

Когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра: пятилетнее проспективное исследование

А.А. Абрамкин¹, Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтищев^{2,3}, О.Ф. Серавина², О.Б. Ковалевская², С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²Московский 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

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России 17997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

³Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

⁴Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

Цель исследования – оценить структуру и исходы умеренных когнитивных нарушений (УКН) у больных ревматоидным артритом (РА) с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра (РТДС), получающих синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) в виде монотерапии или в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и/или психофармакотерапией (ПФТ) расстройств тревожно-депрессивного спектра. Определить факторы, связанные с умеренными когнитивными нарушениями после 5 лет наблюдения.

Материал и методы. Психиатром были обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА. РТДС выявлены у 123 (96,1%) из них, УКН определялись в ходе клинико-психологического обследования с использованием блока патопсихологических и проективных методик. Полный регресс одного или нескольких видов когнитивных нарушений (КН), а также отсутствие КН на протяжении всего исследования считали желательным исходом. Пациентам была предложена ПФТ, 52 (42,3%) больных согласились. В зависимости от терапии выделены следующие терапевтические группы: сБПВП ($n=39$); сБПВП + ПФТ ($n=43$); сБПВП + ГИБП ($n=32$); сБПВП + ГИБП + ПФТ ($n=9$). Факторы, связанные с УКН после 5 лет наблюдения, определяли с помощью многофакторной логистической регрессии.

Результаты. Исходно УКН выявлялись у подавляющего большинства больных (73,2%), преимущественно в виде нарушений логического мышления (51,2%) и памяти (67,5%). Через 5 лет данные по структуре УКН были получены для 74 больных. Суммарная доля УКН в группах без ПФТ через 5 лет возросла с 69% до 85,7% ($p=0,037$), вероятность УКН в этих группах была статистически значимо выше, чем в группах ПФТ (85,7% против 62,5%; относительный риск – 1,37; $p=0,021$). Среди пациентов с желательным исходом УКН реже встречалась большая депрессия, отмечалась меньшая исходная выраженность депрессии вместе с положительной динамикой по шкале Монтгомери – Асберга и большей частотой ремиссии РТДС. С УКН после 5 лет наблюдения положительно ассоциировались исходные значения DAS28 (Disease Activity Score 28) (отношение шансов (ОШ) – 1,29; $p<0,001$) и отрицательно – ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения (ОШ=0,25; $p=0,03$) ($R^2=0,48$; $p<0,001$).

Заключение. УКН и РТДС встречаются у подавляющего большинства больных РА. УКН без лечения, как правило, остаются без изменений или нарастают, ПФТ антидепрессантами ассоциируется с меньшей частотой УКН в отдаленной перспективе. Персонифицированная ПФТ с использованием антидепрессантов и нейрорептиков может рассматриваться как один из подходов к коррекции УКН в данной категории пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, депрессия, когнитивные нарушения, антидепрессанты, психофармакотерапия

Для цитирования: Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра: пятилетнее проспективное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):513–522.

COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND COMORBID ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS: OUTCOMES OF THE FIVE-YEARS PROSPECTIVE STUDY

Anton A. Abramkin¹, Tatiana A. Lisitsyna¹, Dmitry Yu. Veltishchev^{2,3}, Olga F. Seravina², Oksana B. Kovalevskaya², Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

Aim – to assess baseline rates and five-years outcomes of mild cognitive impairments (MCI) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbid anxiety and depressive disorders (ADD) receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) alone or in combination with biologic DMARDs (bDMARDs) and/or adequate psychopharmacotherapy (PPT). To assess factors associated with MCI after five years.

Materials and methods. 128 RA patients were enrolled, ADD were diagnosed in 123 (96.1%) by a licensed psychiatrist. Severity of depression and anxiety was evaluated with Montgomery – Asberg and Hamilton Anxiety scales. CI were diagnosed during clinical and psychological examination using the battery of pathopsychological and projective techniques. CI outcomes were considered favourable in cases with no CI diagnosed throughout the study and in cases of CI reversal. PPT was offered, 52 (42.3%) agreed. Patients were divided into the following treatment groups: csDMARDs ($n=39$), csDMARDs + PPT ($n=43$), csDMARDs + bDMARDs ($n=32$), csDMARDs + bDMARDs + PPT ($n=9$). Multivariable logistic regression was performed to determine factors associated with CI after five years.

Results. MCI were diagnosed in a majority of RA patients (73.2%) including logical thinking impairments (51.2%) and memory deficit (67.5%). At 5-years endpoint 74 patients were included. Total CI rates in no-PPT groups increased

107076, Russian Federation, Moscow, Poteshnaya str., 3, building 10

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

⁴I.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: Абрамкин Антон Анатольевич, angrydoctor2015@yandex.ru

Contacts: Anton Abramkin, angrydoctor2015@yandex.ru

Поступила 13.02.2024

Принята 17.09.2024

from 69 to 85.7% ($p=0.037$) and were higher compared to PPT groups (85.7% vs 62.5%; $p=0.021$; $RR=1.37$). Patients with favourable CI outcomes had lower major depression prevalence and baseline Montgomery – Asberg scores, major improvement in depression symptoms and higher rates of ADD remission after five years. Baseline DAS28 ($OR=1.29$; $p<0.001$) was positively associated and remission of ADD negatively associated with MCI after five years ($OR=0.25$; $p=0.03$), $R^2=0.48$; $p<0.001$.

Conclusion. ADD and MCI are highly prevalent in RA patients. While CI tend to persist and worsen over time, PPT is associated with reduced risk of CI in long-term perspective. Personalized PPT with antidepressants and neuroleptics may show potential to lessen the rates of MCI in RA patients with ADD.

