась с 38 до 23,8% через год (p=0,35) и до 7,1% – через 5 лет (p=0,002). Частота ТР снизилась через год с 19 до 4,8% (p=0,044), через 5 лет – до нуля (p=0,012; рис. 3). Было отмечено также значимое снижение выраженности депрессии (по MADRS) и тревоги (по HAM-A) через 1 год, которое сохранилось и через 5 лет (см. табл. 2). Частота КН во 2-й группе незначительно снизилась с 80,9 до 76,2% (p=0,39) через год и до 61,5% через 5 лет (p=0,061). Таким образом,

можно констатировать, что индивидуально подобранная, длительная ПФТ антидепрессантами приводит к значимому и стойкому регрессу РТДС, но лишь незначительно влияет на КН.

В 3-й группе (БПВП+ГИБП) через год из 32 пациентов были обследованы 29 (91%), через 5 лет – 21 (66%). Частота БД через год статистически незначимо увеличилась с 31,2 до 37,9% (p=0,39), через 5 лет – до 42,8% (p=0,28). Встречаемость МД также незначимо увеличилась через год с 37,5 до 48,3% (p=0,28) и до 52,4 (p=0,21) – через 5 лет. ТР, выявленные при включении в исследование у 25% пациентов, полностью регресси-

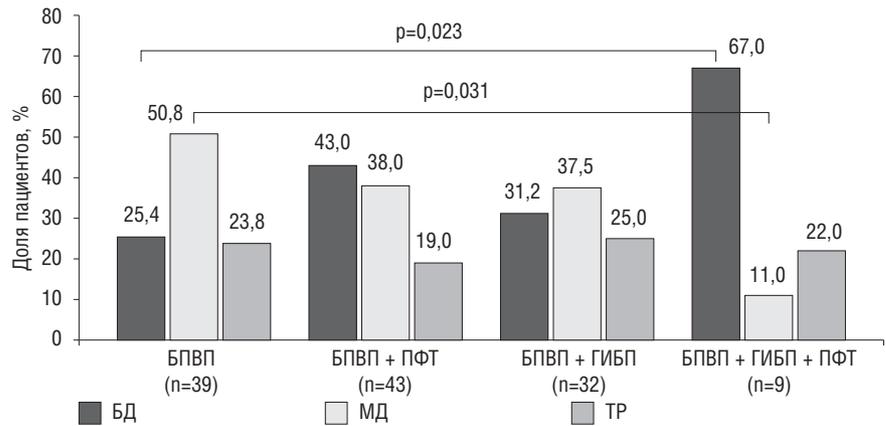


Рис. 1. Частота ПР в группах больных РА при включении в исследование

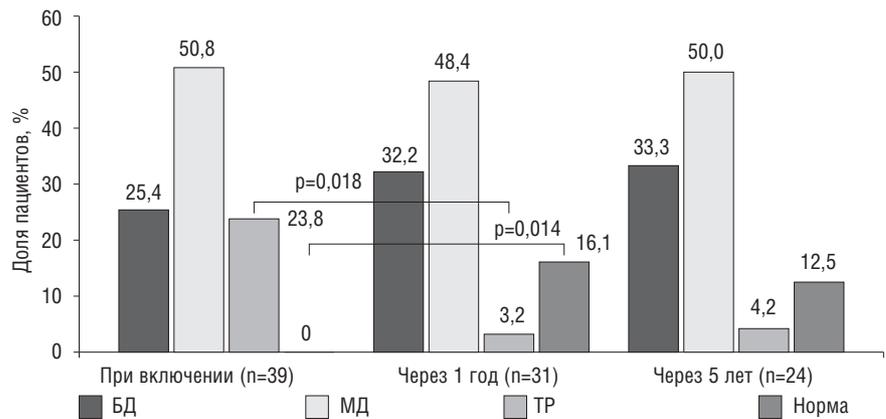


Рис. 2. Динамика ПР на фоне терапии РА БПВП (1-я группа)

