

Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом

Абрамкин А.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Антон Анатольевич Абрамкин;
79096237832@ya.ru

Contact: Anton Abramkin;
79096237832@ya.ru

Поступила 17.12.15



А.А. Абрамкин – аспирант, лаборатория системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – д.м.н. Т.А. Лисицына)

В обзоре отечественной и зарубежной литературы приводится подробный анализ актуальных вопросов, связанных с влиянием коморбидных тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств на эффективность противовоспалительной и болезнь-модифицирующей терапии больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; депрессия; когнитивные нарушения; приверженность терапии; эффективность терапии.

Для ссылки: Абрамкин А.А. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):339-345.

IMPACT OF COMORBID MENTAL DISORDERS ON THE EFFICIENCY OF THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abramkin A.A.

The review of Russian and foreign literature provides a detailed analysis of topical issues associated with the impact of comorbid anxiety and depressive disorders and cognitive impairments on the efficiency of anti-inflammatory and disease-modifying therapy in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis; depression; cognitive impairments; therapy adherence; efficiency of therapy.

For reference: Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):339-345 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-339-345>

Среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний (PЗ) ревматоидный артрит (РА) имеет наибольшую социальную и экономическую значимость. Распространенность РА по всему миру колеблется от 0,5 до 1,1% (в Российской Федерации, по официальным данным, – 0,6%) [1]. Около 30% больных РА теряют трудоспособность уже через 5 лет после начала заболевания [2]. Помимо этого, РА является фактором риска развития злокачественных новообразований, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек [3]. В результате общие экономические потери только в странах Европы оцениваются в 45 млрд долларов в год [4]. При этом затраты на диагностику и лечение РА (прямые экономические потери) занима-

ют лишь второе место; первое место, причем с большим отрывом (в 2–4 раза), занимают не прямые экономические потери, связанные со снижением/утратой трудоспособности и преждевременной смертью [4]. В структуре не прямых экономических потерь особое место занимают так называемые нематериальные потери, под которыми понимаются страдания больного и его близких. Одной из основных причин этих страданий являются психические расстройства (ПР), а именно: расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН), которые выявляются у большинства больных РА (89–93,6 и 30–66,4% соответственно) [5–8]. Известно, что любое депрессивное или тревожное расстройство снижает трудоспособность больных РА в среднем на

17–25% [9], а «большая» депрессия – почти в два раза [10]. Депрессия при РА ассоциируется с более высокой частотой других коморбидных заболеваний и увеличением летальности. Даже при правильно подобранной терапии РА депрессивное расстройство является независимым фактором риска развития ССЗ (в том числе инфаркта миокарда) и суицидального поведения, вдвое увеличивая риск преждевременной смерти [11, 12]. Годовая стоимость лечения пациента с РА увеличивается за счет коморбидной депрессии на 7,2% и более [10].

Патогенетическая общность ревматоидного артрита и расстройств тревожно-депрессивного спектра

Причины высокой частоты РТДС при РА, а также механизмы взаимоотношений между ними окончательно не выяснены. Общеизвестными факторами риска развития депрессии считаются женский пол, отягощенный по депрессии семейный анамнез, социальная депривация, отсутствие социальной поддержки и хронический психосоциальный стресс. При РА, как и при других хронических заболеваниях, для развития депрессии значимы также факторы, связанные с основным заболеванием: негативные мысли о болезни, хроническая боль, нетрудоспособность, неблагоприятные реакции лекарственной терапии [13].

