

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

АБРАМКИН

Антон Анатольевич

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИНАМИКИ
КОМОРБИДНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (ПЯТИЛЕТНЕЕ
РЕТРОСПЕКТИВНО-ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Специальность 14.01.22 — Ревматология;
14.01.06 — Психиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

Лисицына Т.А.,

доктор медицинских наук,

Вельтищев Д.Ю.

Москва — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 8 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 15 |
| 1.1. Социальная и экономическая значимость ревматоидного артрита. Проблема низкой эффективности терапии ревматоидного артрита..... | 15 |
| 1.2. Психические расстройства как фактор, влияющий на ревматоидный артрит и эффективность его терапии..... | 17 |
| 1.2.1. Встречаемость психических расстройств у больных ревматоидным артритом..... | 18 |
| 1.2.2. Стресс как общий фактор, провоцирующий ревматоидный артрит и расстройства тревожно-депрессивного спектра..... | 19 |
| 1.2.3. Ранние детские психические травмы как фактор риска расстройств тревожно-депрессивного спектра и ревматоидного артрита..... | 21 |
| 1.2.4. Депрессия как фактор риска ревматоидного артрита..... | 22 |
| 1.2.5. Общность патогенеза ревматоидного артрита и расстройств тревожно-депрессивного спектра..... | 24 |
| 1.2.6. Влияние психических расстройств на продолжительность жизни больных ревматоидным артритом..... | 27 |
| 1.2.7. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на функциональные способности и социальную адаптацию больных ревматоидным артритом..... | 27 |
| 1.2.8. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на восприятие боли пациентами с ревматоидным артритом..... | 29 |
| 1.2.9. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на усталость у больных ревматоидных артритом..... | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.10. Влияние психических расстройств на приверженность лечению больных ревматоидным артритом..... | 34 |
| 1.2.11. Влияние психических расстройств на воспалительную активность и эффективность терапии ревматоидного артрита..... | 37 |
| 1.2.12. Субъективность критериев оценки эффективности терапии ревматоидного артрита..... | 41 |
| 1.3. Влияние терапии ревматоидного артрита на симптомы психических расстройств..... | 43 |
| 1.4. Влияние психофармакотерапии психических расстройств на симптомы и эффективность терапии ревматоидного артрита..... | 47 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 52 |
| 2.1. Материал исследования..... | 52 |
| 2.1.1. Общая характеристика обследованных больных..... | 52 |
| 2.1.2. Клинико-лабораторная характеристика больных при включении в исследование..... | 53 |
| 2.1.3. Клинико-лабораторная характеристика больных в зависимости от выявленных психических расстройств при включении в исследование | |
| 2.2. Методы исследования..... | 60 |
| 2.2.1. Клинические методы исследования..... | 60 |
| 2.2.2. Комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование..... | 63 |
| 2.2.3. Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний..... | 67 |
| 2.2.4. Лабораторные методы обследования..... | 68 |
| 2.2.5. Методы статистической обработки..... | 69 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 71 |
| 3.1. Динамика стрессовых факторов и психических расстройств..... | 71 |
| 3.2. Динамика показателей активности ревматоидного артрита в зависимости от терапии..... | 82 |
| 3.3. Оценка эффективности терапии ревматоидного артрита..... | 89 |

| | |
|---|------------|
| 3.4. Влияние динамики стрессовых факторов и психических расстройств на восприятие боли..... | 94 |
| 3.5. Влияние динамики стрессовых факторов и психических расстройств на выраженность хронической усталости..... | 107 |
| 3.6. Влияние динамики стрессовых факторов и психических расстройств на функциональное состояние и качество жизни больных ревматоидным артритом..... | 117 |
| 3.7. Прогнозирование эффективности терапии ревматоидного артрита..... | 124 |
| 3.8. Прогнозирование достижения ремиссии больными ревматоидным артритом..... | 132 |
| 3.9. Алгоритм ведения больных ревматоидным артритом с учетом вероятных психических расстройств..... | 137 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 141 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 158 |
| ВЫВОДЫ..... | 161 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 163 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 164 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 215 |
| <i>Приложение 1.</i> Краткая шкала восприятия боли (Brief Pain Inventory)..... | 215 |
| <i>Приложение 2.</i> Скрининговая карта для выявления депрессии..... | 217 |
| <i>Приложение 3.</i> Шкала благополучия воз (WHO-WBI-5)..... | 219 |
| <i>Приложение 4.</i> Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)..... | 220 |
| <i>Приложение 5.</i> Карта оценки психотравмирующих ситуаций и непосредственных реакций..... | 222 |
| <i>Приложение 6.</i> Шкала восприятия стресса (PSS 10)..... | 223 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БАР — биполярное аффективное расстройство
- БПВП — базисные противовоспалительные препараты
- ВАШ — визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- вчСРБ — уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом
- ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ГТР — генерализованное тревожное расстройство
- ДИ — доверительный интервал
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИЛ — интерлейкин
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИМТ — индекс массы тела
- иФНО- α — ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа
- КН — когнитивные нарушения
- ЛЕФ — лефлуномид
- МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МТ — метотрексат
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ООСЗ — общая оценка состояния здоровья
- ОР — относительный риск
- ОШ — отношение шансов
- ПР — психические расстройства