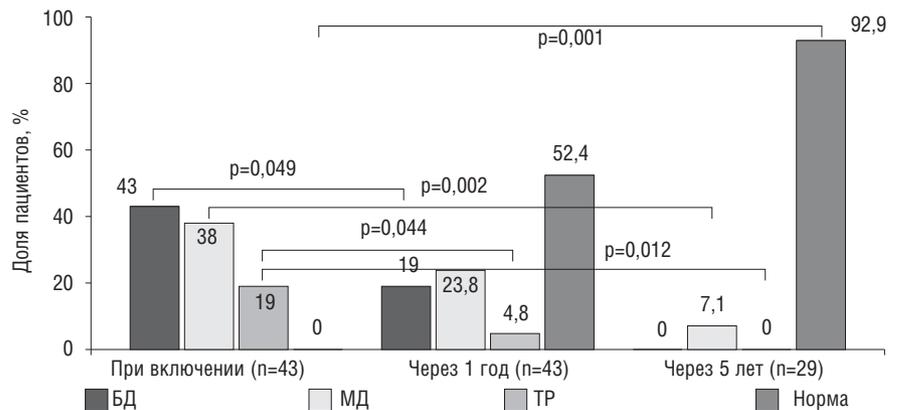


Рис. 3. Динамика ПР на фоне терапии БПВП+ПФТ (2-я группа)

ровали уже через год ( $p=0,003$ ) и не возобновились через 5 лет ( $p=0,011$ ). В данной группе при включении в исследование было два пациента (6,3%), у которых ПР не были выявлены. Через 1 год число пациентов без ПР незначимо увеличилось до 4 (13,8%;  $p=0,28$ ) за счет излечения ТР в виде расстройств адаптации, но через 5 лет снизилось до 1 (4,8%; рис. 4). Средняя выраженность депрессии (по MADRS) в группе через 1 год и 5 лет существенно не изменилась, однако выраженность тревоги (по HAM-A) значимо снизилась уже через 1 год и сохранялась низкой через 5 лет (см. табл. 2). Частота КН в группе, несмотря на активную противовоспалительную терапию, статистически не значимо увеличилась в процессе наблюдения с 75 до 79,3% ( $p=0,46$ ) через год и до 90% ( $p=0,16$ ) – через 5 лет. Таким образом, терапия ГИБП в сочетании с БПВП существенно не влияет на встречаемость ПР из группы БД и МД, но приводит к регрессу расстройств адаптации и выраженности тревоги. Влияния на прогрессирование КН данная терапия также не оказывает.

В 4-й группе (БПВП+ГИБП+ПФТ) динамика ПР через 1 год и 5 лет была оценена у всех 9 пациентов. Несмотря на малочисленность данной группы, частота выявления БД через год снизилась в 2,5 раза [с 66,7 до 22,2%, отношение шансов – 2,5, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,30–20,3;  $p=0,076$ ], через 5 лет – БД в группе не была выявлена ни у одного пациента ( $p=0,004$ ). При этом частота МД в 4-й группе через год статистически не значимо увеличилась с 11,1 до 33,3%

( $p=0,28$ ) за счет трансформации БД в МД. Данные изменения сохранялись и через 5 лет. ТР, выявлявшиеся у 22,2% пациентов данной группы при включении в исследование, полностью регрессировали через год и не возобновились через 5 лет ( $p=0,23$ ). Через год в 4-й группе не имели признаков РТДС 44,5% пациентов, а через 5 лет – 66,7%. Данные различия были достоверны как через год ( $p=0,041$ ), так и через 5 лет ( $p=0,045$ ; рис. 5). Через 1 год и 5 лет средняя выраженность депрессии (по MADRS) и тревоги (по HAM-A) значимо снизились (см. табл. 2). Несмотря на существенный регресс частоты РТДС в данной группе, частота КН через год не изменилась (66,7%), а через 5 лет – статистически не значимо ( $p=0,54$ ) снизилась до 57,1%.