Key words: rheumatoid arthritis, anxiety, depression, antidepressants, cognitive impairments, psychopharmacotherapy

For citation: Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Cognitive impairments in patients with rheumatoid arthritis and comorbid anxiety and depressive disorders: Outcomes of the five-years prospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):513–522 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-513-522

Введение

Психические расстройства (ПР), преимущественно тревожно-депрессивного спектра (РТДС), имеют высокую распространенность в популяции больных ревматоидным артритом (РА) и существенно влияют на адаптацию, эффективность лечения, качество и продолжительность жизни больных. Между тем, когнитивные нарушения (КН), особенно легкие/умеренные (УКН), наиболее часто встречающиеся как при РА, так и при РТДС, представляют собой малоизученную, но не менее актуальную проблему.

Впервые термин «умеренные когнитивные нарушения» (mild cognitive impairments) предложен R.C. Petersen и соавт. [1] и обозначает когнитивные нарушения, выраженность которых при оценке по клинической рейтинговой шкале деменции [2] выходит за пределы возрастной нормы, но не достигает степени деменции. Ранее считалось, что УКН в первую очередь являются предвестником болезни Альцгеймера. Однако по мере изучения данной проблемы стало понятно, что УКН могут быть ассоциированы с широким спектром различных соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые и инфекционные болезни, а также с ПР, в т. ч. с депрессией [3]. В результате УКН были выделены в отдельный вариант ПР и включены в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодом F06.7 «mild cognitive impairment», который включает как легкие, так и более выраженные варианты КН, не достигающие степени деменции [4].

Частота УКН в популяции больных РА по результатам 7 исследований, проведенных в период с 2002 по 2017 г., а также метаанализа 15 работ, варьирует от 30 до 85% в зависимости от учета тех или иных когнитивных функций. В частности, наибольшие нарушения наблюдались в тестах на зрительно-пространственную ориентацию, вербальную память, концентрацию внимания и планирование [5]. Кроме того, согласно данным, ранее полученным в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных РА КН нередко представлены нарушениями логического мышления [6].

Хотя многие авторы оценивают распространенность УКН среди больных РА [7], эффективных способов их коррекции к настоящему времени предложено не было. Однако известно, что при депрессивных расстройствах в общей популяции психофармакотерапия (ПФТ) приводит к улучшению когнитивных функций [8]. Данное наблюдение особенно актуально ввиду высокой распространенности РТДС среди больных РА, которая достигает 85% по результатам отдельных исследований [9]. Таким образом, если одним из факторов, предрасполагающих к развитию УКН у пациентов с РА, являются депрессивные расстройства, можно предположить, что адекватная ПФТ с учетом особенностей РТДС способна оказать положительное влияние на когнитивные функции в этой когорте больных.

Цель исследования — оценить частоту и структуру умеренных когнитивных нарушений у больных ревматоидным артритом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра исходно при включении в исследование и в динамике после 5 лет наблюдения в зависимости от тактики лечения пациентов; с помощью многофакторного анализа определить факторы, связанные с умеренными когнитивными нарушениями через 5 лет после начала наблюдения.

Материал и методы

Работа проводилась в рамках межинститутского сотрудничества и научного исследования (регистрационный № 1022122100037-3 РК123041800015-7) и одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

128 пациентов, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, с достоверным диагнозом РА, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology)

2010 г. подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты обследованы психологом и психиатром: РТДС выявлены у 123 (96,1%) из них, шизотипическое расстройство — у 13 (10,2%), дистимия по МКБ-10 диагностирована у 40 (31,25%), рекуррентное депрессивное расстройство — у 40 (31,25%), расстройство адаптации с тревожными симптомами — у 20 (15,6%), единственный депрессивный эпизод — у 12 (9,4%), генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — у 10 (7,8%), биполярное аффективное расстройство — у 1 (0,8%). По классификации DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5th edition) [10] у 41 (33,3%) больного ПР относились к группе больших депрессивных расстройств (умеренный и выраженный депрессивный эпизод), у 52 (42,3%) — к малым депрессивным расстройствам (лёгкий депрессивный эпизод, дистимия), у 30 (24,4%) — к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами). Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

108 (84,4%) пациентов получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), преимущественно метотрексат ($n=67$ — 52,3%) и лефлуномид ($n=29$ — 22,7%), а также сульфасалазин ($n=9$ — 7,0%), метотрексат + лефлуномид ($n=3$ — 2,3%). Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных.

123 пациента с диагностированными ПР были включены в исследование. Активность РА оценивали по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28); эффективность терапии РА — на основании анализа динамики клинической симптоматики по критериям EULAR; достижение ремиссии — по значениям DAS28 в финале исследования [11]. Для оценки боли регистрировалась ее максимальная интенсивность по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI). Усталость оценивалась по шкале Fatigue Severity Scale (FSS), клинически выраженной усталостью считалась при $FSS \geq 4$ баллов [12]. Оценка функциональной недостаточности осуществлялась с помощью индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire) [13]. Общую оценку состояния здоровья пациентом и врачом проводили с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Все пациенты обследованы психологом и психиатром на момент включения в исследование и повторно через 5 лет. В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, амитриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически — анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, при необходимости более длительного приема препаратов — ежемесячно. Длительность ПФТ являлась индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и варьировала от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал — госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [14], шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [15], шкалы депрессии Монтгомери — Асберга (MADRS, Montgomery — Asberg Depression Rating Scale) [16] и проективных тестов (проективная психологическая методика «Пиктограммы») [17, 18] в соответствии

с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [4]. Диагностика и определение выраженности КН проводились при участии клинического психолога с помощью блока психологических и проективных методик: использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти и логического мышления [19, 20], в т. ч. запоминание десяти слов, методики опосредованного запоминания при помощи пиктограмм, «исключение предметов», «пятый лишний», «простые аналогии», «сложные аналогии», «классификация предметов», тестирование стандартными прогрессивными матрицами Равена. В соответствии с результатами обследования выделяли нарушения памяти (механической и/или ассоциативной), нарушения логического мышления (снижение/искажение процесса обобщения), сочетанные нарушения памяти и логического мышления, сохранную когнитивную функцию. Ни у одного из пациентов выраженность КН не соответствовала степени деменции.

