

# Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания

А.Б. Борисова<sup>1,2</sup>, Т.А. Лисицына<sup>2</sup>, Д.Ю. Вельтищев<sup>1,3</sup>, Т.М. Решетняк<sup>2</sup>, О.Ф. Серавина<sup>1</sup>, О.Б. Ковалевская<sup>1</sup>, Ф.А. Чельдиева<sup>2</sup>, А.А. Абрамкин<sup>2</sup>, А.Е. Зелтынь<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology 107076, Russian Federation, Moscow, Poteshnaya str., 3, korpus 10

**Цель исследования** – определить ассоциации между особенностями психических расстройств (ПР) и клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома (АФС).

**Материал и методы.** Включены 107 пациентов (34 (31,8%) мужчины и 73 (68,2%) женщины) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $40,6 \pm 10,4$  года); у 54 (50,5%) из них был первичный АФС (ПАФС), соответствующий международным критериям 2006 г. и у 53 (49,5%) установлен достоверный, согласно критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г., диагноз системной красной волчанки (СКВ) и выявлен вторичный АФС. Риск тромбоза при АФС оценивали по общему индексу АФС – GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score). Диагностика ПР осуществлялась психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и классификацией Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition).

**Результаты.** ПР выявлены у подавляющего большинства больных АФС ( $n=98$  – 91,6%), преимущественно это расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС;  $n=90$  – 84,1%). Депрессивные расстройства не ассоциируются с высоким риском тромбозов по индексу GAPSS, но более тяжелые варианты депрессии характерны для больных с высокой концентрацией антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta_2$ ГП1) и низким или умеренным уровнем антител к кардиолипину (аКЛ). Тревожные расстройства диагностированы лишь у пациентов с высоким риском тромбозов по GAPSS, высоким содержанием аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ ГП1. Шизотипическое расстройство выявлено лишь у пациентов с высоким риском тромбозов, позитивных по антителам к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт) безотносительно к классу, а также чаще у больных с высоким уровнем IgG анти- $\beta_2$ ГП1. Эпилепсия наблюдалась только у больных, позитивных по аФс/Пт безотносительно к классу.

Когнитивные нарушения (КН), преимущественно легкие и умеренные, обнаружены у большинства больных АФС ( $n=102$  – 95,3%). Деменция выявлена лишь у 7 (6,5%) пациентов, которые перенесли острое (ОНМК) или преходящее (ПНМК) нарушение мозгового кровообращения. При сравнении с общей популяцией деменция развивалась в более раннем возрасте (до 65 лет). Для больных с высоким риском тромбозов более характерны умеренные КН. Наличие и выраженность КН не связаны с длительностью АФС, но ассоциируются с позитивностью по аФс/Пт класса IgG, перенесенными ОНМК или ПНМК и продолжительностью коморбидных РТДС.

**Выводы.** Выявлена высокая частота ПР у больных АФС. Обнаружены ассоциации ПР с клинико-иммунологическими проявлениями АФС. КН у больных АФС гетерогенны и обусловлены как клинико-иммунологическими проявлениями АФС, так и ПР. Выявление КН и определение их особенностей должно подтверждаться клинико-психопатологическим и патопсихологическим методами с целью их персонализированной коррекции в рамках партнерской модели помощи.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, активность, GAPSS, психические расстройства, депрессия, когнитивные нарушения

**Для цитирования:** Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Чельдиева ФА, Абрамкин АА, Зелтынь АЕ, Насонов ЕЛ. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):176–185.

## MENTAL DISORDERS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME PATIENTS: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE

Anastasia B. Borisova<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Lisitsyna<sup>2</sup>, Dmitry Yu. Veltishchev<sup>1,3</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>2</sup>, Olga F. Seravina<sup>1</sup>, Oksana B. Kovalevskaya<sup>1</sup>, Fariza A. Cheldieva<sup>2</sup>, Anton A. Abramkin<sup>2</sup>, Artur E. Zeltyn<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>2,4</sup>

**The aim** of this work is to clarify the association between the clinical and psychopathological features of mental disorders (MD) and the clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome (APS).

**Material and methods.** The study included 107 patients (34 (31.8%) men and 73 (68.2%) women) aged 18 to 69 years ( $40.6 \pm 10.4$  years ( $M \pm SD$ )), 54 (50.5%) – with primary APS (PAPS), established according to the international criteria of 2006 and 53 (49.5%) patients – with reliable diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), according to the European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2019 criteria, with a secondary APS. Risk of thrombosis in APS was assessed by the GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score). MD were diagnosed by a psychiatrist in accordance with 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5).

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1  
<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Борисова Анастасия Борисовна, [desolatorius@yandex.ru](mailto:desolatorius@yandex.ru)  
**Contacts:** Anastasia Borisova, [desolatorius@yandex.ru](mailto:desolatorius@yandex.ru)

**Поступила** 13.07.2023  
**Принята** 04.03.2024

**Results.** Mental disorders are detected in the vast majority of patients with APS (98 (91.6%)), predominantly in anxiety-depressive spectrum disorders (ADSD; 90 (84.1%)). Depressive disorders are not associated with a high risk of thrombosis according to the GAPSS, but more severe variants of depression are more common in patients with high anti- $\beta_2$ -glycoprotein I (anti- $\beta_2$ GPI) and low/moderate anti cardiolipin (aCL) antibodies. Anxiety disorders were diagnosed only in patients with a high risk of thrombosis according to GAPSS, high aCL and IgG anti- $\beta_2$ GPI. Schizotypal disorder was identified only in patients with a high risk of thrombosis and positive anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies (aPS/PT) regardless of class, and also more often in patients with high IgG anti- $\beta_2$ GPI. Epilepsy was observed only in patients with positive aPS/PT, regardless of class.