Индекс DAS28 значимо ( $p<0,05$ ) уменьшился в 4-й, 3-й и 2-й группах (через 1 год и 5 лет). В 1-й группе снижение данного показателя было статистически не значимым. Учитывая положительную динамику индекса активности РА, в большинстве групп было выполнено сравнение разностей средних значений этого показателя между группами исходно, через 1 год и через 5 лет. Статистически значимо более выраженное снижение активности по DAS28 было выявлено в 4-й, 3-й и 2-й группах по сравнению с 1-й. В 4-й группе уменьшение DAS28 было наиболее существенным (табл. 3).

Таким образом, добавление ПФТ в комплексную терапию РА значимо улучшает ее эффективность.

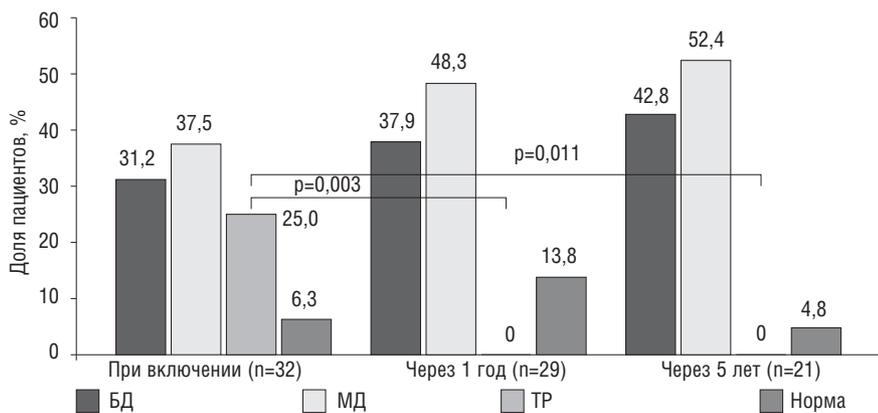


Рис. 4. Динамика ПР на фоне терапии БПВП+ГИБП (3-я группа)

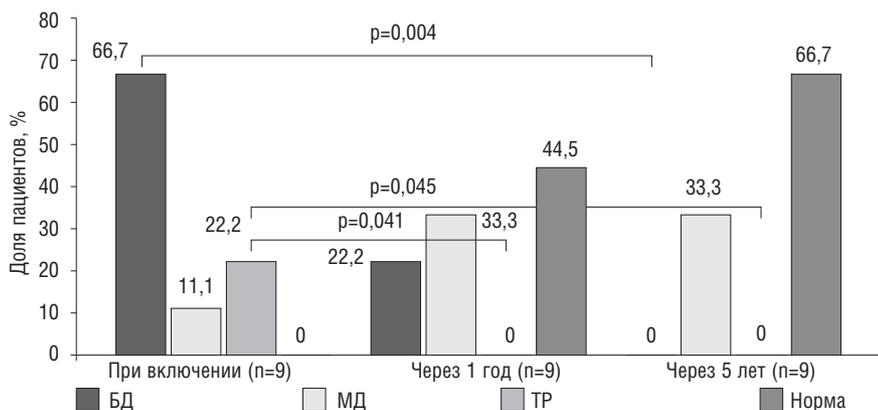


Рис. 5. Динамика ПР на фоне терапии БПВП+ГИБП+ПФТ (4-я группа)

### Обсуждение

РТДС и КН являются серьезной проблемой больных РА ввиду высокой частоты и негативного влияния на течение и прогноз заболевания [7, 38]. Частота РТДС варьирует в работах разных авторов от 15 до 89% [3, 7–10], что связано не только с особенностями выборки, но и с различными способами их диагностики. В большинстве исследований диагностика РТДС проводится с помощью опросников, которые, являясь достаточно субъективным инструментом оценки, как правило, занижают реальную частоту депрессивных и тревожных расстройств. Более объективным методом диагностики является полуструктурированное интервью, которое состоит из тематических блоков и содержит перечень обязательных аспектов, относительно которых должна быть получена информация. Полуструктурированное интервью занимает гораздо больше времени, но позволяет объективно диагностировать РТДС в соответствии с МКБ-10 [39]. Наша работа относится к тем немногим исследованиям, в которых диагностика РТДС проводилась с использованием и скрининговых опросников, и полуструктурированного интервью. По всей вероятности, более вы-