Поскольку в нашем исследовании выраженность УКН не учитывалась количественно, улучшением когнитивной способности у пациента мы считали полный регресс одного или нескольких видов КН — нарушений памяти и/или логического мышления. Данный исход считали желательным или благоприятным. Ухудшением когнитивной функции считали случаи, когда у пациента, не имевшего КН, или имевшего отдельные виды УКН, через 5 лет появлялись новые УКН, которых пациент ранее не имел. Данный исход считали нежелательным или неблагоприятным. Также в качестве желательного исхода рассматривались случаи отсутствия каких-либо КН на протяжении всего исследования, а в качестве нежелательного — КН, оставшиеся к концу исследования без динамики. При отсутствии результатов одного или нескольких когнитивных тестов больные исключались из последующего анализа.

Длительность приема сБПВП до включения в исследование не превышала 3 мес. Пациенты принимали сБПВП не менее 60% от всего периода наблюдения. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) назначено/продолжено 41 (32%) пациенту, длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет и до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

52 из 123 пациентов согласились на ПФТ, 71 пациент не получал психотропные препараты в связи с отказом от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР распределены на четыре группы. В первой применялись сБПВП ($n=39$), во второй — сБПВП + ПФТ ($n=43$), в третьей — сБПВП + ГИБП ($n=32$), в четвертой — сБПВП + ГИБП + ПФТ ($n=9$). Исходно группы были сопоставимы друг с другом по большинству исследуемых показателей (табл. 1).

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США) и SPSS 23 (IBM Corp. США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение (standard deviation) среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ. Когда использование методов параметрической

статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогноз значений переменной «интерес» проводили при помощи метода многофакторной

логистической регрессии. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) [21]. При межгрупповом сравнении характеристик пациентов в зависимости от исхода КН, а также при проведении регрессионного анализа данные пациентов с наличием пропущенных значений по исследуемым показателям не учитывались.

Таблица 1. Общая характеристика больных ревматоидным артритом при включении в исследование по группам ($n=123$)

Показатели	сБПВП ($n=39$)	сБПВП + ПФТ ($n=43$)	сБПВП + ГИБП ($n=32$)	сБПВП + ГИБП + ПФТ ($n=9$)	p
Пол, n (%):					
мужчины	8 (21)	2 (5)	3 (9)	0 (0)	$p_{1-2}=0,03$
женщины	31 (79)	41 (95)	29 (91)	9 (100)	
Возраст (годы), $M \pm SD$	50,2 $\pm$ 9,8	45,3 $\pm$ 10,9	45,4 $\pm$ 13,6	43,9 $\pm$ 8,8	н/з
Длительность РА (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	96 [480; 48]	93 [348; 52]	96 [504; 48]	216 [288; 120]	н/з
Серопозитивность, n (%):					
по РФ	31 (79,5)	29 (67,4)	22 (68,7)	8 (88,8)	н/з
по АЦЦП	27 (69,2)	24 (55,8)	21 (65,6)	8 (88,8)	
ООСЗ (мм), $M \pm SD$	48,4 $\pm$ 22,1	58,4 $\pm$ 21,8	54,3 $\pm$ 21,7	66,3 $\pm$ 20,1	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-4}=0,024$
DAS28, $M \pm SD$	5 $\pm$ 1,9	5,3 $\pm$ 1,65	5,5 $\pm$ 1,4	6,45 $\pm$ 1,57	$p_{1-4}=0,009$
HAQ, $M \pm SD$	1,39 $\pm$ 0,75	1,42 $\pm$ 0,9	1,58 $\pm$ 0,76	1,38 $\pm$ 0,83	н/д
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [65; 11]	13 [55; 10]	31 [88; 20,5]	31 [56; 27]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=0,036$ $p_{2-3}=0,027$
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [173; 3,17]	15 [117,2; 5,85]	20,7 [87,1; 9,5]	20,6 [94,7; 11,8]	$p_{1-3}=0,014$
Концентрация гемоглобина (г/л), $M \pm SD$	122,9 $\pm$ 23,4	124,6 $\pm$ 14	125,3 $\pm$ 15,1	118,2 $\pm$ 11,3	н/з
Концентрация холестерина (ммоль/л), $M \pm SD$	5,6 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1,3	н/з
Индекс массы тела (кг/м ²), $M \pm SD$	24,3 $\pm$ 8	22,1 $\pm$ 8,3	24,3 $\pm$ 6,7	23,3 $\pm$ 5,5	н/з
Прием ГК в анамнезе, n (%)	25 (64,1)	27 (62,8)	26 (81,2)	9 (100)	$p_{1-4}=0,031$ $p_{2-4}=0,025$
Длительность приема ГК (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [0; 50]	19 [0,3; 72]	8 [0; 36]	36 [6; 84]	н/з
Кумулятивная доза ГК (г), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0; 9]	7,1 [0,3; 23,4]	1,8 [0; 10,8]	5,3 [0,6; 21]	н/з
Выраженность усталости по шкале FSS, $M \pm SD$	4,9 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,4	5,2 $\pm$ 1,6	6,6 $\pm$ 0,7	$p_{1-4}<0,05$
Внесуставные проявления РА, n (%)	20 (51,3)	18 (41,9)	17 (53,1)	7 (77,8)	н/д
Максимальная выраженность боли по BPI, $M \pm SD$	4,8 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 2,1	5,5 $\pm$ 2,1	7,6 $\pm$ 2,2	$p_{1-4}<0,05$
Тревожное расстройство, n (%)	9 (23,1)	10 (23,3)	9 (28,1)	2 (22,2)	н/з
Малая депрессия, n (%)	20 (51,3)	18 (41,9)	13 (40,6)	1 (11,1)	н/з
Большая депрессия, n (%)	10 (25,6)	15 (34,9)	10 (31,3)	6 (66,7)	н/з
Шизотипическое расстройство, n (%)	4 (10,3)	6 (14)	3 (9,7)	0 (0)	н/з
Выраженность депрессии по шкале MADRS, $M \pm SD$	20 $\pm$ 5,7	21,2 $\pm$ 5,8	19,3 $\pm$ 7,4	24,3 $\pm$ 7,7	н/з
Выраженность тревоги по шкале HAM-A, $M \pm SD$	20,1 $\pm$ 3,6	22,9 $\pm$ 5,4	20,2 $\pm$ 3,5	23 $\pm$ 2,3	$p_{1-2}<0,05$
Тип аффективности, n (%)					
апатический	27 (69,2)	27 (62,8)	26 (81,3)	6 (66,7)	н/з
тоскливый	7 (17,9)	4 (9,3)	3 (9,4)	0 (0)	н/з
тревожный	5 (12,8)	12 (27,9)	3 (9,4)	3 (33,3)	н/з