Cognitive impairment (CI), mostly mild and moderate, was found in the vast majority of patients with APS (102 (95.3%)). Dementia was detected in 7 (6.5%) patients, and only in those who had acute or transient cerebrovascular accident. When compared with the general population, dementia developed at an earlier age (up to 65 years). For patients with a high risk of thrombosis, moderate CI is more typical. CI and their severity are not associated with the duration of APS, but are associated with positivity for IgG aPS/PT, acute or transient cerebrovascular accident and the duration of comorbid ADSD.

**Conclusion.** A high frequency of MD in patients with APS revealed. Associations of MD with clinical and immunological manifestations of APS were determined. CI in patients with APS is heterogeneous and are associated with both clinical and immunological manifestations of APS and MD. Identification of CI and determination of their characteristics should be confirmed by clinical, psychopathological and pathopsychological methods in order to personalize their correction within the partnership model of care.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, activity, GAPSS, mental disorders, depression, cognitive impairment

**For citation:** Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Cheldieva FA, Abramkin AA, Zeltyn AE, Nasonov EL. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):176–185 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-176-185

### Актуальность

Психические расстройства (ПР) часто встречаются у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), однако их распространенность, структура и механизмы возникновения изучены недостаточно. Проведенное ранее исследование выявило высокую частоту расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС; до 97,1%) [1] и стрессовых факторов среди больных АФС, а также связь стрессовых факторов, особенно пережитых в детстве, с провокацией дебюта РТДС [2]. Когнитивные нарушения (КН) в свою очередь чаще ассоциируются с перенесенными пациентами с АФС острыми (ОНМК) или преходящими (ПНМК) нарушениями мозгового кровообращения и в настоящее время являются одним из компонентов индекса повреждения при АФС – DIAPS (Damage Index for Antiphospholipid Syndrome) [3, 4]. Определение тех КН, которые учитываются при подсчете DIAPS, достаточно субъективно и нечетко; отдельный счет имеют КН в целом и КН в структуре мультиинфарктной деменции, и не учитывается то, что КН часто сопутствуют РТДС, в связи с чем могут быть обратимы [5, 6]. Под КН, согласно глоссарию DIAPS, понимают «дефицит памяти, трудности с расчетами, плохую концентрацию внимания, трудности в разговорной или письменной речи, снижение уровня работоспособности, документированные при клиническом обследовании или формальном нейрокогнитивном тестировании» [4]. Все это требует более детальной характеристики КН, выявляемых у больных АФС, необходимой не только для понимания их связи с активностью АФС,

индексом повреждения или сопутствующими РТДС, но и для их дальнейшей адекватной коррекции.

**Цель** настоящего исследования – определить ассоциации между особенностями психических расстройств и клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома.

### Материал и методы

Исследование одобрено локальными этическими комитетами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 02.07.2020) и ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России и проведено в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (№ государственной регистрации 1021062512064-0 РК 122040400027-8) в рамках межинститутского сотрудничества, а также согласно теме государственного задания ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России «Разработка стационарных и динамических прогностических маркеров расстройств аффективного спектра и шизоаффективного расстройства на основе клинико-патогенетических, нейробиологических и психопатологических исследований» (2021–2023 гг.; регистрационный номер 121041300179-3). Все пациенты при включении подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Включены 107 пациентов (34 (31,8%) мужчины и 73 (68,2%) женщины) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст 40,6±10,4 года); у 54 (50,5%) из них был первичный АФС (ПАФС), соответствующий международным критериям 2006 г. [7], и у 53 (49,5%) установлен достоверный, согласно критериям

**Таблица 1.** Границы степеней позитивности при оценке результатов определения антител к кардиолипину и к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 с помощью иммуноферментного анализа

Степени позитивности результата	аКЛ		анти- $\beta_2$ -ГП1 (Ед/мл)	
	IgG аКЛ (GPL)	IgM аКЛ (MPL)	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	IgM анти- $\beta_2$ -ГП1
Высокопозитивный	65,0	45,0	60,0	60,0
Средне-позитивный	35,0 и <65,0	35,0 и <45,0	30,0 и <60,0	30,0 и <60,0
Низкопозитивный	25,0 и <35,0	24,7 и <35,0	15,3 и <30,0	17,0 и <30,0
Негативный	25,0	24,7	15,3	17,0

**Примечание:** аКЛ – антитела к кардиолипину; анти- $\beta_2$ -ГП1 – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1; GPL – фосфолипидсвязывающая активность иммуноглобулин G-антител к кардиолипину (IgG phospholipid binding units); MPL – фосфолипидсвязывающая активность иммуноглобулин M-антител к кардиолипину (IgM phospholipid binding units)

Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г., диагноз системной красной волчанки (СКВ) и выявлен вторичный АФС [8]. Медиана длительности АФС составила 138 [90,0; 198,0] мес. (около 11,5 лет) у больных ПАФС и 132,0 [60,0; 216,0] мес. (около 11 лет) – у больных СКВ с АФС. Риск тромбоза оценивали по общему индексу АФС – GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [9–11]. В данной выборке мы рассчитывали GAPSS без учета волчаночного антикоагулянта (ВА), так как большинство пациентов получали антикоагулянты, и лишь у 6 больных он мог быть определен. Поэтому риск тромбоза считали высоким при GAPSS  $\geq 6$  баллов (а не  $\geq 10$  баллов, как в полной версии GAPSS), низким – при GAPSS  $< 6$  баллов (а не  $< 10$  баллов, как в полной версии GAPSS) [10, 11].

Определение IgG и IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG и IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1) проводилось всем пациентам методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител Orgentec Diagnostika GmbH (Германия) (границы степеней позитивности указаны в таблице 1). Определение IgG и IgM антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт) проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA SerinProthrombin-GM (Германия); позитивными считались значения  $> 18$  Ед/мл ( $n=67$ ).