В последние годы большинство исследователей поддерживают теорию двусторонних патогенетических связей, согласно которой РТДС и РА имеют общие провоцирующие факторы, в частности стрессовые, и во многом схожий провоспалительный патогенез, что способствует их взаимному прогрессированию [8, 13–15]. Провоцирует развитие РТДС (как, впрочем, и РА) хронический психосоциальный стресс, который вызывает дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), регулирующей стрессовый и иммунный ответ в организме, что сопровождается неконтролируемой выработкой провоспалительных цитокинов, а клинически проявляется снижением настроения, хронической болью, усталостью, нарушениями сна [8]. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что хроническое воспаление является первостепенным патофизиологическим механизмом развития депрессии [16]. Депрессия все чаще рассматривается не как исключительно ПР, а как системное заболевание, имеющее множество соматических проявлений и последствий [17]. Депрессия, как и РА, ассоциируется с увеличением концентрации биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [18, 19]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что высокие уровни «провоспалительных» медиаторов являются предикторами выявления депрессии [20] и ответа на «противовоспалительную» терапию [21]. Известно, что назначение интерферона α влечет за собой увеличение уровня «провоспалительных» медиаторов и ассоциируется с развитием «большой» депрессии как минимум у 1/3 пациентов [22], а предотвратить развитие депрессии в этом случае позволит профилактическое назначение антидепрессантов [23]. Кроме того, хроническая депрессия считается одной из основных причин умеренных КН [7, 8]. Патогенетическая общность РА и РТДС позволяет многим исследователям предполагать, что подходы к терапии РА и РТДС должны иметь точки соприкосновения.

Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений на активность ревматоидного артрита, приверженность лечению и эффективность терапии

РТДС и КН существенно снижают приверженность пациентов РА терапии, что негативно влияет на подавление воспалительной активности, боли, усталости, ухудшает качество жизни и прогноз в целом [24]. Тем не менее почти у половины (43%) больных РА с депрессией она остается нераспознанной и нелеченой [25–27]. Причинами этого являются недооценка тревожно-депрессивных симптомов пациентом и врачом-ревматологом – попытка связать все жалобы, имеющиеся у пациента, в том числе обусловленные РТДС, с основным заболеванием, предпочтительное обсуждение только тех вопросов, которые касаются физического здоровья, и, зачастую, неспособность пациента осознать депрессию и сформулировать жалобы в связи с плохой рефлексией и КН.

В систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. [14] обобщили имеющиеся данные, касающиеся влияния депрессии на активность РА, приверженность лечению и ответ на терапию РА. В результате тщательного отбора из 939 потенциально подходящих по тематике статей для анализа было оставлено семь с хорошей доказательной базой. Среди них было два проспективных исследования А.З. Zautra и соавт. [26, 27], которые показали, что депрессия существенно усиливает восприятие боли, которое оценивалось по числу болезненных суставов (ЧБС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, именно у пациентов с РА и с депрессией выраженность боли особенно увеличивалась в стрессовых условиях, что подчеркивает низкие адаптационные возможности таких пациентов и высокий риск обострений в условиях стресса. Сходные данные были получены в исследованиях, касающихся больных с ранним артритом и псориатическим артритом, однако в этих работах не отмечено влияния депрессии на объективный показатель активности заболевания – число припухших суставов (ЧПС) [28]. В то же время есть работы, в которых отмечено, что у больных РА с депрессией были значимо выше как субъективные (боль и ЧБС), так и объективный показатель активности РА – ЧПС, а «большая» депрессия ассоциировалась с низкой приверженностью терапии РА [25, 29]. Таким образом, усугубляя все перечисленные показатели, составляющие индекс активности РА DAS28 (Disease Activity Score), депрессия ассоциируется с более высокой активностью заболевания. Именно данная ассоциация часто приводит к искусственному занижению числа пациентов с РА, находящихся в ремиссии, а эта информация иногда является ключевой при оценке эффективности современной терапии РА [6]. В проспективном исследовании С. Leblanc-Trudeau и соавт. [30] на примере 275 пациентов с ранним артритом показано, что в группе больных с депрессией частота достижения ремиссии через год после начала наблюдения, согласно индексу SDAI (Simple Disease Activity Index), была значимо ниже (31,3% против 84,3%; $p < 0,001$), а время, потребовавшееся для достижения ремиссии, – больше, чем при отсутствии депрессии.