Примечание: сБПВП – синтетические базовые противовоспалительные препараты; ПФТ – психофармакотерапия; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; н/з – различия статистически не значимы; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; FSS – Fatigue Severity Scale; BPI – Brief Pain Inventory; MADRS – шкала депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)

Результаты

Исходно УКН диагностированы у 90 (73,2%) больных: у 25 (64,1%) — в 1-й группе; у 35 (81,4%) — во 2-й группе; у 24 (75,0%) — в 3-й группе; у 6 (66,7%) — в 4-й группе; частота и структура УКН при межгрупповом сравнении статистически значимо не различались. Структура УКН была представлена преимущественно нарушениями логического мышления (51,2%) и памяти (67,5%). Статистически значимо чаще встречались нарушения механической и ассоциативной (35%; $p<0,001$) или только ассоциативной (28,5%; $p<0,001$) памяти по сравнению с изолированным нарушением механической памяти (4,7%). У 43,9% наблюдалось сочетание нарушений памяти и логического мышления. При этом если среди пациентов с нарушениями памяти нарушения логического мышления наблюдались только в 41,5%, то у пациентов с нарушениями логического мышления нарушения памяти встречались в 87% случаев (относительный риск (ОР) — 2,1; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,03–6,11; $p<0,001$). Иначе говоря, вероятность выявления нарушений памяти у пациентов с нарушением логического мышления была более чем в два раза выше.

Через 5 лет были повторно обследованы 83 больных РА (24 — из 1-й группы; 29 — из 2-й группы; 21 — из 3-й группы; 9 — из 4-й группы). По причине отсутствия результатов одного или нескольких когнитивных тестов через 5 лет часть больных были исключены из последующего анализа. В результате полные данные по структуре УКН были получены для 74 больных (22 — из 1-й группы; 23 — из 2-й группы; 20 — из 3-й группы; 9 — из 4-й группы); выраженность КН не соответствовала степени деменции. Структура КН у пациентов в исследуемых группах через 5 лет статистически значимо не изменилась: в 1-й и 3-й группах, где ПФТ в схеме лечения не применялась, доля больных с УКН возросла до 81,8% и 90%, а во 2-й и 4-й группах снизилась до 65,2% и 55,6%, соответственно ($p\geq 0,05$). При детальном анализе динамики УКН не было выявлено ни одного случая регресса нарушений логического мышления, встречались единичные случаи регресса нарушений памяти, больше в группе сБПВП + ПФТ ($n=4$ — 17,4%). Чаще

встречались случаи возникновения новых УКН, в частности, в группе сБПВП + ГИБП — нарушения логического мышления, а вместе с ними и памяти, развились у 5 человек, ранее их не имевших. Единичные случаи развития УКН наблюдались и в других группах, больше в 1-й группе.

С целью оценить влияние ПФТ на структуру КН мы дополнительно сравнили суммарные доли КН у получавших (2-я и 4-я группы) и не получавших (1-я и 3-я группы) ПФТ. Суммарная доля нарушений логического мышления у пациентов без ПФТ возросла с 50,7 до 69,1% ($p=0,028$), а у получавших ПФТ — с 51,9 до 59,4% ($p>0,05$). Суммарная доля нарушений памяти в группах без ПФТ возросла с 51,9 до 78,6% ($p=0,005$), а у получавших ПФТ — снизилась с 75 до 53,1% ($p=0,039$) и оказалась статистически значимо ниже, чем у пациентов без ПФТ (ОР=0,68; $p=0,02$). Суммарная доля УКН в группах без ПФТ через 5 лет возросла с 69 до 85,7% ($p=0,024$), а среди получавших ПФТ — снизилась с 78,9 до 62,5% ($p>0,05$). В итоге через 5 лет вероятность обнаружить УКН была статистически значимо выше в группах, где ПФТ не назначалась (85,7% против 62,5% соответственно; ОР=1,37; $p=0,021$, 95% ДИ: 1,02–1,84).

Для сравнения пациентов с различной динамикой УКН к пятому году наблюдения больные, у которых на протяжении всего исследования УКН не выявлялись ($n=9$), и пациенты с положительной динамикой УКН ($n=7$) были объединены в группу желательного исхода УКН, а пациенты, у которых структура УКН через 5 лет не изменилась ($n=40$) или возникли новые случаи УКН ($n=9$), были объединены в группу нежелательного исхода; 9 случаев не оценивались в связи с наличием пропущенных значений по сравниваемым показателям.