Диагностика ПР осуществлялась психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [12] в ходе полуструктурированного интервью. Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование с изучением предрасполагающих личностных факторов, особенностей психопатологической и патопсихологической структуры расстройств и их динамики. Использовалась скрининговая шкала – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [13], которую заполнили 99 пациентов, и диагностические шкалы, заполнявшиеся врачом (шкала депрессии Монтгомери – Асберг (MADRS, Montgomery – Asberg Depression Rating Scale) [14], шкала тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [15]), проективные психологические методики [16, 17]. Для оценки когнитивных

функций использованы методики оценки памяти (запоминание 10 слов), «5-й лишний» [17], «классификация» [18], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МШКФ), согласно которой счет  $< 26$  баллов является признаком КН [19]. Диагностика КН включала определение искажения логического мышления, снижения процесса обобщения, нарушений памяти и внимания, затруднений в расчетах, органического графического симптомокомплекса.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, а также в виде медианы с интерквартильным размахом –  $Me$  [25-й; 75-й процентиля]. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент включения в исследование ПР выявлены у подавляющего большинства пациентов ( $n=98$  – 91,6%) с преобладанием РТДС ( $n=90$  – 84,1%).

Наиболее частыми РТДС, согласно МКБ-10, являются хронические варианты расстройств настроения различной степени выраженности – дистимия ( $n=35$  – 32,7%) и рекуррентное депрессивное расстройство ( $n=31$  – 28,9%). Биполярное аффективное расстройство (БАР) при вторичном АФС выявлялось несколько чаще (у 6 (11,3%) и 1 (1,8%) пациента соответственно;  $p=0,05$ ), а генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – реже (у 2 (3,7%) и 8 (14,8%) больных соответственно;  $p=0,049$ ), чем при ПАФС. Не было выявлено различий по частоте других ПР при ПАФС и вторичном АФС (табл. 2).

Для определения зависимости выраженности депрессии от клинических особенностей АФС и его динамики выраженные и умеренные депрессивные эпизоды в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, БАР, а также дистимии («двойная депрессия») были объединены в большое депрессивное расстройство; депрессивные эпизоды легкой степени и дистимия (легкая хроническая депрессия) – в малое депрессивное расстройство (в соответствии с классификацией Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition) [20]), а ГТР и расстройство адаптации с тревожным синдромом – в тревожное расстройство. Большинство пациентов с АФС ( $n=73$  – 68,2%)

Таблица 2. Частота психических расстройств по МКБ-10 у больных антифосфолипидным синдромом (n=107)

Диагноз	Вторичный АФС (n=53)		ПАФС (n=54)		p	Всего (n=107)	
	n	%	n	%		n	%
РТДС текущие							
• дистимия	19	35,8	16	29,6	н/з	35	32,7
• рекуррентное депрессивное расстройство	15	28,3	16	29,6	н/з	31	28,9
• единичный депрессивный эпизод	2	3,77	2	3,70	н/з	4	3,74
• биполярное аффективное расстройство	6	11,3	1	1,85	н/з	7	6,54
• генерализованное тревожное расстройство	2	3,77	8	14,8	0,049	10	9,35
• расстройство адаптации с тревожным синдромом	1	1,89	2	3,70	н/з	3	2,80
Всего текущих РТДС	45	84,9	45	83,3	н/з	90	84,1
РТДС в анамнезе	47	88,7	47	87,0	н/з	94	87,9
Шизотипическое расстройство	6	11,3	6	11,1	н/з	12	11,2
Деменция	3	5,66	4	7,41	н/з	7	6,5
Умственная отсталость	1	1,89	1	1,85	н/з	2	1,87
Органическое расстройство личности	1	1,89	0	0	н/з	1	0,93
Органическое эмоционально-лабильное расстройство	1	1,89	0	0	н/з	1	0,93
Эпилепсия (вторичная)	8	15,1	7	12,9	н/з	15	14,0

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; н/з – различия между группами статистически не значимы

имели депрессивное расстройство; тревожное расстройство выявлено только у 13 (12,1%) больных. У 4 (3,7%) пациентов выявлялись смешанные и маниакальные эпизоды.

**Ассоциация особенностей психических расстройств с клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома**

У 67 больных были определены аФс/Пт, что позволило оценить у них риск тромбозов по GAPSS: у 13 (19,4%) выявлен низкий риск, у 54 (80,6%) – высокий. Сравнение больных АФС с высоким и низким риском не выявило различий по частоте, тяжести и структуре депрессивных расстройств, однако тревожные расстройства выявлялись лишь у больных с высоким риском тромбозов.

Все больные с шизотипическим расстройством имели высокий риск по GAPSS. Деменция выявлялась лишь у 7 (13,2%) больных, перенесших ОНМК или ПНМК, и не встречалась при отсутствии таких нарушений (n=53; p=0,006). Частота вторичной эпилепсии в этих группах была сопоставима (10 (18,9%) и 5 (9,2%) соответственно; p=0,12). Ассоциаций между перенесенным ОНМК/ПНМК и другими ПР выявлено не было.

Статистически значимых различий по частоте депрессивных расстройств у больных АФС в зависимости от позитивности по аКЛ и их класса не выявлено, однако стоит отметить, что при сравнении пациентов с негативным, низким/умеренным и высоким уровнем аКЛ (определялись по максимальной концентрации IgM и IgG аКЛ; табл. 3) отмечено статистически не значимое

Таблица 3. Иммунологическая характеристика больных антифосфолипидным синдромом

Тип антител	Уровень антител	n	%	Класс антител	Уровень антител	n	%	
аФс/Пт	позитивный	55	82,1	IgM	позитивный	31	46,3	
					негативный	36	53,7	
	негативный	12	17,9		IgG	позитивный	49	73,1
						негативный	18	26,9
анти-β <sub>2</sub> ГП1	высокий	55	51,4	IgM		высокий	13	12,1
						низкий/умеренный	11	10,3
	низкий/умеренный	16	14,9		IgG	негативный	83	77,6
						высокий	49	45,8
негативный	36	33,6	IgG	низкий/умеренный		20	18,7	
				негативный		38	35,5	
аКЛ	высокий	59		55,1	IgM	высокий	16	14,9
						низкий/умеренный	12	11,2
	низкий/умеренный	16	14,9	IgG		негативный	78	72,9
						высокий	54	50,5
негативный	32	29,9	IgG		низкий/умеренный	17	15,9	
					негативный	36	33,6	