**Таблица 2** Динамика выраженности депрессии (MADRS) и тревоги (HAM-A) в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Группа				p
	1-я - БВП (n=39)	2-я - БВП+ПФТ (n=43)	3-я - БВП+ГИБП (n=32)	4-я - БВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	
<b>MADRS:</b>					
исходно	19,9±0,7	21,2±1,3	19,2±1,3	24,3±2,6	
через 1 год	20,7±1,1	15,0±1,6*	20,8±1,2	15,1±2,9*	p <sub>1-2</sub> <0,001
через 5 лет	19,8±1,4	7,4±1,3*	20,8±1,2	11,1±2,4*	p <sub>1-4</sub> <0,001
Δ <sub>5-1</sub> MADRS	-0,7±1,0	-11,1±1,9	0,6±1,3	-12,6±2,8	p <sub>2-3</sub> <0,001
					p <sub>3-4</sub> <0,001
<b>HAM-A:</b>					
исходно	20,0±0,5	22,9±1,2	20,1±0,6	23,0±0,8	
через 1 год	17,2±0,7*	13,4±1,1*	16,4±0,8*	13,4±1,8*	p <sub>1-2</sub> =0,001
через 5 лет	17,6±0,9*	10,0±0,9*	14,6±1,0*	11,5±1,6*	p <sub>1-4</sub> =0,035
Δ <sub>5-1</sub> HAM-A	-4,8±1,2	-11,5±1,6	-6,0±1,4	-10,3±2,0	p <sub>2-3</sub> =0,014

*Примечание.* \* – p<0,05 по сравнению с исходным значением шкалы.

сокая частота РТДС (96,1%) в нашей работе может быть обусловлена именно способом диагностики; кроме того, это число включает в себя все варианты ПР – БД и МД, ТР.

Несмотря на значимость РТДС и КН при РА, работ, посвященных терапии ПР при РА, крайне мало. Тем более практически отсутствуют работы, направленные на оценку динамики ПР и динамики активности РА на фоне стандартной противовоспалительной терапии и ПФТ. В нашем исследовании впервые в России предпринята попытка оценить динамику ПР и основных показателей активности РА на фоне различных схем терапии, в том числе изучалось влияние индивидуально подобранной ПФТ на эти показатели.

В недавнем метаанализе К.М. Fiest и соавт. [40] были суммированы данные из 8 существующих к настоящему времени исследований, в которых оценивалась динамика ПР у больных РА на фоне ПФТ. Наши данные полностью согласуются с результатами этой крупной работы и в чем-то дополняют их. Так, и наше исследование, и метаанализ К.М. Fiest демонстрируют существенный регресс депрессивных расстройств на фоне назначения ПФТ одновременно с отсутствием уменьшения выраженности симптомов депрессии без назначения ПФТ. Кроме того, на момент окончания нашего исследования в 1-й и 3-й группах, где больные не получали ПФТ, отмечен некоторый рост частоты депрессивных расстройств. В работе К.М. Fiest и соавт. сообщается о том, что к настоящему времени нет исследований надлежащего каче-

ства, оценивающих влияние ПФТ непосредственно на расстройства тревожного спектра, и наши результаты впервые позволили оценить динамику ТР на фоне ПФТ. Результаты нашей работы показывают, что ТР, так же как и депрессивные, хорошо поддаются лечению антидепрессантами и анксиолитиками и полностью регрессируют к концу первого года лечения.

При более детальном рассмотрении профилей больных в 1-й и 3-й группах, не получавших ПФТ, оказалось, что в обеих группах у некоторых пациентов с расстройством адаптации происходит регресс тревожной симптоматики на фоне стандартной терапии РА БВП. В то же время у части пациентов отмечается конверсия расстройства адаптации в депрессивное расстройство. При этом у больных с депрессивными расстройствами их выраженность либо оставалась на прежнем уровне, либо усиливалась. Это позволяет сделать вывод о том, что расстройство адаптации – та промежуточная точка, после которой обратное развитие психиатрической патологии без ПФТ уже невозможно.