В работах М. Wong и D. Mulherin [31] и D.L. Matthey и соавт. [24] исследовалась приверженность пациентов РА терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Приверженность лечению оценивали по числу пациентов, прекративших прием препаратов по любым причинам, включая неэффективность. В течение

года M. Wong и D. Mulherin [31] не удалось выявить никаких ассоциаций между депрессией и отменой противоревматической терапии. Однако в работе D.L. Matthey и соавт. [24] отмечена значимая положительная связь [относительный риск (ОР) – 1,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–2,60] между депрессией и прекращением терапии ингибиторами ФНО α . Что интересно, если исключались случаи прекращения лечения в связи с неэффективностью терапии, эта связь усиливалась (ОР=1,86; 95% ДИ 1,01–3,43). Наблюдаемая разница между результатами исследований может быть связана с особенностями статистической обработки и другими причинами, влияющими на приверженность терапии. В частности, известно, что на приверженность лечению влияют доход пациента, определяющий его способность обеспечить себя лекарством, понимание значимости данной терапии, информированность о необходимых терапевтических дозах, сроках и возможных неблагоприятных реакциях терапии. Депрессия, как известно, ассоциируется с низким социально-экономическим статусом, а также с КН и суицидальным поведением, которые могут выражаться в непонимании значимости и нежелании постоянного приема препаратов.

В исследованиях, касающихся оценки влияния депрессии на эффективность терапии РА, отмечено, что депрессия может снижать как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность БПВП и ГИБП, которая оценивалась по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и выраженности боли (табл. 1). Данное явление может быть связано с низкой приверженностью лечению и несовершенством инструментов оценки эффективности терапии, а также с патогенетической общностью депрессии и РА и со способностью депрессии поддерживать хроническое воспаление на фоне дисфункции ГГНС в условиях хронического стресса [6, 14, 25].

Субъективность критериев оценки эффективности терапии ревматоидного артрита

Оценку эффективности терапии РА традиционно проводят по критериям EULAR и ACR. Напомним, что критерии EULAR учитывают динамику индекса активности РА DAS28, представляющего собой математическую формулу, основными компонентами которой являются следующие показатели: ЧПС, ЧБС, общая оценка состояния здоровья пациентом (ООСЗ) и СОЭ или уровень СРБ [32]. Критерии ACR позволяют зафиксировать клинически зна-

чимое улучшение (20%, 50% или 70%) ЧПС, ЧБС, а также как минимум трех из следующих пяти параметров: острофазовый показатель (например, СОЭ); общая оценка активности заболевания пациентом; общая оценка активности заболевания врачом; оценка пациентом боли; функциональный статус по опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ) [33]. К объективным показателям можно отнести лишь ЧПС и лабораторные маркеры: СОЭ и уровень СРБ. Таким образом, 50% показателей, составляющих критерии EULAR, и 70% показателей, составляющих критерии ACR, являются субъективными, следовательно, подвержены влиянию не зависящих от РА причин. Как известно, на восприятие боли и ООСЗ могут оказывать существенное влияние не только выраженность воспалительного процесса и деформации суставов, связанные с РА, но и РТДС, КН, хроническая усталость и нарушения сна (которые часто являются симптомом РТДС), а также синдром фибромиалгии. Доказано, что депрессия снижает болевой порог и усиливает восприятие боли при РА [34]. Хроническую усталость и нарушения сна, встречающиеся у многих пациентов с РА, в настоящее время также связывают с РТДС [35]. Около 20% пациентов с РА отвечают критериям фибромиалгии, которая в 80% случаев сочетается с РТДС [36]. Известно, что 63% пациентов РА с фибромиалгией имеют завышенные показатели DAS28 [37]. Для быстрой диагностики фибромиалгии в ревматологической практике и правильной ее коррекции в зависимости от преобладающих симптомов Ch.S. Boomershine [38] предлагает использовать опросник FIBRO (Fatigue, Insomnia, Blues (depression and/or anxiety), Rigidity (muscle and joint stiffness), Ow! (pain and work disability)). Автор также отмечает, что фибромиалгия обязательно должна учитываться при оценке эффективности терапии ГИБП у пациентов с РА. Подтверждает субъективность инструментов оценки активности и эффективности терапии РА работа L. Cordingley и соавт. [39], в которой авторы продемонстрировали достоверную связь субъективных компонентов индекса DAS28 – ЧБС и ООСЗ – с депрессией. Сильная корреляционная связь ($\beta = -0,61$; 95% ДИ 0,95–0,28; $p = 0,0003$) была выявлена между ЧБС и способностью осознавать свое заболевание, т. е. показатель ЧБС у пациентов с КН был значительно выше. Интересно, что все компоненты опросника Brief Illness Perception Questionnaire (IPQ), который использовался для оценки когнитивного и эмоционального восприятия пациентом своей болезни, значимо коррелировали с выраженностью депрессии и тревоги, что еще раз подтверждает тесную связь КН с РТДС.