- ПФТ — психофармакотерапия
- РА — ревматоидный артрит
- РДТ — ранние детские психические травмы
- РЗ — ревматические заболевания
- РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра
- РФ — ревматоидный фактор
- СД — сахарный диабет
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ЧБС — число болезненных суставов
- ЧПС — число припухших суставов
- ЭТЦ — этанерцепт
- ACR — American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)
- AUC — Area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой)
- BDNF — Brain-Derived Neurotrophic Factor (нейротрофический фактор мозга)
- BPI — Brief Pain Inventory (краткий опросник выраженности боли)
- DAS 28 — Disease Activity Score (индекс активности заболевания)
- DSM-5 — Diagnostic Statistical Manual, fifth edition (классификация психических болезней, пятый пересмотр)
- EQ-5D — EuroQol-5D (опросник качества жизни)
- EULAR — European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)
- FGF — Fibroblast Growth Factors (Факторы роста фибробластов)
- FSS — Fatigue Severity Scale (шкала выраженности усталости)
- HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

- HAM-A — Hamilton Anxiety Scale (шкала тревоги Гамильтона)
- HAQ — Health Assessment Questionnaire (анкета оценки здоровья)
- MADRS — Montgomery — Asberg Depression Rating Scale (шкала депрессии Монтгомери — Асберг)
- NF-κB — nuclear factor — κB (ядерный фактор транскрипции κB)
- OPG — остеопротегерин
- PSS — Perceived Stress Scale (шкала восприятия стресса)
- SDAI — Simplified Disease Activity Index (упрощенный индекс активности болезни)
- RANKL — рецепторы активаторы NF-κB лиганда
- WBI-5 — General Well-Being Index, 5-item ver. (пятибалльная шкала благополучия ВОЗ)

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [25]. Воспалительная активность, сохраняющаяся на протяжении длительного времени, сопровождается прогрессирующей деструкцией кости и суставного хряща и приводит к стойким ограничениям функциональных возможностей пациента [111]. Достижение минимальной активности РА, и в особенности ремиссии, существенно замедляет рентгенологическую прогрессию, улучшает функциональный статус и качество жизни, повышает производительность труда, снижает риск развития коморбидной патологии [302, 344, 398]. Именно достижение минимальной активности или ремиссии в наиболее короткие сроки сегодня рассматривается как первостепенная цель лечения РА [344].

Между тем терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) на протяжении как 6, так и 12 мес. позволяет достичь 50% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) лишь у 25–50% больных [96, 142], а с присоединением терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — у 40–60% [96, 142, 266]. В условиях реальной клинической практики по данным одномоментных межгрупповых исследований ремиссия по Disease Activity Score 28 (DAS 28 ($<2,6$)) наблюдалась у 20–25% больных, а по критериям ACR и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) 2011 г. — у 5–10% [336, 348]. Устойчивая клиническая ремиссия, сохранявшаяся на протяжении двух и более лет, наблюдалась лишь у 6–16% больных [82, 104, 336, 370].

Среди прочих предикторов ответа на терапию в последние годы все чаще выделяют сопутствующие РА расстройства тревожно-депрессивного спектра

(РТДС) и когнитивные нарушения (КН) [64, 82, 167, 191, 238]. Распространенность РТДС и КН среди больных РА во много раз превышает таковую в общей популяции и достигает 63–93,6% и 30–85%, соответственно [44, 50, 423, 3, 21, 124, 136, 138, 171, 243, 298, 340, 421]. РТДС как в краткосрочном, так и в долгосрочном прогнозе ассоциируются со снижением эффективности терапии РА, в частности с меньшей вероятностью достижения низкой активности и ремиссии на фоне терапии БПВП и ГИБП, неустойчивым характером ремиссии, уменьшением приверженности лечению [148, 191, 238, 313]. По данным ряда работ, депрессия также ассоциируется с более выраженной болью [197–199], усталостью [100–102] и социальной дезадаптацией [52, 178], низким качеством жизни [253], прогрессированием связанных с РА функциональных ограничений [52, 178], более высоким риском преждевременной смерти [392, 260].

Согласно результатам отдельных исследований, психофармакотерапия (ПФТ) снижает выраженность депрессии у больных РА [116, 170, 33]. Известно, однако, что при некоторых других заболеваниях действие антидепрессантов не ограничивается уменьшением выраженности симптомов депрессии. Так, антидепрессанты уменьшают интенсивность боли у больных фибромиалгией [49, 296], снижают активность и способствуют достижению ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника [227, 250], применение антидепрессантов ассоциируется со снижением гликемии у больных сахарным диабетом (СД) [51, 226, 303]. Результаты исследований, продемонстрировавших негативное воздействие РТДС на активность и исходы РА [116, 211, 238], указывают на необходимость оценки степени влияния адекватной ПФТ РТДС на эффективность терапии РА по примеру исследований, с успехом проведенных в группе больных СД, ишемической болезнью сердца (ИБС) и коморбидной депрессией [187]. Однако работ, которые адекватно оценивали бы влияние ПФТ на эффективность терапии и исходы РА в отдаленном прогнозе, к настоящему времени опубликовано не было.

Цель исследования

Определить особенности течения РА в зависимости от динамики коморбидных психических расстройств (ПР) для оптимизации тактики ведения больных.