Примечание: аФс/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; анти-β<sub>2</sub>-ГП1 – антитела к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1; аКЛ – антитела к кардиолипину

повышение частоты большого депрессивного расстройства у больных с низким/умеренным и с высоким уровнем аКЛ по сравнению с негативными по аКЛ пациентами (6 (37,5%) и 6 (18,8%), 6 (37,5%) и 11 (18,6%) соответственно;  $p=0,1$ ). Данная тенденция прослеживалась прежде всего для IgG аКЛ. При их низком/умеренном и высоком уровне большое депрессивное расстройство выявлялось несколько чаще, чем у негативных по аКЛ пациентов (7 (41,2%) и 6 (16,7%), 7 (41,2%) и 10 (18,5%) соответственно;  $p=0,06$ ). Тревожное расстройство при высоком уровне IgG аКЛ встречалось статистически значимо чаще, чем у пациентов, негативных по этим антителам (11 (20,4%) и 2 (5,56%) соответственно;  $p=0,04$ ), и при низком/умеренном уровне IgG аКЛ (11 (20,4%) и 0 (0%) соответственно;  $p=0,04$ ). Шизотипическое расстройство несколько чаще ( $p>0,05$ ) диагностировалось у пациентов с высоким (15,3%) и низким/умеренным (12,5%) уровнем аКЛ по сравнению с больными, у которых данные антитела не выявлялись (3,13%; рис. 1).

Не отмечено статистически значимой связи между частотой большой/малой депрессии и уровнем анти- $\beta_2$ ГП1, однако у больных с более высокой концентрацией анти- $\beta_2$ ГП1 статистически значимо чаще выявлялись более тяжелые варианты депрессии, согласно шкале MADRS. Легкая депрессия у больных, негативных по анти- $\beta_2$ ГП1, определялась чаще, чем у пациентов с их высоким уровнем (7 (19,4%) и 2 (3,6%) соответственно;  $p=0,02$ ); умеренная – при низком/умеренном уровне анти- $\beta_2$ ГП1 чаще, чем при высоком (4 (25,0%) и 2 (3,6%) соответственно;  $p=0,02$ ); выраженная – при высоком уровне анти- $\beta_2$ ГП1 чаще, чем у негативных по анти- $\beta_2$ ГП1 больных (20 (36,4%) и 3 (8,3%)

соответственно;  $p=0,002$ ). При низком/умеренном уровне IgG анти- $\beta_2$ ГП1 клинически значимая депрессия по HADS встречалась статистически значимо чаще, чем при их высоком уровне (14 (70,0%) и 9 (20,5%) соответственно;  $p=0,002$ ), и у негативных по этим антителам больных (14 (70,0%) и 9 (25,7%) соответственно;  $p=0,002$ ). Выявлена тенденция к большей частоте тревожных расстройств у больных с высоким уровнем анти- $\beta_2$ ГП1, причем у больных с высоким уровнем IgG анти- $\beta_2$ ГП1 тревожные расстройства встречались статистически значимо чаще, чем у негативных по этим антителам пациентов (10 (20,4%) и 2 (5,2%) соответственно;  $p=0,04$ ). Шизотипическое расстройство статистически значимо чаще выявлялось у больных с высоким уровнем анти- $\beta_2$ ГП1, чем у негативных по анти- $\beta_2$ ГП1 (9 (16,4%) и 1 (2,8%) соответственно;  $p=0,04$ ), причем это различие определялось антителами класса IgG (8 (16,3%) и 1 (2,6%) соответственно;  $p=0,04$ ; рис. 2)

Для позитивных по IgM аФс/Пт больных была более характерна легкая выраженность депрессии по MADRS (12 (38,7%) и 5 (13,9%) соответственно;  $p=0,02$ ). В то же время шизотипическое расстройство и эпилепсия выявлялись только у больных, позитивных по аФс/Пт (рис. 3).

Подавляющее большинство ( $n=6$  – 85,7%) пациентов с деменцией имели тройную позитивность по аФЛ в анамнезе: 7 (100%) были позитивны по ВА, 6 (85,7%) – по аКЛ и анти- $\beta_2$ ГП1; хотя на текущий момент позитивность по аКЛ и анти- $\beta_2$ ГП1 сохранялась у 4 (57,1%) из них. При наличии эпилепсии ВА в анамнезе (анализ был проведен у 13 из 15 больных) был обнаружен у 12 (92,3%), а аКЛ – у 14 (93,3%) из 15 больных по сравнению с 10 (66,7%) на текущий момент.