Таблица 1 Влияние депрессии на эффективность терапии РА [14]

Исследование (число пациентов)	Диагностика депрессии	Лечение РА	Показатели оценки эффективности терапии РА	Статистический метод исследования	Достоверность ассоциации	Результат
Zautra A.J. и соавт., 2008 (n=144)	Критерии DSM-IV	Нефармакологическое	Динамика боли ЧПС/ЧБС ИЛ6	Модель панельных данных со случайными эффектами	Нет Да Да	Предшествующая депрессия снижает эффективность терапии
Hider S.L., 2009 (n=159)	Шкала HADS	Ингибиторы ФНО α	DAS28	Непараметрическая статистика	Да	Персистирующая депрессия снижает эффективность терапии при 3-месячном наблюдении
Kekow J., 2011 (n=389)	Шкала HADS	MT или MT+ЭТЦ	DAS28, критерии ACR, HAQ-DI, динамика боли	Параметрическая статистика ANCOVA	Да	Депрессия на момент включения в исследование снижает эффективность терапии при 2-летнем наблюдении

Примечание. MT – метотрексат, ЭТЦ – этанерцепт, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Учитывая значимое влияние РТДС и КН на величину индекса DAS28, а следовательно, на оценку эффективности проводимой терапии РА и решение вопроса о назначении дорогостоящих ГИБП, авторы предлагают в обязательном порядке проводить обследование пациентов с РА для диагностики РТДС и КН, а также включать в комплекс лечения РА когнитивно-поведенческую психотерапию.

Суждения о важности диагностики и своевременной коррекции депрессии для улучшения эффективности терапии у больных РА нашли отражение в недавних национальных рекомендациях канадских экспертов по лечению коморбидных состояний при РА, псориазе и псориатическом артрите [40]. Авторы также подчеркивают субъективность современных инструментов оценки активности и эффективности терапии РА и призывают внедрять мультидисциплинарный подход с привлечением узких специалистов и врачей общей практики к ведению пациентов для улучшения прогноза.

Влияние базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на расстройства тревожно-депрессивного спектра и когнитивные нарушения

Принимая во внимание патогенетическую общность РА и РТДС с преобладанием провоспалительных механизмов, можно было бы ожидать терапевтического эффекта противовоспалительных препаратов, в частности ГИБП, используемых последние 15 лет для лечения РА, в отношении депрессии и КН. По мнению ряда авторов, применение основных БПВП и ГИБП у пациентов с РА приводит к редукции отдельных симптомов депрессии, в том числе усталости и нарушений сна (табл. 2) [41–47]. Так, последний метаанализ результатов шести рандомизированных контролируемых исследований R. Abbott и соавт. [13] показал, что ингибиторы ФНО α слабо, но статистически значимо уменьшают выраженность депрессии и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как РА, анкилозирующий спондилит (АС), псориаз. Необходимо

отметить, что диагностика депрессии и тревоги в этих исследованиях проводилась только с помощью скрининговых психометрических опросников – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS), шкалы Бека для оценки депрессии (Beck Depression Inventory – BDI), что без участия психиатра и диагностики ПР по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью снижает качество диагностики и не дает объективной информации о частоте РТДС. Авторы не смогли окончательно ответить на вопрос о причине уменьшения симптомов депрессии и тревоги на фоне терапии ингибиторами ФНО α : связано ли оно непосредственно со снижением концентрации ФНО α или имеет вторичный характер и обусловлено уменьшением боли и увеличением функциональных возможностей на фоне улучшения течения хронического заболевания. С.Л. Raison и соавт. [21] при попытке лечить пациентов без РЗ с резистентной к терапии антидепрессантами «большой» депрессией ингибитором ФНО α инфликсимабом отметили положительный эффект препарата только у больных с изначально высоким сывороточным уровнем СРБ (>5 мг/л). Именно у ответивших на терапию инфликсимабом, т. е. у пациентов с повышенным уровнем СРБ, были также высокими уровни ФНО α и его растворимых рецепторов. Авторы делают вывод о том, что ингибиторы ФНО α показаны не всем пациентам с резистентной к терапии антидепрессантами депрессией, а эффективны только в случаях депрессии с высокими уровнями провоспалительных биомаркеров.