Задачи исследования

1. В рамках пятилетнего ретроспективно-проспективного исследования у больных РА проанализировать динамику коморбидных ПР в зависимости от терапии РА и ПФТ.
2. Оценить эффективность пятилетней терапии больных РА по критериям EULAR, SDAI и числу больных в ремиссии в зависимости от динамики стрессовых факторов и ПР.
3. Определить особенности восприятия боли пациентами с РА в зависимости от динамики стрессовых факторов и ПР.
4. Установить выраженность хронической усталости у больных РА в зависимости от динамики стрессовых факторов и ПР.
5. Проанализировать выраженность функциональной недостаточности, качество жизни и приверженность терапии больных РА в зависимости от динамики стрессовых факторов и ПР.
6. Разработать алгоритм ведения больных РА с коморбидными ПР.

Научная новизна

Впервые в России в ретроспективно-проспективном пятилетнем исследовании установлено значимое негативное влияние хронических стрессовых факторов и ПР на эффективность терапии пациентов с РА.

Впервые показано, что адекватная по дозе и длительности ПФТ ПР улучшает приверженность пациентов лечению и эффективность терапии РА БПВП и ГИБП, способствуя достижению ремиссии РА.

Впервые разработан алгоритм ведения больных РА с ПР, а также апробирована мультидисциплинарная партнерская модель помощи этим пациентам.

Практическая значимость

В результате пятилетнего ретроспективно-проспективного наблюдения за большой когортой пациентов получены объективные данные о высокой частоте ПР среди больных РА и их существенном негативном влиянии на течение, исходы заболевания и эффективность проводимой терапии.

В практику здравоохранения по итогам проведенной работы рекомендовано внедрение скрининговых, клинико-психопатологических и клинико-психологических методов обследования пациентов, с помощью которых возможно раннее выявление ПР и выделение групп высокого риска неэффективности терапии РА БПВП и ГИБП.

Разработаны прогностические формулы, которые позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью определить вероятность хорошего или удовлетворительного ответа по критериям EULAR на стандартную терапию РА и вероятность достижения ремиссии РА с учетом ПР и их ПФТ.

Положения, выносимые на защиту

1. ПР, характерные для большинства больных РА, регрессируют только на фоне адекватной по дозе и длительности ПФТ. Стандартная терапия РА существенно не влияет на частоту и выраженность ПР.

2. Хроническая депрессия усугубляет воспалительную активность РА, функциональную недостаточность, выраженность боли, усталости, снижает качество жизни и приверженность лечению больных РА.

3. РТДС и шизотипическое расстройство снижают эффективность стандартной терапии РА БПВП и ГИБП, препятствуя уменьшению воспалительной активности РА и достижению ремиссии.

4. Своевременное выявление и лечение ПР позволяет повысить эффективность терапии и улучшить прогноз РА.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

На основе анализа имеющихся литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, автором определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы. Автором были разработаны протоколы исследований, сформированы специальные электронные базы для хранения, накопления и использования данных на 128 больных РА, выполнена статистическая обработка материала. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой автором лично проведен физикальный осмотр обследуемых лиц, анализ клинико-лабораторных данных, результатов скринингового, клинико-психопатологического и клинико-психологического обследования. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основе сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Внедрение в практику

Основные результаты работы, проведенной в рамках программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» (тема № 354, регистрационный номер 01.2.014.54644, УДК (616.72-002.77+616.5-002.525.2)-06:616.89)), внедрены в практику ФГБНУ НИИР

им. В.А. Насоновой и Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Совместно с медицинскими психологами и психиатрами — научными сотрудниками Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России проведен скрининг, психопатологическая диагностика и ПФТ ПР. С целью ранней диагностики ПР осуществляется динамическое наблюдение за больными РА.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ: 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ, и 7 тезисов, 5 из которых в зарубежной печати.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены: на Научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов — науке» (Москва, 22 марта 2016 г.); VII Съезде ревматологов России (Москва, 25–28 апреля 2017 г.); ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» (Москва, 22–24 ноября 2017 г.); 17-й Международной конференции по болезни Бехчета (Матера, 13–17 сентября 2016 г.); ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 13–15 июня 2017 г. (постерный доклад), Амстердам, 13–16 июня 2018 г. (постерный доклад), Мадрид, 12–15 июня 2019 г. (постерный доклад)); XVII Всемирном конгрессе психиатров WPA

(Берлин, 12 октября 2017 г.); 26-м Европейском конгрессе психиатров ЕРА (Ницца, 3–6 марта 2018 г.).

Проведение исследование одобрено 14.01.2016 г. комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 18 сентября 2018 г. (протокол № 21 от 18.09.2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 223 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 33 отечественных и 402 зарубежных источника, шести приложений. Диссертация проиллюстрирована 53 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Социальная и экономическая значимость ревматоидного артрита.