Эти группы не различались между собой по полу, возрасту, активности и клинико-лабораторным проявлениям РА, но различались по частоте и выраженности РТДС. Среди пациентов с отрицательной динамикой УКН наблюдалась наименьшая частота достижения ремиссии РТДС к 5-му году наблюдения вместе с нарастанием выраженности боли, и, кроме того, ни один из пациентов из этой группы не достиг ремиссии РА к 5-му году наблюдения ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Частота, структура и выраженность психических расстройств в зависимости от динамики умеренных когнитивных нарушений

Показатели	УКН через 5 лет				<i>p</i>
	Нежелательный исход		Желательный исход		
	УКН сохраняются (<i>n</i> =40)	Отрицательная динамика (<i>n</i> =9)	Положительная динамика(<i>n</i> =7)	УКН отсутствовали исходно и через 5 лет (<i>n</i> =9)	
Депрессивное расстройство, <i>n</i> (%)	35 (87,5)	4 (44,4)	3 (42,9)	6 (66,7)	<i>p</i> _{1-2, 1-3} <0,05
Шизотипическое расстройство, <i>n</i> (%)	7 (17,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	н/з
Тревожное расстройство, <i>n</i> (%)	5 (12,5)	4 (44,4)	4 (57,1)*	3 (33,3)*	<i>p</i> ₁₋₃ <0,05
Малая депрессия, <i>n</i> (%)	15 (37,5)	1 (11,1)	1 (14,3)	6 (66,7)	<i>p</i> ₂₋₄ <0,05
Большая депрессия, <i>n</i> (%)	20 (50)	3 (33,3)	2 (28,6)*	0 (0)*	н/з
Длительность РТДС (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	96 [60; 240]	36 [12; 144]	90 [12; 96]	120 [48; 252]	н/з
Выраженность депрессии по шкале MADRS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [18,5; 28,5]	20 [12; 26]	15 [12; 27]*	18 [15; 20]*	н/з
Динамика выраженности депрессии по шкале MADRS за 5 лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	−2 [−12; 1]	0,5 [−1,5; 6,5]	−11,5 [−17; −5]*	−4,5 [−8,5; −3,5]*	<i>p</i> _{1-3, 1-4} <0,05

Показатели		УКН через 5 лет				p
		Нежелательный исход		Желательный исход		
		УКН сохраняются (n=40)	Отрицательная динамика (n=9)	Положительная динамика(n=7)	УКН отсутствовали исходно и через 5 лет (n=9)	
Выраженность тревоги по шкале HAM-A, Ме [25-й; 75-й перцентили]		20 [18; 23,5]	20 [18; 22]	23 [20; 28]	21 [18; 22]	н/з
Динамика выраженности тревоги по шкале HAM-A за 5 лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]		−6,5 [−11; −2]	−6 [−7; −6]	−15,5 [−20; −5]	−3 [−11; −1]	н/з
Ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения, n (%)		13 (33,3)	1 (11,1)	7 (100)*	4 (44,4)*	$p_{3-4}<0,05$ $p_{1-3,2-3}<0,01$
Ремиссия РА по DAS28 через 5 лет, n (%)		10 (25)	0 (0)	1 (14,3)	3 (33)	н/з
Тип аффективности, n (%)	апатический	38 (95)	6 (66,7)	1 (14,3)*	4 (44,4)*	$p_{1-3,1-4}<0,05$
	тоскливый	1 (2,5)	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (22,2)	н/з
	тревожный	1 (2,5)	2 (22,2)	5 (71,4)*	3 (33,3)*	$p_{1-3,1-4}<0,05$

Примечание: УКН – умеренные когнитивные нарушения; n/з – различия статистически не значимы; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; MADRS – шкала депрессии Монгмери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale); РА – ревматический артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; * – $p<0,05$ между категориями желательного и нежелательного исхода

Напротив, в группе с положительной динамикой по УКН 100% больных достигли ремиссии РТДС через 5 лет с хорошей динамикой выраженности депрессии по шкале MADRS; преобладали пациенты тревожного типа аффективности и с расстройствами тревожного спектра. Группа без УКН была схожа с предыдущей с несколько более равномерным распределением вариантов РТДС и типов аффективности. Группа с персистирующими УКН была представлена преимущественно пациентами апатического типа аффективности с преобладанием в структуре РТДС депрессивных расстройств и относительно низкой частотой достижения ремиссии РТДС к 5-му году наблюдения. Кроме того, именно к этой группе относились пациенты с шизотипическим расстройством (табл. 2).

В целом же пациенты с желательным исходом УКН характеризовались статистически значимо большим уровнем гемоглобина, преобладанием в структуре РТДС расстройств тревожного спектра, меньшей выраженностью депрессии по шкале MADRS, большей частотой ремиссии РТДС, преобладанием пациентов с тревожным типом аффективности.