Помимо РТДС, актуальны для больных РА и КН. В большинстве случаев эти нарушения бывают умеренными и не достигают степени деменции [48]. Патогенетические механизмы КН при РА до настоящего времени не установлены. По последним данным, одним из значимых механизмов, лежащих в основе КН, является дисфункция нейроиммунной системы, приводящая к повышению кон-

Таблица 2 Эффективность ГИБП и БПВП в отношении симптомов депрессии по данным клинических исследований

Исследование	Диагноз, (число больных)	ГИБП/БПВП, дозы; длительность	Эффективность в отношении симптомов депрессии
Uguz F., 2009 [41]	РА (n=83)	Ингибиторы ФНО α	У пациентов, получающих ГИБП, реже выявлялись РТДС
Hoving J.L., 2009 [42]	РА (n=59)	АДА, 40 мг в 2 нед; 24 нед	Уменьшение усталости на 11,8% и повышение качества жизни на 12,3%
Moreland L.W., 2006 [43]	Ранний РА (n=304), поздний РА (n=131)	ЭТЦ, 25 мг 2 раза в неделю против МТ 20 мг/нед, для раннего РА ЭТЦ, 25 мг 2 раза в неделю против плацебо для позднего РА; 48 нед	Значимое уменьшение выраженности усталости на фоне лечения ЭТЦ при раннем РА (на 23–29%) и позднем РА (на 25–36%)
Wolf F., 2004 [44]	РА (n=21 016)	Ингибиторы ФНО α в стандартном режиме	Умеренное снижение выраженности усталости, нет преимущества ГИБП перед БПВП
Chauffier K., 2012 [45], метаанализ	РА (n=3837)	Ингибиторы ФНО α (n=1227) Ритуксимаб (n=420) Абатацепт (n=258) Тоцилизумаб (n=205) Плацебо (n=1727)	Слабое уменьшение выраженности усталости на фоне применения любых ГИБП и БПВП
Van Hoogmoed D., 2010 [46]	РА (n=171)	Стабильная терапия за 6 мес до включения – ингибиторы ФНО α (3–5 мг/кг; n=673) БПВП (n=104); 12 мес	При включении выраженность усталости значимо больше в группе ингибиторов ФНО α . ГИБП и БПВП не различаются между собой по влиянию на усталость и дают лишь слабый эффект в отношении этого показателя.
Taylor-Gjevve R.M., 2011 [47]	РА (n=10)	Ингибиторы ФНО α (ЭТЦ и АДА) в стандартном режиме 2 мес	Объективное (по данным полисомнографии) улучшение качества и продолжительности сна

Примечание. АДА – адалимумаб

центрации в крови и головном мозге провоспалительных цитокинов – ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , оказывающих повреждающее воздействие на мозг [49]. Гиперпродукция ФНО α считается в настоящее время ключевым звеном патогенеза болезни Альцгеймера – нейродегенеративного заболевания, характеризующегося прогрессирующей деменцией [49]. Существуют единичные работы, в которых отмечена ассоциация КН у больных РА с повышенным сывороточным уровнем ФНО α и ИЛ1 [50]. Исследования на животных и предварительные клинические исследования на людях показали эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, часто используемых при лечении больных РА, в отношении депрессии и шизофрении [51]. Кроме того, отмечено, что длительный прием этих препаратов ассоциируется со снижением риска развития КН различной степени выраженности, в том числе и при болезни Альцгеймера [52]. Доказательством важной роли провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α , в патогенезе КН являются работы, в которых периспинальное введение ингибитора ФНО α ЭТЦ пациентам с болезнью Альцгеймера приводило к уменьшению выраженности КН [53]. Кроме того, в пилотном исследовании G. Raftoy и соавт. [7] отмечено, что на фоне 12-недельной терапии пациентов с РА ингибитором ФНО α АДА отмечено значимое улучшение когнитивных функций.