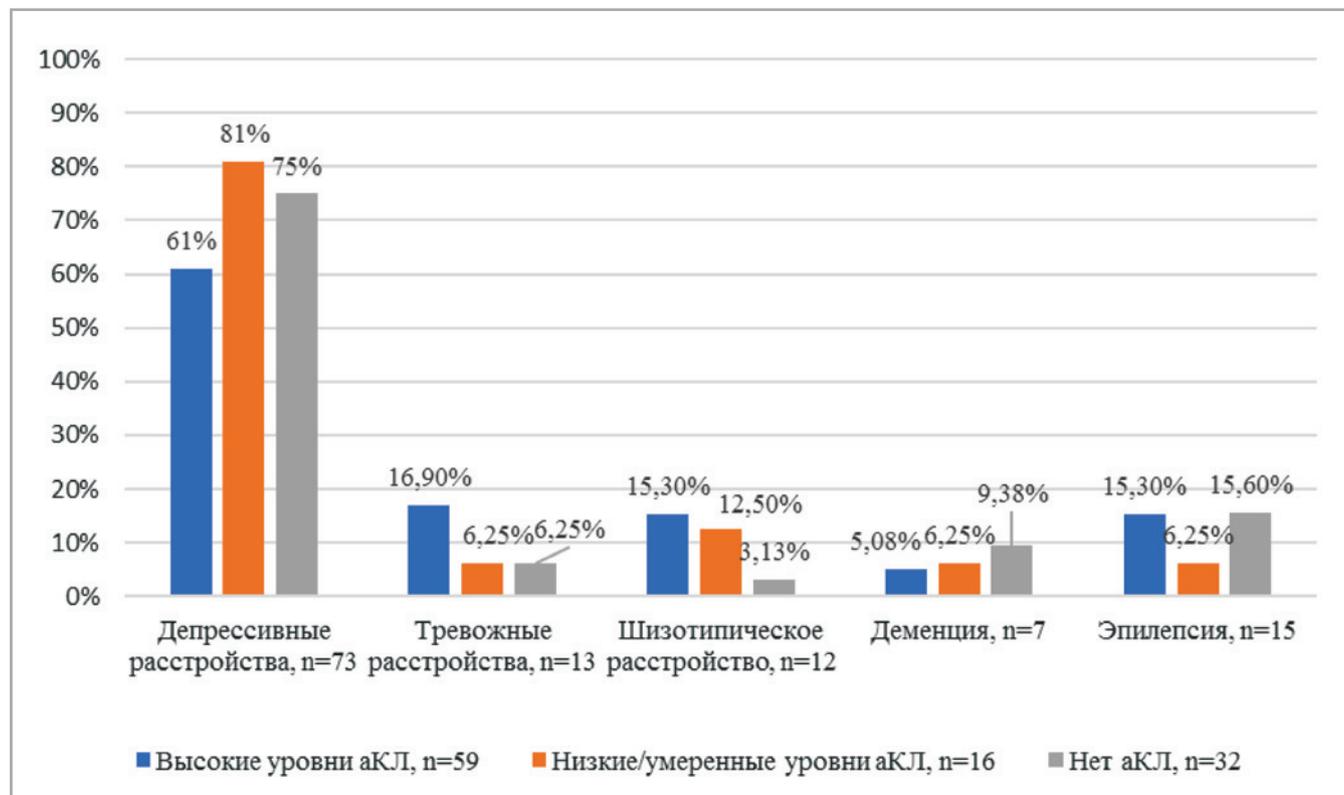


Рис. 1. Ассоциация психических расстройств (по классификации МКБ-10) с текущим уровнем IgM/IgG антител к кардиолипину (аКЛ): \* –  $p<0,05$

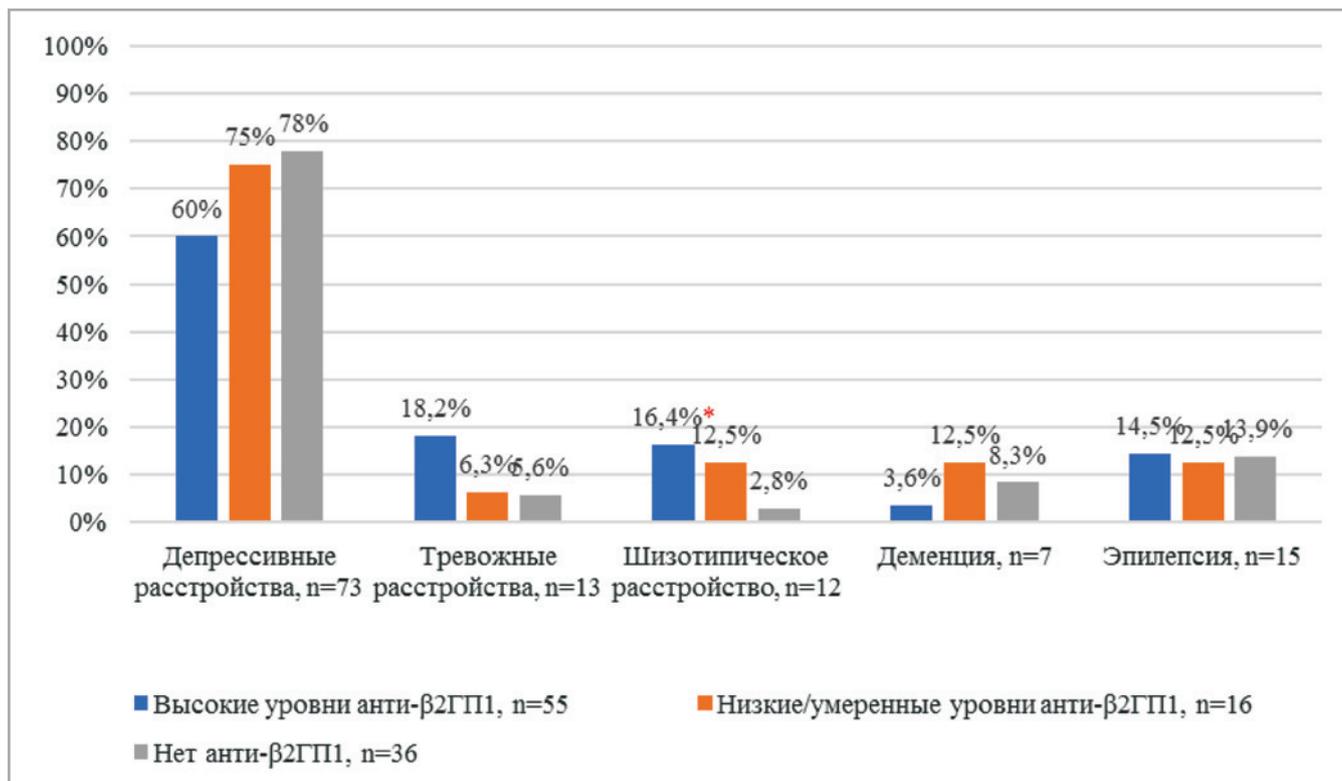


Рис. 2. Ассоциация психических расстройств (по классификации МКБ-10) с текущим уровнем IgM/IgG антител к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1 (анти-β<sub>2</sub>ГП1): \* – p<0,05