Проблема низкой эффективности терапии ревматоидного артрита

Среди иммуновоспалительных РЗ РА имеет наибольшую социальную и экономическую значимость. Во-первых, она обусловлена высокой распространенностью РА как в мире (от 0,18 до 1,1%), так и в нашей стране (по официальным данным в Российской Федерации — 0,6%) [269, 333]. Во-вторых, РА характеризуется прогрессирующим поражением суставов, которое приводит к стойкому ограничению функциональных возможностей больного и существенно снижает качество жизни [164, 169, 4]. В частности, уже через 5 лет после начала заболевания трудоспособность теряют от 7,7 до 30% больных [350, 401]. По данным российских регистров, в России нетрудоспособны около 36% больных РА [24]. В-третьих, РА является фактором риска развития множества коморбидных заболеваний, основная доля которых приходится на сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения, остеопороз, СД, злокачественные новообразования, хроническую болезнь почек и различные инфекционные заболевания [39, 86, 202, 397, 369, 412, 27]. В-четвертых, важное для любого государства и общества значение имеют связанные с заболеванием экономические потери и общее бремя данной болезни [388]. Для РА структура экономических потерь выглядит следующим образом.

Прямые экономические потери — сумма общих затрат на диагностику и лечение РА, включая стоимость лекарств, амбулаторного и стационарного лечения [12]. В эпоху ГИБП, которые широко доступны в развитых странах, доля прямых потерь в некоторых странах Европы и в Японии не превышает 20–40% [160, 180, 194, 383, 407, 11].

Непрямые экономические потери — материальные затраты, связанные с недопроизведенной обществом продукцией вследствие снижения или утраты трудоспособности и преждевременной смерти больных [12]. Именно на долю непрямых потерь приходится оставшиеся 60–80% затрат [59, 160, 180, 194, 247, 347, 383, 407, 11].

Особое место в структуре экономических потерь занимают так называемые нематериальные потери. Этим термином обозначают «затраты, обусловленные психоэмоциональными переживаниями пациента, физическими и моральными страданиями, материальными и семейными проблемами» [12]. Причиной этих страданий могут являться любые проявления болезни, включая боль, утомляемость, низкое качество жизни, социальную дезадаптацию, функциональные ограничения. Важно, что факторы, формирующие эти нематериальные потери, непосредственным образом связаны с ПР, и вместе они существенно влияют на размеры экономических потерь и усугубляют общее бремя заболевания [87, 175, 220, 264, 415].

Несмотря на совершенствование методов терапии РА, эффективность его лечения по-прежнему далека от идеальной. Согласно результатам недавнего метаанализа, 50% улучшения по критериям ACR 50 на фоне терапии метотрексатом (МТ) как через 6, так и через 12 мес. терапии достигают порядка 40% пациентов [142]. Эффективность лефлуномида (ЛЕФ) и сульфасалазина сравнима с эффективностью терапии МТ, и частота ACR 50 на фоне их приема колеблется от 25 до 52% [96]. И хотя с присоединением терапии ГИБП вероятность достижения ACR 50 возрастает до 60%, доля больных, прекращающих лечение тем или иным препаратом, по-прежнему велика [142, 266]. Так, в течение года около четверти больных, принимающих МТ или ЛЕФ, прекращают прием препарата в связи с недостаточной эффективностью, и около 13% — в связи с возникновением побочных эффектов [142, 223, 365]. Что интересно, примерно 30–40% пациентов с РА, у которых отмечена неэффективность МТ, не отвечают и на назначенные впоследствии ингибиторы

фактора некроза опухоли-альфа (иФНО- α) [414]. В целом же, согласно результатам метаанализа A. Souto и соавт., в восьми исследованиях, которые длились менее 3 лет и включали все типы иФНО- α , терапия была отменена в среднем у каждого пятого пациента (у 9% в связи с нежелательными реакциями, и у 10% — в связи с неэффективностью), а в 11 исследованиях длительностью более 3 лет — у каждого третьего (17 и 18% соответственно) [354]. По данным E. Nikirphorou и соавт., в течение 5 лет от начала приема первого ГИБП лечение прекращают почти 50% пациентов [275]. В конечном счете у существенной доли больных РА заболевание остается активным, несмотря на продолжительное лечение самыми современными препаратами. В этой связи определение факторов, влияющих на эффективность терапии РА, представляется чрезвычайно значимым направлением исследований [345].

1.2. Психические расстройства как фактор, влияющий на ревматоидный артрит и эффективность его терапии

ПР, преимущественно тревожно-депрессивного спектра, и КН распространены в популяции больных РА очень широко и могут являться одним из предикторов плохого ответа на терапию РА [238, 19]. Результаты эпидемиологического исследования COMORA определили депрессию как самое частое коморбидное расстройство при РА [98].

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о негативном влиянии коморбидных ПР на РА. Можно с уверенностью утверждать, что РТДС и КН значительно усложняют ведение больных и ухудшают течение основного заболевания [238, 19]. Сопутствующие РА ПР увеличивают риск развития других коморбидных заболеваний, преждевременной смерти, способствуют усугублению связанных с РА функциональных ограничений [224, 238]; они существенно затрудняют социальную адаптацию

больных, влияют на восприятие боли и выраженность ощущения усталости [52, 112]. Что немаловажно, ПР ассоциируются и являются предиктором низкой приверженности больных РА лечению [85].

Известно, что ПР поддерживают и усугубляют воспалительную активность и отражаются на оценке эффективности терапии РА. При этом негативное влияние ПР на индексы активности РА не ограничивается лишь приростом значений показателей, отражающих субъективное восприятие болезни пациентом (число болезненных суставов (ЧБС) и общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) и врачом, но распространяется и на объективные показатели, в частности на число припухших суставов (ЧПС) [231, 238].