Несмотря на оптимизм, который внушает положительный опыт применения ингибиторов ФНО α у больных РА с коморбидными РТДС и КН, данные ГИБП эффективны далеко не в каждом случае и не являются панацеей для лечения РТДС и КН у пациентов с РА. Одной из возможных причин недостаточной эффективности ГИБП в отношении симптомов депрессии и КН может быть то, что большинство ГИБП не проникают через гематоэнцефалический барьер из-за размеров молекулы и оказывают антицитокиновый эффект лишь на периферии, в то время как синтез провоспалительных цитокинов в головном мозге в условиях хронического стресса продолжает поддерживать дисфункцию ГНС и симптомы депрессии и КН [21, 54]. С другой стороны, известно, что ряд антидепрессантов обладают противовоспалительными свойствами. Можно предположить, что одновременное назначение ГИБП и антидепрессантов пациентам с РА и депрессией позволит добиться противовоспалительного эффекта как в периферическом кровотоке, так и в ЦНС, что улучшит эффективность терапии.

Эффективность антидепрессантов при ревматоидном артрите

Терапевтические аспекты, отражающие эффективность антидепрессивной терапии у больных РА, остаются крайне мало разработанными. В настоящее время можно привести лишь несколько исследований, направленных на изучение эффекта некоторых антидепрессантов – амитриптилина, пароксетина, дотиепина и сертралина – при лечении депрессии у больных РА [55, 56]. Лишь единичные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) показали высокую эффективность антидепрессантов при лечении депрессии у больных РА при минимальном количестве неблагоприятных реакций [55, 56]. Работы по изучению эффективности антидепрессантов у пациентов с депрессией показывают, что при их использовании достоверно снижается концентрация маркеров воспаления [57, 58]. В настоящее время точные механизмы

противовоспалительного эффекта антидепрессантов неизвестны, однако есть данные о том, что они способны опосредованно подавлять воспаление за счет влияния на функцию ГНС, регулирующей стрессовый и иммунный ответ и, в частности, синтез цитокинов, путем блокады обратного нейронального захвата нейротрансмиттеров в ЦНС [59]. Кроме того, антидепрессанты способны оказывать не прямое антиоксидантное действие путем повышения синтеза глутатиона, пероксидазы, каталазы и других компонентов антиоксидантной системы [60]. Применение антидепрессантов у больных РА с коморбидными депрессивными расстройствами снижает выраженность болей в суставах. Показано, что включение антидепрессантов в комплекс противоревматической терапии у пациентов с выраженной болью приводит к более быстрому и стойкому анальгетическому эффекту [55, 56]. Наиболее сильным анальгетическим эффектом при РА обладают трициклические антидепрессанты амитриптилин и дотиепин, обладающие норадренергическим действием [61, 62]. Результаты РПКИ эффективности дотиепина показали независимость обезболивающего и антидепрессивного действия, однако анальгетический эффект препарата был более стабилен у больных с регрессом депрессивной симптоматики. Помимо обезболивающего действия, терапия дотиепином приводила к улучшению качества жизни пациентов и уменьшению утренней скованности в суставах, характерной для РА [61]. Следует отметить, что влияние атипичных нейрорептиков, назначаемых при КН и имеющих антидепрессивные свойства, на боль при РА до настоящего времени не изучено, однако имеются доказательства их анальгетических свойств, полученные в исследованиях хронической боли иного генеза [63].