Для уточнения факторов, связанных с УКН после 5 лет наблюдения, был применен метод логистической регрессии (табл. 3). Согласно результатам однофакторного логистического анализа, с УКН через 5 лет после включения в исследование ассоциировались женский пол, отсутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, исходно более высокий

Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с умеренными когнитивными нарушениями через 5 лет после включения в исследование (однофакторная логистическая регрессия)

Фактор	p	ОШ	95% ДИ	
Возраст	0,65	1,01	0,96	1,07
Женский пол	0,2	2,88	0,57	14,62
Длительность РА	0,92	1	1	1,01
Внесуставные проявления	0,62	1,34	0,42	4,27
РФ	0,09	0,25	0,05	1,24
АЦЦП	0,27	0,45	0,11	1,84
СРБ исходно	0,13	1,03	0,99	1,06
Концентрация гемоглобина исходно	0,02	0,95	0,91	0,99
Длительность приема ГК исходно	0,21	0,99	0,98	1,01
Кумулятивная доза ГК исходно	0,46	0,98	0,94	1,03
DAS28 исходно	0,1	1,43	0,94	2,18
Ремиссия по DAS28 через 5 лет	0,64	0,72	0,19	2,76
Максимальная выраженность боли по VPI исходно	0,65	1,06	0,83	1,35
Индекс массы тела, исходно	0,52	0,97	0,89	1,06
Уровень холестерина исходно	0,48	1,22	0,7	2,13

Фактор	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
Атеросклероз исходно	0,62	0,75	0,23	2,37
Депрессивное расстройство исходно	0,17	2,36	0,69	8,09
Тревожное расстройство исходно	0,12	0,38	0,11	1,3
Малая депрессия исходно	0,3	0,54	0,17	1,74
Большая депрессия исходно	0,04	5,54	1,13	27,13
Длительность РТДС	0,77	1	0,99	1
Выраженность депрессии по шкале MADRS	0,14	1,07	0,98	1,16
Выраженность тревоги по шкале HAM-A	0,26	0,92	0,79	1,07
Ремиссия РТДС к пятому году наблюдения	0,02	0,22	0,06	0,76
Тип аффективности	апатический	0	24,75	5,69
	тоскливый	0,06	0,17	0,03
	тревожный	0	0,06	0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; DAS28 – Disease Activity Score 28; BPI – Brief Pain Inventory; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; MADRS – шкала депрессии Монтгомери – Асбегра (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale); HAM-A – шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)

уровень С-реактивного белка (СРБ) и более низкая концентрация гемоглобина, меньшая длительность приема ГК, отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе, большая депрессия (в противовес малой депрессии и тревожному расстройству), исходно более высокий счет по шкале депрессии MADRS и, наоборот, более низкий счет по шкале тревоги Гамильтона, а также ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения. Дополнительно в однофакторный анализ был включен тип аффективности (апатический, тоскливый и тревожный) как фактор, определяющий структуру РТДС и поэтому способный повлиять на динамику УКН.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа без учета типа аффективности с УКН через 5 лет наблюдения ассоциировалась исходное значение DAS28 (ОШ=1,29; 95% ДИ: 1,15–1,46; $p<0,001$) и отрицательно ассоциировалась ремиссия РТДС к 5-му году наблюдения (ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,07–0,87; $p=0,03$), $R^2=0,48$, $p<0,001$. Однако при добавлении в модель типов аффективности связь с ремиссией РТДС к 5-му году наблюдения оставалась статистически значимой (ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,06–0,96; $p=0,04$), в то время как связь с DAS28 теряла статистическую значимость и уступала показателю «апатический тип аффективности» (ОШ=20,9; 95% ДИ: 5,5–79,7; $p<0,001$), $R^2=0,663$, $p<0,001$.

Обсуждение

Несмотря на возрастающий интерес к ПР при ревматических заболеваниях (РЗ), проблема высокой распространенности УКН у этих больных остается нерешенной. Хотя за последние несколько десятилетий было предложено множество подходов к диагностике УКН, а сами они систематизированы по множеству различных подгрупп и доменов [22], значимых успехов в разработке методов их коррекции при РА к настоящему времени достигнуто не было.

Перед настоящей работой была поставлена цель изучить потенциал адекватной психофармакотерапии рас-

стройств тревожно-депрессивного спектра как способа коррекции умеренных когнитивных нарушений при ревматоидном артрите. Первой задачей было проанализировать структуру и динамику УКН у пациентов с РА и коморбидными РТДС исходно и через 5 лет после включения в исследование. При этом пациенты исходно были распределены в 4 группы в зависимости от терапии: получавшие только сБПВП; получавшие сБПВП с ПФТ или сБПВП с ГИБП; получавшие одновременно ПФТ, ГИБП и сБПВП.

Применявшиеся в исследовании методы оценки когнитивных функций разрабатывались выдающимися представителями отечественной школы клинической психологии, в первую очередь А.Р. Лурией, С.Я. Рубинштейном, Б.В. Зейгарником, и в течение многих десятилетий успешно используются в реальной клинической практике. Поскольку к настоящему времени критериев оценки изменений когнитивной функции при РА не разработано, в качестве показателя изменения когнитивной функции к 5-му году наблюдения мы использовали желательный или нежелательный результат наблюдения: в качестве желательного результата наблюдения рассматривалась нормализация одной или нескольких когнитивных функций или отсутствие КН за период наблюдения, а в качестве нежелательного – выявление новых КН, которых пациент ранее не имел, или КН, оставшиеся к концу исследования без изменений.

УКН в нашем исследовании наблюдались у подавляющего большинства пациентов (70,3% против 6,7–25,2% в общей популяции [23]) с преобладанием нарушений ассоциативной памяти и логического мышления. При этом у пациентов с нарушением логического мышления вероятность выявления нарушений памяти оказалась в 2,5 раза выше, а нарушения логического мышления при отсутствии нарушений памяти встречались лишь в 13% случаев. Это наблюдение представляет немалый интерес. Хотя в единичных работах, посвященных данному вопросу, также была отмечена высокая распространенность нарушений логического мышления среди больных РА [24],

целенаправленно данный вариант КН в популяции больных РА не изучался. Однако известно, что данный вариант КН не является специфичным для депрессивных расстройств [8], что снова нас возвращает к вопросу о генезе УКН при РА.