Таким образом, учитывая негативное влияние коморбидных ПР на различные проявления РА, их можно рассматривать как фактор, потенциально способный оказать влияние на эффективность терапии РА.

1.2.1. Встречаемость психических расстройств у больных ревматоидным артритом

По последним данным, распространенность депрессивных расстройств в популяции больных РА варьируется от 22 до 85,2%, тревожных — от 24 до 84,1% [99, 105, 124, 166, 171, 235, 239, 353, 19]. При этом суммарная распространенность тревожных и депрессивных расстройств составляет порядка 63–87,6%, а по данным, полученным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой совместно с Московским НИИ психиатрии Минздрава России за последние 10 лет, достигает 93,6% [124, 171, 3, 21]. В свою очередь, КН также распространены среди больных РА достаточно широко. По результатам семи исследований, проведенных в период с 2002 по 2017 г., а также метаанализа 15 работ распространенность КН в популяции больных РА варьируется от 30 до 85% в зависимости от вовлечения тех или иных когнитивных функций (наибольшие нарушения наблюдались в

тестах на зрительно-пространственную ориентацию, вербальную память, концентрацию внимания и планирование) [44, 50, 136, 138, 243, 298, 340, 421, 423].

1.2.2. Стресс как общий фактор, провоцирующий ревматоидный артрит и расстройства тревожно-депрессивного спектра

К настоящему времени накоплено достаточно доказательств того, что провоцирующим фактором для развития РТДС и РЗ, в том числе РА, являются хронические стрессовые (психотравмирующие) факторы. В частности, в работе L. Stojanovich показано, что более 80% пациентов с РЗ испытывают психоэмоциональный стресс до начала РЗ. Хронический стресс как фактор, провоцирующий РЗ, указали 75,8% больных системной красной волчанкой, 44,8% больных с антифосфолипидным синдромом, 42,5% пациентов с РА [360]. Те же ассоциации характерны и для РТДС. В обзоре G. Slavich и M. Irwin отмечено, что различные хронические стрессовые факторы в 2,5–21,6 раза увеличивает риск развития большой депрессии в популяции [342].

Связь дебюта РЗ и РТДС со стрессовыми факторами имеет патогенетическое обоснование. Хронический психосоциальный стресс 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 [113, 289, 304, 6, 9, 16]. Действительно, базовая активность ГГНС и ее реакция на повторные стрессы (адаптация) тесно связаны с иммунным ответом: в норме под воздействием острого стресса уровни кортизола (который отражает активацию ГГНС) и интерлейкина-6 (ИЛ) резко возрастают, а затем быстро снижаются [76]. В случае адекватной адаптации под воздействием стресса наблюдается меньший выброс кортизола, в то время как ИЛ-6 возрастает сильнее;

при этом оба показателя затем довольно быстро снижаются. Неадекватная же адаптация к стрессу (в том числе дезадаптация под воздействием хронического стресса) проявляется следующим образом: уровни кортизола и ИЛ-6 возрастают в меньшей степени, но снижаются в течение значительно более длительного времени. То есть ГГНС и иммунная система в течение нескольких месяцев и лет остаются активны, постоянно поддерживая минимальный уровень воспаления, провоцируя различные поведенческие отклонения, дисрегуляцию высшей нервной деятельности и КН [70].

Этот механизм имеет важное значение в развитии множества аутоиммунных заболеваний, включая РА и депрессию [69, 70, 120, 123, 92, 368]. Так, о высоких концентрациях ИЛ-6 и ФНО- α в крови больных депрессией и связи этих нарушений с дисрегуляцией иммунной системы сообщается в двух крупных метаанализах [149, 389]. P.S. Но и соавт. удалось не только продемонстрировать нарушения в работе иммунной системы у больных с большим депрессивным расстройством и дистимией (хронической слабо выраженной депрессией), но и выявить различия в дисрегуляции иммунного ответа между этими состояниями [151]. Подтверждением этой гипотезы может считаться и метаанализ J. Zorn и соавт., который показал, что неадекватная реакция ГГНС на разные виды стресса наблюдается при различных ПР, а у больных рекуррентной депрессией наиболее выраженные отклонения в работе ГГНС наблюдаются во время обострения, а в период ремиссии эти отклонения минимизируются [434]. Данное наблюдение может отчасти объяснять описанную ранее ассоциацию между воздействием стресса, обострением депрессии и последующим обострением РА. В обзорной статье D. Carroll и соавт. приведены весомые доказательства влияния хронического стресса и дисрегуляции ГГНС на оценку больными своего общего состояния: признаки дисрегуляции ГГНС ассоциируются с низкой оценкой, что в ревматологической практике может проявляться более высоким баллом по ВАШ ООСЗ [70].

1.2.3. Ранние детские психические травмы как фактор риска расстройств тревожно-депрессивного спектра и ревматоидного артрита

Среди стрессовых и психотравмирующих факторов особое значение для последующей заболеваемости как РЗ, так и РТДС имеют ранние детские психические травмы (РДТ). События, происходящие в детстве, определяют последующую жизнь человека. Есть много доказательств того, что РДТ ассоциируются с повышенной заболеваемостью хроническими соматическими и психическими заболеваниями, суицидами и ранней смертью. По данным исследования «Опыт неблагоприятного детства» (Adverse Childhood Experiences, ACE), проведенного правительственным Центром по профилактике и контролю заболеваемости США, включающего более 9 тыс. участников, обнаружены корреляции между пережитым насилием или отсутствием заботы в детстве и повышенным уровнем заболеваемости хроническими болезнями, рискованным поведением и сокращенной продолжительностью жизни [114].