За последние несколько лет количество работ, подтверждающих эффективность ГИБП в отношении симптомов депрессии и демонстрирующих противовоспалительные свойства антидепрессантов, значительно увеличилось. В то же время работ по изучению влияния комбинации ГИБП и психофармакотерапии депрессии на краткосрочную и долгосрочную эффективность терапии РА до сих пор нет, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся влияния ГИБП на депрессию. Зачастую терапия ингибиторами ФНО α эффективна только для пациентов с депрессией и повышенной концентрацией воспалительных биомаркеров [21]. Если это так, то какой уровень ФНО α или других воспалительных маркеров у пациентов с депрессией может быть предиктором хорошего ответа на терапию? Существуют ли другие характеристики (биологические, психологические или социальные), которые помогут определить ответ на терапию ингибиторами ФНО α ?

Заключение

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточный опыт, позволяющий утверждать, что РТДС и КН являются частыми коморбидными РА расстройствами, значительно осложняющими курацию больных, течение основного заболевания, снижающими эффективность терапии и ухудшающими прогноз, что приводит к росту затрат на ведение больных РА. Комплексный персонализированный подход к ведению пациентов с обязательной диагностикой и лечением ПР психиатром, активным внедрением когнитивно-поведенческой психотерапии позволит улучшить течение РА и его прогноз, а также позволит избежать необоснованного назначения дорогостоящих препаратов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? *Rheumatology*. 2015;54(3):381-2. doi:10.1093/rheumatology/keu156
- Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R42. doi: 10.1186/ar2951
- Gabriel S, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669
- Комиссинская ИГ, Степченко АА, Ворона ИС. Фармакоэкономические аспекты лечения ревматоидного артрита. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008;(3):123-9 [Komissinskaya IG, Stepchenko AA, Vorona IS. Pharmacoeconomic aspects of treating rheumatoid arthritis. *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik "Chelovek I Ego Zdorov'e"*. 2008;(3):123-9 (In Russ.)].
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Kekow J, Moots R, Khandker R, et al. Improvements in patient reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
- Rafferty G, He J, Pearce R, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R263. doi:10.1186/ar4108
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клиническая медицина. 2014;(1):12-21 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic associations between immuno-inflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(1):12-21 (In Russ.)].
- Löwe B, Willand L, Fiehn Ch, et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66(3):395-402.
- Joyce AT, Smith P, Khandker R, et al. Hidden cost of rheumatoid arthritis, estimating cost of comorbid cardiovascular disease and depression among patients with RA. *J Rheumatol*. 2009;36(4):743-52. doi: 10.3899/jrheum.080670
- Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1013-9.
- Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheum*. 2011;6(6):617-23. doi: 10.2217/IJR.11.6
- Abbott R, Whear R, Nikolaou V, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and metaanalysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015 Sep;79(3):175-84. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
- Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology*. 2013;52(10):1785-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes356
- Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem. *Rheumatology*. 2006;45(11):1325-7. doi: 10.1093/rheumatology/ke1231
- Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science*. 2010;330(6011):1621-31. doi: 10.1126/science.330.6011.162
- Strain JJ, Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st Century. *Psychosomatics*. 2008;49:2. doi: 10.1176/appi.psy.49.2.93
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55:29-34. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.021
- Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009;39(3):413-23. doi: 10.1017/S0033291708003723
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:31-41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
- Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, et al. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment. *J Psychosom Res*. 2005;58:15-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2004.03.010
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961-6. doi: 10.1056/NEJM200103293441303
- Mattey DL, Dawes PT, Hassell AB, et al. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2021-4. doi: 10.3899/jrheum.100050
- Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, et al. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology*. 2009;48(9):1152-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep170
- Zautra AJ, Smith BW. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Psychosom Med*. 2001;63:687-96. doi: 10.1097/00006842-200107000-00022
- Zautra AJ, Yocum DC, Villanueva I, et al. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:457-63.
- Schieir O, Thombs BD, Hudson M, et al. Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis: a path analysis approach to assessing change. *J Rheumatol*. 2009;36(2):231-9. doi: 10.3899/jrheum.080147
- Cabrera-Marroquin R, Contreras-Yanez I, Alcocer-Castillejos N, Pascual-Ramos V. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):904-13.
- Leblanc-Trudeau C, Dobkin PL, Carrier N, et al. Depressive symptoms predict future simple disease activity index scores and simple disease activity index remission in a prospective cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2205-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev272