Показано, что с течением времени исходно высокая частота УКН независимо от проводимой противоревматической терапии только увеличивается. Индивидуально подобранная ПФТ в предложенном варианте не приводила к регрессу нарушений логического мышления, однако было отмечено статистически значимое улучшение в отношении памяти, а новые случаи УКН в этих подгруппах наблюдались несколько реже. В результате суммарная доля больных с УКН в группах, где проводилась ПФТ, уменьшилась по сравнению с исходной с ОР выявления УКН через 5 лет почти в 1,5 раза ниже (различия статистически значимы) по сравнению с группами стандартной терапии. Из данного наблюдения можно заключить, что нарушения логического мышления, однажды появившись, едва ли поддаются коррекции посредством адекватной ПФТ с использованием препаратов из группы антидепрессантов, однако ПФТ может потенциально профилактировать данный вид УКН. Нарушения же памяти потенциально обратимы. Именно за счет восстановления функций механической и ассоциативной памяти реализуется прокогнитивный эффект антидепрессантов в данной когорте больных.

Интересны результаты сравнительного анализа данных в зависимости от желательного или нежелательного исхода УКН. Демографические показатели, подавляющая часть клинических характеристик РА и такие параметры, как частота сердечно-сосудистых заболеваний, уровень холестерина, индекс массы тела и терапия ГК, между подгруппами не различались, но у пациентов с желательным исходом УКН был исходно более высоким уровень гемоглобина. В группе желательного исхода изначально наблюдалась меньшая выраженность депрессии по шкале MADRS в сочетании с положительной динамикой по данной шкале через 5 лет. Напротив, пациенты с нежелательным исходом УКН характеризовались преобладанием большой депрессии, большей выраженностью депрессии и апатическим типом аффективности.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод о тесной связи УКН как с характером и тяжестью, так и с личностной предрасположенностью к ПР, которая с позиции аффективно-стрессовой модели определяется через понятие типа аффективности [25, 26]. Так, подавляющая часть пациентов, характеризовавшихся апатическим типом аффективности, имела нарушения логического мышления, а нежелательный исход УКН встречался у них почти в 3 раза чаще ($OR=2,87$; $p<0,001$), чем у пациентов с тоскливым или тревожным типом.

Несомненно, значимыми являются результаты многофакторного анализа, согласно которому с УКН через 5 лет после начала наблюдения отрицательно ассоциируется ремиссия симптомов РТДС, а положительно — оценка по DAS28 и апатический тип аффективности. Данное наблюдение позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, УКН при РА являются сложной, возможно даже неоднородной по своему генезу, патологией, которая ассоциируется как с активностью заболевания, так и с факторами, связанными с ПР — личностной основой депрессии (типом аффективности) и успешной ПФТ РТДС.

При этом значимость воспалительной активности существенно ниже — в модель не вошел уровень СРБ, а оценка по DAS28 является суммарным индексом, отражающим как объективные, так и субъективные признаки активности заболевания. Кроме того, при добавлении в модель распределения по типу аффективности показатель активности РА теряет свою значимость, уступая ядерному аффекту. Во-вторых, впервые была показана роль типа аффективности как фактора, связанного не только с распространенностью и структурой, но и с динамикой УКН: у пациентов с апатическим типом аффективности вероятность выявить УКН через 5 лет наблюдения была почти в 20 раз выше ($OШ=20,9$). В-третьих, поскольку на момент подготовки материала нам не удалось отыскать работ, в которых также прослеживалась бы динамика УКН у больных РА на фоне ПФТ, данное исследование впервые демонстрирует потенциал адекватной ПФТ РТДС в качестве одного из способов коррекции УКН в данной категории пациентов. Хотя результаты исследований демонстрируют улучшение когнитивных функций у пациентов с униполярной депрессией в общей популяции на фоне терапии антидепрессантами [27, 28], динамика нарушений логического мышления в этих исследованиях не оценивалась. Известны отдельные работы, в которых изучалось влияние на когнитивные функции больных РА ГИБП, в частности адалимумаба, однако в данной работе не оценивалась выраженность тревоги и депрессии, а выборка включала всего 15 человек [29]. Между тем именно сопутствующая депрессия как один из факторов, тесно связанных с УКН, потенциально могла бы стать мишенью для прокогнитивного эффекта антидепрессантов, а ПФТ РТДС — одним из возможных подходов к коррекции УКН при РА.

Наше исследование не лишено слабых сторон. Так, ограниченное число пациентов в исследуемых группах значительно повышает вероятность ошибки второго рода. Участники исследования получали разные варианты противоревматической терапии, включая ГИБП, а ПФТ назначалась индивидуально, что не позволяет оценить вклад конкретного препарата в результаты наблюдения. Некоторым ограничением обладают и методы оценки УКН, которые применялись в нашем исследовании: поскольку они не стандартизованы и имеют выраженную качественную составляющую, их результаты сложно сопоставлять с данными других исследований.

Есть у настоящей работы и ряд очевидных преимуществ. Наше исследование стало первым долгосрочным проспективным наблюдением динамики когнитивной функции больных РА на фоне ПФТ РТДС и в зависимости от различных вариантов противоревматической терапии. В ходе клинико-психологического обследования оценивались основные когнитивные функции — механическая и ассоциативная память, нарушения логического мышления, после чего представлена динамика УКН. Выполнено сравнение пациентов с желательным и нежелательным исходом УКН, оценены предикторы УКН в долгосрочной перспективе. Впервые выявлена статистически значимая ассоциация исхода УКН с особенностями структуры и тяжестью РТДС, назначением ПФТ, активностью РА. Хотя пациентам в нашем исследовании в рамках ПФТ практически не назначались препараты из группы нейролептиков, именно они, вероятно, могут показать эффективность в отношении нарушений логического мышления, особенно учитывая тот факт, что некоторые атипичные

нейролептики, в частности кветиапин, обладают также и противовоспалительным эффектом [30]. Полученные результаты могут лечь в основу дальнейшего изучения проблемы УКН у больных ревматологического профиля.