Существуют доказательства того, что РДТ также предрасполагают к развитию РА. Интересна в этой связи немецкая работа С. Spitzer и соавт., в которой был обследован 331 пациент с РА и 662 здоровых добровольца, подобранных по возрасту и полу [357]. Вероятность выявления РДТ была выше у больных РА и в большей степени касалась женщин. В частности, в два раза выше была вероятность выявления эмоционального пренебрежения и в 2,6 раза — эмоционального насилия. В других работах также показано, что физическое насилие в детстве увеличивает риск развития РА на 50%, а у 13–50% больных РА выявляется перенесенное в детстве сексуальное или физическое насилие [68, 129, 404].

Согласно результатам метаанализа К. Bernard и соавт., такие РДТ, как пренебрежение и унижение, недостаток внимания к ребенку, различные формы родительской депривации, а также физическое и эмоциональное насилие достоверно ассоциируются с дисрегуляцией системы ГНС, в то время как у детей, росших в нормальной психологической обстановке, таких изменений не

наблюдалось [55]. Доказано, что РДТ ассоциируются с повышением концентрации биомаркеров воспаления во взрослом возрасте. Так, в работе А. Danese и соавт. показано, что детские психотравмы — фактор риска клинически значимого повышения уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и лейкоцитов спустя 20 лет (относительный риск (ОР) — 1,8), а 10% всех случаев хронического воспаления низкой степени (low-grade) по СРБ в популяции обусловлено РДТ. Известны также работы, в которых отмечена связь РДТ со стойко повышенным уровнем ИЛ-6 [88]. В частности, в работе G. Miller и соавт., основанной на наблюдении за 147 здоровыми женщинами, отмечена связь детских психотравм с двукратным увеличением частоты депрессивных расстройств и более значимым повышением уровня СРБ и ИЛ-6, сохраняющегося даже после успешной терапии депрессии [252].

Более того, признаки нарушений в работе ГГНС (повышение уровней провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , и снижение противовоспалительных) наблюдаются и у беременных женщин, которые негативно оценивали характер своих взаимоотношений с партнером, что, как полагают авторы, может повлиять на состояние плода и последующую жизнь ребенка [207, 314, 323].

Учитывая тот факт, что РДТ, несомненно, рассматриваются как один из факторов риска развития РА и депрессии, данные наблюдения позволяют раскрыть одну из возможных патогенетических ассоциаций между этими тремя явлениями.

1.2.4. Депрессия как фактор риска ревматоидного артрита

Известно, что депрессия ассоциируется с более высокой заболеваемостью хроническими соматическими заболеваниями и, наоборот, хроническое соматическое заболевание — фактор риска депрессии [125, 292]. Согласно результатам ряда исследований, стрессовые факторы и РТДС нередко

предшествуют возникновению и последующим обострениям РА [110, 233, 422, 13]. Так, R. Marrie и соавт. провели масштабное популяционное исследование, охватившее когорту людей, заболевших хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе и РА) на протяжении 24 лет (с 1989 по 2012 гг.) [233]. Согласно полученным данным, у больных РА ($n=6350$), как и у больных рассеянным склерозом и воспалительными заболеваниями кишечника, заболеваемость (скорректированная по числу человеко-лет) тревожными ($OR=1,30$; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,12–1,51) и депрессивными ($OR=1,54$; 95% ДИ=1,30–1,84) расстройствами за 5 лет до начала основного заболевания была достоверно выше, чем в группе контроля ($n=65\,424$). И наоборот, во втором исследовании тех же авторов показано, что у людей с уже имеющимися хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе и РА) риск депрессии (скорректированный по числу человеко-лет) достоверно выше, чем в группе контроля: для РА OR развития депрессивных расстройств — 1,56 (95% ДИ=1,47–1,66) и тревожных расстройств — 1,28 (95% ДИ=1,20–1,36) [232].

В другом крупном популяционном исследовании M. Lu и соавт. было установлено, что у людей с уже имеющейся депрессией риск возникновения РА на 65% выше, чем у больных без депрессии ($OR=1,65$; 95% ДИ=1,41–1,77) [224]. При этом риск возникновения депрессии у больных РА также выше, чем в группе контроля ($OR=1,69$; 95% ДИ=1,51–1,87). Схожие, но не сопоставимые данные получены M. Tegethoff и соавт. для заболеваний суставов (и других хронических заболеваний) среди подростков: аффективные расстройства в полтора раза чаще развивались на фоне уже имеющихся заболеваний суставов ($OR=1,5$; 95% ДИ=0,66–3,45), а последние — в 3,36 раза чаще — на фоне аффективных расстройств ($OR=3,36$; 95% ДИ=1,95–5,77) [374].