31. Wong M, Mulherin D. The influence of medication beliefs and other psychosocial factors on early discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Musculoskel Care*. 2007;5(3):148-59. doi: 10.1002/msc.107
32. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ.)].
33. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1360-4. doi: 10.1136/ard.2008.091454
34. Kojioma M, Kojioma T, Suzuki S, et al. Depression, inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1018-24. doi: 10.1002/art.24647
35. Ramsey-Goldman R, Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Amer Acad Phys Med Rehabil*. 2010;2(5):384-92. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.026
36. Inanc N, Yilmaz-Oner S, Can M, et al. The role of depression, anxiety, fatigue, and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1755-60. doi: 10.3899/jrheum.131171
37. Ranzolin A, Tavares Brenol JC, Bredemeier M. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):794-800. DOI: 10.1002/art.24430
38. Boomershine ChS. Effective rheumatoid arthritis treatment requires comprehensive management strategies. *Arthr Res Ther*. 2009;11:138. doi: 10.1186/ar2872
39. Cordingley L, Prajapati R, Plant D. The Biologics In Rheumatoid Arthritis Genetics And Genomics Study Syndicate (Braggss), Barton A. Impact of Psychological Factors on Subjective Disease Activity Assessments in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthr Care Res*. 2014;66(6):861-8. doi: 10.1002/acr.22249
40. Roubille C, Richer V, Starnino T. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112
41. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(1):50-5. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01905.x
42. Hoving JL, Bartelds GM, Sluiter JK, et al. Perceived work ability, quality of life and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:246-50. doi: 10.1080/03009740902748264
43. Moreland LW, Genovese MC, Sato R, Singh A. Effect of Etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res*. 2006;55(2):287-93. doi: 10.1002/art.21838
44. Wolf F, Michaud K. Fatigue, rheumatoid arthritis and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24831 patients. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2115-20.
45. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):60-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker162
46. Van Hoogmoed D, Franssen J, Blijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(7):1294-302. doi: 10.1093/rheumatology/keq043
47. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair BV, et al. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2011;3(5):227-33. doi: 10.1177/1759720X11416862
48. Лисицына ТА, Зельтун АЕ, Вельтишев ДЮ и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра и когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;11(2):96-103 [Lisitsyna TA, Zeltyn' AE, Vel'tishchev DYU, et al. Anxiety disorders and depressive disorders in rheumatoid arthritis patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;11(2):96-103 (In Russ.)].
49. Tarkowski E, Andreassen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1200-5. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1200
50. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Seravina OF, et al. Anti-inflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
51. Müller N, Schwarz MJ. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1452-65. doi: 10.2174/138161208784480243
52. Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, et al. Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache County study. *Neurology*. 2007;69(3):275-82. doi: 10.1212/01.wnl.0000265223.25679.2a
53. Tobinick EL, Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J Neuroinflammat*. 2008;5(1):2. doi: 10.1186/1742-2094-5-2
54. Janssen DGA, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25(3):201-15. doi: 10.1002/hup.1103
55. Slaughter JR, Parker JC, Martens MP, et al. Clinical outcomes following a trial of sertraline in rheumatoid arthritis. *Psychosom*. 2002;43(1):36-41. doi: 10.1176/appi.psy.43.1.36
56. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338
57. Miller AH, Maletic V, Raison ChL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
58. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):569-74. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00008-9
59. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15(5):473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116
60. Bian-Sheng JI, He JI, Guo-Ging LIU. Doxepine protects cultured neurons against oxidative stress-induced injury. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(3):297-300.
61. Ash G, Dickens CM, Creed FH, et al. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatology*. 1999;38:959-67. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.959
62. Huber AM, Tomlinson GA, Koren G, Feldman BM. Amitriptyline to relieve pain in Juvenile Idiopathic Arthritis: a pilot study using Bayesian metaanalysis of multiple N-of-1 Clinical Trials. *J Rheumatol*. 2007;34:1125-32. doi: 10.1186/ISRCTN95255919
63. Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, et al. Do second-generation «atypical neuroleptics» have analgesic properties: a structured evidence-based review. *Pain Med*. 2004;5(4):359-65. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04054.x