Рис. 3. Ассоциация психических расстройств (по классификации МКБ-10) с текущим уровнем IgM/IgG антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт)

### Ассоциация когнитивных нарушений с клинико-иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома

КН выявлены у большинства больных АФС ( $n=102$  – 95,3%), преимущественно легкие ( $n=48$  – 47,0%) и умеренные ( $n=38$  – 37,2%). В отличие от общей популяции, деменция выявлялась преимущественно у пациентов в возрасте до 65 лет: средний возраст составил  $52,8 \pm 7,9$  года (от 42 до 64 лет). У 48 из 97 (49,5%) больных, заполнивших МШКФ, результат оценки соответствовал КН (<26 баллов), а у 29 (29,9%) он был меньше 23 баллов, что свидетельствует о выраженных КН по органическому типу.

При высоком риске тромбозов по GAPSS статистически значимо чаще, чем при низком, выявлялись умеренные КН (21 (38,9%) и 0 (0%) соответственно;  $p=0,005$ ), а также прослеживалась тенденция к более частому выявлению снижения процесса обобщения (31 (57,4%) и 4 (33,3%) соответственно;  $p=0,12$ ); эти пациенты реже набирали пороговый счет по МШКФ (27 (56,3%) и 3 (27,3%) соответственно;  $p=0,08$ ), что в целом свидетельствует о нарушениях мышления по органическому типу. Ассоциации выраженных КН с высоким или низким текущим риском тромбозов по GAPSS выявлено не было.

При наличии в анамнезе ОНМК/ПНМК статистически значимо чаще, чем при их отсутствии, выявлялись выраженные КН (13 (24,5%) и 3 (5,5%) соответственно;  $p=0,006$ ), в частности – органический графический симптомокомплекс при оценке КН методом «пиктограммы» и с помощью МШКФ (39 (73,6%) и 26 (48,1%) соответственно;  $p=0,006$ ). Эти больные статистически значимо чаще имели пороговое значение счета по МШКФ (29 (59,2%) и 19 (39,6%) соответственно;  $p=0,04$ ) и чаще набирали менее 23 баллов (22 (44,9%) и 7 (14,6%) соответственно;  $p=0,001$ ).

Частота и выраженность КН не зависела от концентрации аКЛ. В то же время снижение процесса обобщения при низком/умеренном уровне IgM анти- $\beta_2$ ГП1 выявлялось чаще, чем у негативных по IgM анти- $\beta_2$ ГП1 пациентов (9 (81,8%) и 39 (46,9%) соответственно;  $p=0,03$ ). У больных, позитивных по аФс/Пт, отмечалась тенденция к более грубым КН и статистически значимо чаще выявлялись снижение процесса обобщения (33 (60,0%) и 2 (16,7%) соответственно;  $p=0,007$ ), нарушения памяти или внимания (53 (96,4%) и 8 (66,7%) соответственно;  $p=0,008$ ); они реже набирали пороговое значение баллов по МШКФ (29 (59,2%) и 1 (9,0%) соответственно;  $p=0,003$ ), чем негативные по аФс/Пт больные. Вышеописанные изменения ассоциировались с IgG аФс/Пт: больные, позитивные по IgG аФс/Пт, статистически значимо чаще, чем IgG аФс/Пт негативные пациенты, имели умеренные КН (20 (40,8%) и 1 (5,5%);  $p=0,004$ ), снижение процесса обобщения (31 (63,3%) и 4 (22,2%);  $p=0,003$ ), нарушения памяти или внимания (47 (95,9%) и 14 (77,8%);  $p=0,04$ ), набирали меньше порогового значения по МШКФ (27 (62,8%) и 3 (17,6%) соответственно;  $p=0,001$ ).

Различий по частоте и выраженности КН в зависимости от наличия СКВ выявлено не было.

Выраженность КН не ассоциировалась с продолжительностью АФС, но была статистически значимо больше у больных с большей продолжительностью РТДС. Медиана длительности РТДС у пациентов с тяжелыми и легкими

КН составила 456,0 [348,0; 588,0] и 257,9 [90,0; 396,0] мес. соответственно ( $p=0,005$ ), а у больных с тяжелыми и умеренными КН – 456,0 [348,0; 588,0] и 299,8 [96,0; 414,0] мес. соответственно ( $p=0,03$ ). В то же время частота и выраженность КН по органическому типу (согласно МШКФ), в том числе деменции, не ассоциировались с продолжительностью ни АФС, ни РТДС. Счет по МШКФ обратно коррелировал ( $R=-0,25$ ;  $p<0,05$ ) с выраженностью текущей депрессии по MADRS и не был связан с тревогой по HAM-A (при этом КН учитываются как в MADRS, так и в HAM-A в качестве одного из критериев оценки). Тем не менее, у больных с большим депрессивным расстройством отмечалась незначительная тенденция к умеренным КН, а у больных с малым депрессивным расстройством – тенденция к выраженным (эти больные чаще имели счет по МШКФ менее 23 баллов). Вышеуказанное статистическое несоответствие может обуславливаться меньшей частотой выраженных КН по сравнению с легкими и умеренными, а также качественно иным влиянием выраженных КН на РТДС.