Согласно результатам исследования V. Yilmaz и соавт., стресс и аффективные расстройства предшествовали обострениям РА в 86% случаев [422]. S. Patten в своих работах показал, что наличие хронических соматических заболеваний (в том числе и РА) с коморбидной большой депрессией

ассоциируется с более высокой частотой и продолжительностью депрессивных эпизодов [291, 293].

J. Euesden и соавт. на основе данных популяционной когорты Национального исследования развития ребенка (NCDS) в Великобритании изучили связь между депрессией и 23 аутоиммунными заболеваниями на выборке из 8174 испытуемых, рожденных в 1958 г. [108]. Обследование включало в себя генотипирование с определением полигенного риска депрессии и РА, а также периодические опросы о наличии аутоиммунных и депрессивных расстройств. Согласно результатам исследования, была выявлена значимая тенденция к коморбидной ассоциации между аутоиммунными заболеваниями и депрессией (Отношение шансов (ОШ) — 1,66, 95% ДИ=1,27–2,15). При этом аутоиммунное заболевание повышало риск последующей депрессии (ОР=1,39, 95% ДИ=1,11–1,74), а депрессия — риск последующего аутоиммунного заболевания (ОР=1,40, 95% ДИ=1,09–1,80), независимо от генетического риска развития аутоиммунного заболевания и депрессии.

1.2.5. Общность патогенеза ревматоидного артрита и расстройств тревожно-депрессивного спектра

Принимая во внимание тесные взаимосвязи между РА и РТДС, можно предположить, что у этих состояний есть общие черты на уровне патогенеза. 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 [34, 312, 338, 16]. Избыточные концентрации в крови провоспалительных медиаторов, согласно данным эпидемиологических исследований, являются предикторами как депрессии и КН, так и ответа на противовоспалительную терапию [128, 298, 306]. Все чаще депрессию рассматривают не как

исключительно ПР, а как системное расстройство, имеющее множество соматических проявлений и последствий, и хроническое воспаление может представлять собой первостепенный патофизиологический механизм их развития [361].

Как и РА, депрессия ассоциируется с нарушением нормального функционирования ГГНС и, соответственно, увеличением концентрации биомаркеров воспаления, таких как СРБ, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α и др. [65, 84, 103, 106, 134, 156, 222, 298, 332]. Известно, в частности, что как введение в кровь эндотоксина, так и назначение интерферона- α или ИЛ-6 вызывают увеличение уровня провоспалительных медиаторов и ассоциируется с развитием большого депрессивного расстройства как минимум у одной трети пациентов, предотвратить развитие депрессии в этих случаях позволяет профилактическое назначение антидепрессантов [53, 106, 53, 106, 265, 279, 329].

Хотя патогенетические механизмы КН при РА до настоящего времени не установлены, основные звенья патогенеза КН представляются сходными с таковыми при депрессии [78]. В частности, одним из факторов, предрасполагающих к развитию КН, является дисрегуляция ГГНС, и единичные работы демонстрируют ассоциацию КН у больных РА с повышенным сывороточным уровнем ФНО- α и ИЛ-1, 2, 4 и 6 [78, 298, 18]. В то же время гиперпродукция ФНО- α считается ключевым звеном патогенеза болезни Альцгеймера — нейродегенеративного заболевания, характеризующегося прогрессирующей деменцией [145, 153]. Исследования на животных и предварительные клинические исследования на людях показали эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), часто используемых при лечении больных РА, в отношении депрессии и шизофрении, а длительный прием этих препаратов ассоциируется со снижением риска развития КН различной степени выраженности, в том числе и при болезни Альцгеймера [141, 261]. Доказательством важной роли провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , в патогенезе КН являются работы, в которых периспинальное и подкожное введение иФНО- α этанерцепта (ЭТЦ) пациентам с

болезнью Альцгеймера приводило к уменьшению выраженности КН [63, 377]. Кроме того, в пилотном исследовании G. Raftery и соавт. отмечено, что на фоне 12-недельной терапии пациентов с РА и ФНО- α адалимумабом отмечено значимое улучшение когнитивных функций [305].

РА, депрессия и КН имеют общие особенности в экспрессии ряда сигнальных белков и ростовых факторов. Так, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), играющий важную роль в поддержании хронического воспаления и прогрессировании деструкции суставов, обнаруживается в повышенной концентрации при депрессии и ассоциируется с более высокой активностью РА [286, 366, 372]. Также с костной деструкцией при РА связана гиперпродукция RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B) и нарушение баланса между RANKL и остеопротегерином (OPG), в то время как нарушение баланса RANKL/OPG характерно и для депрессии, что частично обуславливает более низкую плотность костной ткани у больных депрессивными расстройствами [79, 127, 179, 433]. Избыточные концентрации нескольких подвидов фактора роста фибробластов (Fibroblast Growth Factors — FGF) у больных РА ассоциируются с активностью заболевания, выраженностью воспаления, наличием в крови ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и концентрацией маркеров костной резорбции. У больных депрессией FGF тоже обнаруживается в более высоких концентрациях, которая снижается после назначения антидепрессантов [133, 158, 330]. По некоторым данным, РА и депрессия характеризуются также снижением концентрации мозгового нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF) — белка, ответственного за поддержание нейропластичности и модуляцию болевых импульсов, которая восстанавливается на фоне назначения антидепрессантов [119, 133, 279, 294]. Снижение концентрации BDNF, наряду с влиянием провоспалительных цитокинов и других факторов, в настоящее время считается одним из связующих звеньев между хронической депрессией и КН [305, 16].