Интерес также представляет тот факт, что в 1-й и 3-й группах, где ПФТ не назначалась, не проводилась активная иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия, в том числе ГИБП, выраженность депрессии по MADRS не изменилась, а частота депрессивных расстройств статистически не значимо, но увеличилась. Это наблюдение не соответствует данным литературы, в которых продемонстрировано небольшое, но значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии у больных, по-

**Таблица 3** Изменения средних значений индекса DAS28 в зависимости от терапии за 1 год и 5 лет наблюдения

Показатель	Через 1 год				Через 5 лет			
	группа				группа			
	1-я - БВП (n=31)	2-я - БВП+ПФТ (n=43)	3-я - БВП+ГИБП (n=29)	4-я - БВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	1-я - БВП (n=24)	2-я - БВП+ПФТ (n=29)	3-я - БВП+ГИБП (n=21)	4-я - БВП+ГИБП+ПФТ (n=9)
ΔDAS28	-0,9±0,4	-1,7±0,4	-1,1±0,4	-2,1±0,9	-0,5±0,3	-1,7±0,3	-1,9±0,4	-3,4±0,7

*Примечание.* Через 1 год различия были недостоверны. Различия через 5 лет: p<sub>1-2</sub>=0,008; p<sub>1-3</sub>=0,006; p<sub>1-4</sub><0,001; p<sub>2-4</sub>=0,021.

лучающих ГИБП. Так, в метаанализ R. Abbott и соавт. [23] вошло 7, а в метаанализ N. Kappelmann и соавт. [25] – 20 работ, в которых изучалось, в частности, влияние ингибиторов ФНО $\alpha$  на симптомы тревоги и депрессии. Как отмечают авторы, только в одной из работ для оценки выраженности симптомов ПР использовался опросник Гамильтона, заполняемый врачом, в сочетании со шкалой депрессии Бека (BDI), в остальных – только опросники для самостоятельного заполнения больным: HADS, BDI, ZDS (шкала Цунга для самооценки депрессии), CES-D (шкала депрессии центра эпидемиологических исследований США) и PGWB (индекс общего психологического благополучия). При этом распространенность симптомов депрессии на момент включения в исследование в обоих метаанализах варьировала в значительных пределах (от 16 до 47% в первом исследовании, без указания конкретных цифр во втором исследовании).

Частично расхождение между результатами нашего и вышеупомянутых исследований может объясняться как применением разных методов диагностики ПР, так и разной длительностью наблюдения больных (в первой работе длительность наблюдения варьировала от 12 до 52 нед, во второй – от 4 до 54 нед, а в нашей работе она составила 5 лет). Что касается методов диагностики ПР, то принципиальное отличие нашей работы в том, что мы оценивали динамику не только выраженности депрессии и тревоги, которые сами по себе еще не являются диагнозом РТДС, но и динамику частоты конкретных нозологических форм РТДС, диагностированных в соответствии с МКБ-10.

Еще одним немаловажным наблюдением является тот факт, что в группах, где пациенты получали ПФТ, улучшилась приверженность терапии РА. В частности, не было самостоятельных, без согласования с врачом, отмен противоревматических препаратов, на динамическое обследование через год пришли 100% пациентов, через 5 лет – 67,4% во 2-й группе и 100% – в 4-й группе, в отличие от 1-й и 3-й групп, где через год были обследованы 79,5 и 91%, а через 5 лет – 61,5 и 66% пациентов соответственно. Данный феномен, а именно – низкая комплаентность больных с депрессией, является в определенной степени универсальным и наблюдается при многих хронических соматических заболеваниях и в отношении различных методов лечения, в том числе терапии ГИБП [41–44]. Определенную роль в снижении приверженности больных лечению могут играть КН, в частности, нарушения памяти и внимания [45]. Между тем сама по себе проблема оценки комплаентности больных и влияния на нее ПФТ представляет большой интерес, однако ввиду своей сложности и многогранности она не может быть рассмотрена в рамках данной работы [46].