Заключение

УКН встречаются у подавляющего большинства больных РА с преобладанием нарушений ассоциативной памяти и логического мышления. ПФТ антидепрессантами способна положительно повлиять на функцию памяти и в некоторой степени предотвратить развитие КН, но незначительно влияет на уже развившиеся нарушения логического мышления. Тем не менее, ПФТ антидепрессантами ассоциируется с меньшей частотой УКН в отдаленной перспективе. В отсутствие ПФТ УКН, как правило, остаются без изменений или нарастают. Динамика КН в наибольшей степени связана со структурой и тяжестью РТДС, а также с типом аффективности, определяющим личностное предрасположение к ПР и когнитивную уязвимость. Принимая во внимание статистически значимую

связь между динамикой УКН и назначением ПФТ, целесообразно продолжить изучение потенциала персонифицированной ПФТ, в частности, с применением атипичных нейролептиков, как одного из подходов к коррекции КН с сопутствующими РТДС у больных РА.

Работа проводилась в рамках межинститутского сотрудничества и научного исследования (регистрационный № 1022122100037-3 РК 123041800015-7) и одобрена этическим комитетом ФГБНУ ННИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

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

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412-2414. doi: 10.1212/WNL.43.11.2412-A
- Sanford AM. Mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017; 33(3):325-337. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.005
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva:WHO;1993.
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res.* 2018;70(1):39-52. doi: 10.1002/acr.23243
- Лисицына ТА, Зельтун АЕ, Вельтишев ДЮ, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ, Новикова ДС, и др. Когнитивные нарушения и расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных ревматоидным артритом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(11):96-103. [Lisitsyna TA, Zeltyn AE, Veltishchev DYU, Kovalevskaya OB, Seravina OF, Novikova DS, et al. Cognitive impairment and anxiety-depressive disorders in patients with rheumatoid arthritis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(11):96-103 (In Russ.)].
- Pankowski D, Wytrychiewicz-Pankowska K, Janowski K, Pisula E. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine.* 2022;89(3):105298. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105298
- Ахалкин РВ, Файзуллоев АЗ. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020;(3):54-64. [Akhapkin RV, Fayzulloev AZ. The structure of cognitive impairments in patients with nonpsychotic depressive disorders. *Kremlin Medicine Journal.* 2020;(3):54-64 (In Russ.)]. doi: 10.26269/333m-6094
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зельтун АЕ, Фофанова ЮС, и др. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(3):29-36. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltyn AE, Fofanova YuS, et al. Mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(3):29-36 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-570
- American Psychiatric Association. Task force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 2000.
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-1123. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022
- Амиджанова ВН, Койлубаева ГН, Горячев ДВ, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Научно-практическая ревматология.* 2004;(2):59-64. [Amirdzhanova VN, Koylubaeva GN, Goryachev DV, Folomeeva OM, Erdes ShF. Validation of the Russian version of Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2004;(2):59-64 (In Russ.)].
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. 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):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134(4):382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Лурья АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга; 2-е изд. М.:МГУ;1962. [Luriya AR. Higher human cortical functions and their disorders in local brain lesions; 2nd ed. Moscow:MSU;1962 (In Russ.)].
- Херсонский БГ. Клиническая психодиагностика мышления; 2-е изд. М.:Смысл;2018. [Khersonskiy BG. Clinical psychodiagnostics of thinking; 2nd ed. Moscow:Smysl;2018 (In Russ.)].
- Зейгарник БВ. Патология мышления. М.:Ленанд;2023. [Zeygarnik BV. Pathology of thinking. Moscow:Lenand;2023 (In Russ.)].
- Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М.:Издательство Института психотерапии;2010. [Rubinstein SYa. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinical practice. Moscow:Publishing House of the Institute of Psychiatry;2010 (In Russ.)].

21. Герасимов АН. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. [Gerasimov AN. Medical statistics: Textbook. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007 (In Russ.)].
22. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227-237. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey
23. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
24. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LTL. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004;26(5):339-343. doi: 10.1358/mf.2004.26.5.831324
25. Лызлов АВ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ. Аффективность как структурообразующая основа антропологических пространств: философия, психология, психиатрия. *Вопросы психологии*. 2010;3:65-74. [Lyzlov AV, Seravina OF, Kovalevskaya OB. Affectivity as a structure-forming basis of anthropological spaces: Philosophy, psychology, psychiatry. *Voprosy psikhologii*. 2010;3:65-74 (In Russ.)].
26. Вельтищев ДЮ, Марченко АС, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Лисицына ТА. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. 2009;11(5):17-21. [Vel'tishchev DYu, Marchenko AS, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Lisitsyna TA. Affective-stress model of depression: Practical implementation in rheumatological practice. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009;11(5):17-21 (In Russ.)].
27. Емелин КЭ, Ахапкин РВ, Александровский ЮА. Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(1):23-32. [Emelin KE, Akhapkin RV, Alexandrovsky YA. Cognitive profile of patients with depressive disorders and its significance for antidepressant therapy and social functioning. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(1):23-32 (In Russ.)].
28. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(1):32-72. doi: 10.1007/S11065-018-9369-5
29. Raftery G, He J, Pearce R, Birchall D, Newton JL, Blamire AM, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: An open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R263. doi: 10.1186/ar4108
30. Kim H, Bang J, Chang HW, Kim JY, Park KU, Kim SH, et al. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse. *Eur J Pharmacol*. 2012;678(1-3):55-60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.017

Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>

Серавина О.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-4637>

Ковалевская О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4337>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>