### Обсуждение

При изучении ПР у пациентов с АФС неврологические и психические проявления обычно объединяются в группу «нейропсихических» без детализации; их диагностика проводится не психиатром, нередко – с помощью опросников; психиатрические диагнозы не соответствуют международной классификации болезней, что определяет низкую выявляемость таких нарушений и плохую сопоставимость результатов различных исследований. Тем не менее, у большинства больных АФС (до 97,1%) наблюдаются РТДС [1, 21], что согласуется с результатами проведенного нами исследования: на момент включения ПР выявлены у подавляющего большинства пациентов (91,6%) с преобладанием РТДС (84,1%). При этом отмечена тенденция к развитию хронических вариантов расстройств настроения различной степени выраженности – дистимии и рекуррентного депрессивного расстройства.

Предполагается, что разрушение мембранных фосфолипидов играет роль в патогенезе различных РТДС и шизофрении [22, 23]. В нашей работе взаимосвязь тяжелых вариантов депрессии с высоким уровнем антифосфолипидных антител подтвердилась не полностью: выявлена статистически значимая ассоциация более тяжелых вариантов депрессии (по MADRS) с более высоким уровнем анти- $\beta_2$ ГП1 (при этом умеренная тяжесть депрессии по MADRS и субъективно определяемая депрессия по HADS были более характерны для больных с низким/умеренным содержанием IgG анти- $\beta_2$ ГП1). В то же время большое депрессивное расстройство было более характерно для больных с низкой/умеренной концентрацией аКЛ. Все это свидетельствует о том, что аФЛ, вероятно, участвуют в патогенезе депрессивных расстройств, но важен сам факт их наличия, а не уровень. Тревожные же расстройства выявлялись лишь у пациентов с высоким риском тромбозов по GAPSS, высоким уровнем аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ ГП1. Необходимо обратить внимание на интересный феномен, выявленный нами в данном исследовании: у больных с большим депрессивным расстройством отмечалась тенденция к умеренным КН, а у пациентов с малым депрессивным расстройством – к выраженным КН, в то время как в общей популяции без АФС выраженность

Таблица 4. Причины различных вариантов когнитивных нарушений [30]

Характеристика когнитивных нарушений	Органические	Психогенные
Варианты когнитивных нарушений	Нарушения памяти и внимания Снижение процесса обобщения Заторможенность/ригидность/торпидность мыслительных процессов Органический графический симптомокомплекс	Нарушения памяти и внимания Искажение логического мышления Заторможенность/ускорение мыслительных процессов
ПР, при которых возможно выявление когнитивных нарушений	Умственная отсталость Деменция Эпилепсия и др.	РТДС Расстройства шизофренического спектра
Другие заболевания, при которых возможно выявление когнитивных нарушений	В рамках АФС и при других заболеваниях, сопровождающихся поражением головного мозга	–

Примечание: ПР – психические расстройства; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; АФС – антифосфолипидный синдром

КН, как правило, нарастает по мере увеличения выраженности и длительности депрессии. Такое несоответствие в нашей выборке можно объяснить тем, что более грубые КН по органическому типу отмечались у пациентов с высоким текущим риском тромбозов и у перенесших ОНМК/ПНМК, а именно грубые органические КН обуславливают эмоциональное упрощение и уменьшение глубины переживаний в связи с интеллектуальным снижением, и депрессия у этих людей менее выражена. Известно, что депрессия, связанная с хроническим органическим поражением головного мозга, характеризуется преобладающими симптомами сниженной умственной работоспособности, склонностью к апатии, лабильности настроения, заторможенности мышления и речи, плоскому аффекту, тогда как сниженное настроение, бессонница, анорексия, низкая самооценка, обсессивно-компульсивные симптомы и суицидальные мысли, характерные для классической депрессии, выражены слабо [24].

Что касается больных с шизотипическим расстройством, то, по нашим данным, все они имели высокий риск тромбозов по GAPSS и были позитивны по АФС/Пт; кроме того, шизотипическое расстройство выявлялось чаще у больных с высоким содержанием IgG анти-β<sub>2</sub>ГП1.

Судорожный синдром у пациентов с АФС не всегда сочетается с очаговыми изменениями по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, что предполагает преимущественно аутоантителозависимый механизм их возникновения, сопровождающийся изменениями деполаризации и проницаемости мембран, снижением ГАМК-ответа и связывания с нейромедиаторами, а также микротромботическими изменениями в коре головного мозга [23, 25]. Тем не менее, связь судорожного синдрома и аФЛ является предметом споров в научном сообществе из-за противоречивых результатов [23]. В нашей же работе эпилепсия выявлялась только у позитивных по аФс/Пт больных и не ассоциировалась с другими аФЛ.

Несмотря на скудость данных о ПР при АФС, в литературе широко обсуждается влияние аФЛ на когнитивные функции: так, в исследовании M.W. Jacobson, которое цитируется в литературном обзоре J. Graf [26], у 1/3 пациентов среднего возраста с бессимптомным носительством аФЛ выявлены КН. Выраженность КН при АФС может быть различной, и не всегда речь идет только о «деменции». По данным R. Servea и соавт. [27], в европейской когорте из 1000 пациентов с ПАФС деменция выявлялась в 2,5% случаев; согласно другим авторам, ее частота при первичном и вторичном АФС достигает 6% [26],

что в целом соответствует полученным нами результатам (6,5%). В литературе не прослеживается связь деменции с позитивностью по каким-либо определенным аФЛ [28]. В нашем исследовании отмечена ассоциация деменции с ранее выявленной тройной позитивностью по аФЛ: 85,7% пациентов с деменцией были позитивны по аКЛ и анти-β<sub>2</sub>ГП1, 100% – по ВА. Умеренные КН были более характерны для больных с высоким риском тромбозов. Снижение процесса обобщения чаще выявлялось у пациентов с низким/умеренным уровнем IgM анти-β<sub>2</sub>ГП1. Наиболее же отчетливо КН были связаны с IgG аФс/Пт: у этих больных отмечалась тенденция к более грубым нарушениям, а также статистически значимое снижение процесса обобщения; они также реже имели значение счета по МШКФ не менее порогового. Остальные проявления КН, вероятно, связаны с ПР, что отражается в выявленной нами взаимосвязи длительности РТДС и тяжести КН. В связи с многообразием проявлений КН не все их можно связать с органическим поражением головного мозга в рамках АФС (табл. 4). Кроме того, определение лишь изолированных КН (например, нарушений памяти или внимания, указанных в DIAPS в качестве критериев оценки) не имеет диагностического значения, в связи с чем необходимо комплексное патопсихологическое и клиничко-психологическое обследование. Например, по нашим данным, счет по МШКФ (оценивающей в том числе нарушения памяти и внимания, а также «абстрактное мышление», включая снижение процесса обобщения, и искажение логического мышления) обратно коррелировал с выраженностью текущей депрессии по MADRS и не был связан с тревогой по HAM-A, что объясняется феноменом псевдодеменции при депрессивных расстройствах [29].