Насколько нам известно, динамика КН у больных РА на фоне ПФТ в литературе ранее освещена не была. При этом данные о влиянии ПФТ РТДС на выраженность КН в литературе весьма противоречивы и варьируют от снижения выраженности КН до отсутствия какого-либо эффекта и даже повышения выраженности КН на фоне приема отдельных антидепрессантов [47–49]. В то же время G. Raftery и соавт. [4] на фоне 12-недельной терапии пациентов с РА ингибитором ФНО $\alpha$  адалимумабом наблюдали значимое улучшение когнитивных функций. В нашем исследовании ни в одной из групп статистически значимых различий в динамике КН получено не бы-

ло, однако во 2-й и 4-й группах, где проводилась ПФТ, доля больных с КН имеет тенденцию к уменьшению, а в группах без ПФТ – наоборот, процент больных с КН со временем несколько возрастает. Эти данные позволяют предположить, что назначение ПФТ за счет уменьшения выраженности тревожно-депрессивных симптомов благоприятно сказывается и на состоянии когнитивных функций, однако с увеличением длительности РТДС и КН возможность их обратного развития на фоне ПФТ снижается, и даже назначение нейролептиков и когнитивные тренинги не позволяют достичь значимых положительных результатов.

Частота шизотипического расстройства среди больных РА, согласно нашим данным, составила 10,2%. Нам не удалось найти исследований других авторов, посвященных ее изучению при РА. Между тем существуют данные о распространенности шизофрении при РА, она составляет порядка 0,2–0,9% [50–52]. И хотя грань между шизотипическим расстройством и шизофренией весьма тонка и является скорее условной, сравнение распространенности этих нозологий представляется некорректным.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшие размеры групп (особенно 4-й группы), вследствие чего статистическими методами удается обнаружить лишь значительные, очевидные различия. Во-вторых, определенные ограничения накладывает отсутствие промежуточных контрольных точек между 1-м и 5-м годами наблюдения, поскольку к 5-му году большинство больных уже завершили курс лечения ГИБП и ПФТ.

У нашего исследования есть также и ряд сильных сторон. В первую очередь, это наличие четырех групп испытуемых, получающих разные виды лечения и отобранных из единой когорты больных. Значительным преимуществом также является комплексный подход к диагностике ПР с применением полуструктурированного интервью и специфических диагностических тестов, а также длительный период наблюдения.

### Заключение

Результаты данного исследования позволяют заключить, что депрессивные расстройства и КН при РА могут регрессировать только на фоне ПФТ. Тревожные расстройства адаптации, характеризующиеся небольшой выраженностью и длительностью тревожной симптоматики, – единственная форма РТДС, которая успешно излечивается на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии РА без ПФТ. В отсутствие ПФТ РТДС и КН неуклонно прогрессируют, несмотря на адекватную терапию РА.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 720 p.].
- Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;9(1):39-43. [Nikitina NM, Afanasyev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):39-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-39-41
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Raftery G, He J, Pearce R, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R263. doi: 10.1186/ar4108
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Герасимов АН и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2013;(3):54-61 [Lisitsyna TA, Vel'tishhev DJ, Gerasimov AN, et al. Factors affecting the perception of pain in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaja Medicina*. 2013;(3):54-61 (In Russ.)].
- Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(6):617-23. doi: 10.2217/IJR.11.6
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
- Gafvels C, Hägerström M, Rane K, et al. Depression and anxiety after 2 years of follow-up in patients diagnosed with diabetes or rheumatoid arthritis. *Health Psychol Open*. 2016;3(2):2055102916678107. doi: 10.1177/2055102916678107
- VanDyke MM, Parker JC, Smarr KL, et al. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:408-12. doi: 10.1002/art.20474
- 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. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
- Фофанова ЮС, Лисицына ТА, Зельтун АЕ и др. Депрессивные расстройства у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):49-55 [Fofanova YS, Lisitsyna TA, Zeltyn AE, et al. Depressive disturbances in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):49-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1150
- Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004 Jun;26(5):339-43.
- Bartolini M, Candela M, Brugnani M, et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;14:491-7.
- Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:184. doi: 10.1186/s12891-016-1038-3
- Shin SY, Julian L, Katz P. The relationship between cognitive function and physical function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:236-43. doi: 10.3899/jrheum.120871
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Зельтун АЕ, Фофанова ЮС, Лисицына ТА и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;(2):69-75 [Zeltyn' AE, Fofanova JS, Lisitsyna TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Social'naja i Klinicheskaja Psihiatrija*. 2009;(2):69-75 (in Russ.)].
- Mattey DL, Dawes PT, Hassell AB, et al. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2021-4. doi: 10.3899/jrheum.100050
- Абрамкин АА. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):339-45. [Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):339-45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-339-345
- Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science*. 2010;330(6011):1621-31. doi: 10.1126/science.330.6011.162
- Strain JJ, Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21<sup>st</sup> Century. *Psychosomatics*. 2008;49:2. doi: 10.1176/appi.psy.49.2.93
- Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55:29-34. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.021
- Abbott R, Whear R, Nikolaou V, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and metaanalysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):175-84. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
- Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, et al. The involvement of TNF- $\alpha$  in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: An opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):558-76. doi: 10.2174/1570159X13666150630171433
- Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*. 2016 Oct 18. doi: 10.1038/mp.2016.167. [Epub ahead of print].
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-65 [Amirdzhanova VN, Kojlubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the Russian version of HAQ. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-65 (In Russ.)].
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Montgomery SA, Asberg MA. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382