Таким образом, проведенное исследование выявило высокую частоту ПР у больных АФС и ассоциацию депрессивных расстройств с высоким уровнем анти-β<sub>2</sub>ГП1 и низким/умеренным содержанием аКЛ; тревожных расстройств – с высоким риском тромбозов по GAPSS, высокой концентрацией аКЛ и IgG анти-β<sub>2</sub>ГП1; шизотипического расстройства – с высоким риском тромбозов и позитивностью по аФс/Пт безотносительно к классу, а также с высоким уровнем IgG анти-β<sub>2</sub>ГП1; эпилепсии – с позитивностью по аФс/Пт безотносительно к классу. Выявленные у подавляющего большинства больных АФС КН ассоциировались с высоким риском тромбозов, позитивностью по IgG аФс/Пт, а также с перенесенными ОНМК/ПНМК и продолжительностью коморбидных РТДС.

Учитывая широкую распространенность ПР и КН у больных АФС, необходимы их своевременная диагностика и терапия с целью улучшения прогноза заболевания и качества жизни, связанного со здоровьем. Изучение ПР у больных АФС представляет собой чрезвычайно актуальную трансдисциплинарную задачу, а разработка и внедрение новых эффективных методов диагностики и лечения ПР у больных АФС с внедрением партнерской модели помощи (то есть совместного ведения пациентов ревматологами, психиатрами и медицинскими психологами) является перспективным научно-практическим направлением будущих исследований.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы № 122040400027-8, утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

#### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### 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 / REFERENCES

- Sadetski M, Tourinho Moretto ML, Correia de Araujo RP, de Carvalho JF. Frequency of psychological alterations in primary antiphospholipid syndrome: Preliminary study. *Lupus*. 2018;27(5):837-840. doi: 10.1177/0961203317751063
- Борисова АБ, Вельтишев ДЮ, Лисицына ТА, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Особенности расстройств тревожно-депрессивного спектра и стрессовых факторов у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):65-71. [Borisova AB, Veltishchev DYU, Lisitsyna TA, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Anxiety-depressive disorders and stress factors in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(3):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212203165
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. *Современная ревматология*. 2021;15(4):101-106. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):101-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-101-106
- Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus*. 2015;24(9):927-934. doi: 10.1177/0961203315576858
- Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Neuropsychology*. 2012;26(5):642-651. doi: 10.1037/a0029301
- Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43(10):2017-2026. doi: 10.1017/S0033291712002085
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-2082. doi: 10.1136/ard.2010.130476
- Sciaccia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Ли́ла АМ, и др. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):546-553. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546-553 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Самаркина ЕЮ, и др. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. *Современная ревматология*. 2023;17(1):31-37. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Samarkina EYu, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37
- Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины: методические рекомендации. М.:2012. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. Use of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth edition (ICD-10) in the practice of domestic medicine: Clinical guidelines. Moscow; 2012 (In Russ.)].
- de Almeida Macêdo E, Appenzeller S, Lavras Costalat LT. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1999-2004. doi: 10.1007/s00296-017-3819-x
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Логонова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода "Пиктограмм" для экспериментального исследования мышления психически больных. М.:1972. [Loginova SV, Rubinstein SYa. On the application of the "Pictogram" method for the experimental study of thinking in mentally ill patients. Moscow;1972 (In Russ.)].
- Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных. М.:1958. [Zeigarnik BV. Thinking disorders in mentally ill patients. Moscow;1958 (In Russ.)].
- Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:1962. [Zeigarnik BV. Pathology of thinking. Moscow;1962 (In Russ.)].
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; fifth edition. 2013.

21. Gris JC, Cyprien F, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with positive screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. The NOHA-PSY observational study. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(1):51-63. doi: 10.1080/15622975.2017.1333146
22. Rege S, Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies as biomarkers in psychiatry: Review of psychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome. *Transl Dev Psychiatry*. 2015;3(1):25452. doi: 10.3402/tdp.v3.25452
23. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-1414. doi: 10.1177/0961203318776110
24. Miyoshi K. Depression associated with physical illness. *J Japan Med Assoc*. 2001;44(6): 79-282.
25. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of non-criteria manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):51. doi: 10.1007/s11926-020-00935-2
26. Graf J. Central nervous system manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):547-560. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.004
27. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
28. Hassan F, Naffaa ME, Saab A, Putterman C. Cognitive impairment in anti-phospholipid syndrome and anti-phospholipid antibody carriers. *Brain Sci*. 2022;12(2):222. doi: 10.3390/brainsci12020222
29. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: Recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1249-1258. doi: 10.2147/NDT.S199746
30. Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:Ленанд;2023. [Zeygarnik BV. Pathology of thinking. Moscow:Lenand;2023 (In Russ.)].

**Борисова А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>  
**Лисицына Т.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>  
**Вельтищев Д.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>  
**Решетняк Т.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>  
**Серавина О.Ф.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-4637>  
**Ковалевская О.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4337>  
**Чельдиева Ф.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>  
**Абрамкин А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>  
**Зелтынь А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3913-8395>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>