31. Лурья АР. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962 [Luriya AP. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man]. Moscow; 1962].
32. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев; 1988 [Khersonskiy BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevaniy* [Method of pictograms in psychodiagnosis of mental illnesses]. Kiev; 1988].
33. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клиническая медицина. 2014;(1):12-21 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DJ, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic associations between immuno-inflammatory rheumatic diseases and psychic disorders. *Klinicheskaya Meditsina* 2014;(1):12-21 (In Russ.)].
34. Зейгарник БВ. Патология мышления. Москва; 1962 [Zeygarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of thinking]. Moscow; 1962].
35. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. Москва; 1995. С. 127-30 [Prostye analogii. *Al'manakh psikhologicheskikh testov* [Simple analogies. Almanac of psychological tests]. Moscow; 1995. P. 127-30].
36. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва; 2004 [Rubinshteyn SYa. *Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic]. Moscow; 2004].
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
38. Matcham F, Norton S, Scott DL, et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):268-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
39. Harris LR, Brown GTL. Mixing interview and questionnaire methods: Practical problems in aligning data. *Pract Assess Res Evaluat*. 2010;15(1).
40. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein ChN, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol: Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Feb 2017. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489 [Epub ahead of print].
41. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2012 Sep;90 Suppl:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338
42. Matthey DL, Dawes PT, Hassell AB, et al. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2021-4. doi: 10.3899/jrheum.100050
43. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7. doi: 10.1001/archinte.160.14.2101
44. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers Pharm*. 2013;4:91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091
45. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44:1468-77. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010
46. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
47. Keefe RSE, McClintock SM, Roth RM, et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014 Aug;75(8):864-76. doi: 10.4088/JCP.13r08609
48. Shilyansky C, Williams LM, Gyurak A, et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomized longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):425-35. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00012-2
49. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81-132. doi: 10.1037/a0028727
50. Lauerma H, Lehtinen V, Joukamaa M, et al. Schizophrenia among patients treated for rheumatoid arthritis and appendicitis. *Schizophr Res*. 1998;29(3):255-61. doi: 10.1016/S0920-9964(97)00098-4
51. Chen S-J, Chao Y-L, Chen Ch-Yu, et al. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Brit J Psych*. 2012;200(5):374-80. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098
52. Chemerinski E, Triebwasser J, Roussos P, Siever LJ. Schizotypal personality disorder. *J Personal Disord*. 2013;27(5):652-79. doi: 10.1521/pedi\_2012\_26\_053