Патогенетическая общность РА и РТДС позволяет многим исследователям предполагать, что подходы к терапии РА и РТДС должны иметь точки соприкосновения.

1.2.6. Влияние психических расстройств на продолжительность жизни больных ревматоидным артритом

Роль ПР при РА не исчерпывается лишь причинением психоэмоциональных страданий. ПР влияют практически на все аспекты жизни больного и негативно воздействуют на отдаленные исходы заболевания [214, 268, 325, 327, 381, 415]. Так, сопутствующие РА депрессивные расстройства увеличивают риск развития коморбидных заболеваний и повышают риск преждевременной смерти [42, 122, 224, 380]. J. Van den Hoek и соавт. показали, что увеличение суммы баллов по шкале депрессии центра эпидемиологических исследований США (CES-D) на 1 в популяции больных РА сопровождается возрастанием риска преждевременной смерти на 2% [392], а в работе A. Morris и соавт. доля больных РА с сопутствующей депрессией среди умерших была вдвое выше, чем больных без депрессии [260], что согласуется с более ранними результатами D.C. Ang и соавт. [42]. Что немаловажно, среди пациентов с РА депрессия также ассоциируется с более высоким риском суицида [122, 375, 380].

1.2.7. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на функциональные способности и социальную адаптацию больных ревматоидным артритом

РТДС способствуют усугублению связанных с РА функциональных ограничений и существенно затрудняют социальную адаптацию больных. В своих работах N. Joshi и соавт. [178] и J. Venka и соавт. [52] продемонстрировали, что тревожные и депрессивные расстройства тесно ассоциируются с выраженностью

социальной дезадаптации у больных РА. Депрессия является значимым предиктором снижения физической и социальной активности, трудоспособности, повышения выраженности боли и ограничения функций суставов. В работе S. Ormseth и соавт. показано, что наибольшее влияние на такой показатель качества жизни, как «влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность» [284], оказывает не только собственно выраженность функциональных ограничений, но и депрессия. Косвенно на связь психических факторов и социальных ограничений при РА указывают и данные О.В. Кремлевой, согласно которым у больных РА и больных невротическими расстройствами наблюдались сходные оценки выраженности нарушений в социальных аспектах качества жизни [15].

С. Kronisch и соавт. успешно построили статистическую регрессионную модель и разработали инструмент (набор критериев), позволяющий предсказать наличие у пациента с РА значимых функциональных ограничений ($HAQ \geq 1$) через 1 год [205]. Окончательный вариант модели включил в себя только 5 показателей: значение исходного индекса HAQ, выраженность депрессии по шкале HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии) ≥ 11 баллов, выраженность тревоги по шкале HADS ≥ 11 баллов, профессиональная занятость, абсентеизм и значение индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м². Замечательно при этом, что в модель не вошли показатели активности заболевания, а высокая выраженность показателей депрессии и тревоги явилась одним из наиболее значимых предикторов повышения индекса HAQ, уступая по значимости лишь его исходному значению ($OR=2,52$, $2,37$ и $2,67$ соответственно). В работе G. Karpouzas также было показано, что клинически значимая депрессия (балл по шкале PHQ-9 ≥ 10) была значимым предиктором усугубления функциональных ограничений у больных РА через 6 и 12 мес. [184].

К иному подходу прибегли Y. Miwa и соавт. [253]. Они проанализировали характеристики пациентов РА, находящихся в функциональной ремиссии, и сравнили их с таковыми у пациентов с выраженными функциональными

нарушениями. Помимо прочих факторов, у больных, достигших функциональной ремиссии, была меньшая выраженность депрессии по шкале Гамильтона и более высокие баллы по всем категориям опросника SF-36 (означает лучшее качество жизни). В то же время с помощью многофакторного анализа удалось выявить лишь 2 предиктора достижения функциональной ремиссии — более низкие значения HAQ и более высокие значения SF-36 в категории психического здоровья (означает лучшее состояние психического здоровья).

Существенное влияние депрессии на функциональные ограничения у больных РА было также отмечено в других работах G. Karpouzas [183], работах M. Margaretten [230], E. Aurrecochea [47], J. Euesden [109], M. Soósová [353], F. Matcham [238], S. Wan [406], A. Rathbun [312], L. Zhang [429]. При этом важность влияния депрессии на этот аспект жизни больных подчеркивает и тот факт, что ПР являются предиктором снижения производительности труда больных РА, а высокие показатели индекса HAQ ($>1,7$) ассоциируются с более чем двукратным повышением общих экономических затрат [99, 399].

1.2.8. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на восприятие боли пациентами с ревматоидным артритом

РТДС существенно влияют на восприятие боли при РА, усиливая болевые ощущения. Связь между выраженностью болевых ощущений и наличием и выраженностью депрессии известна и изучается давно [93, 117, 163, 221, 327, 382]. Сильная корреляционная связь между выраженностью депрессии и боли обнаружена в работах M. Kojima и соавт. [197–199], выраженностью депрессии, тревоги и боли — в работе M. Soósová и соавт. [353]. В отечественном исследовании Р. Ахуновой и соавт. также выявлена корреляционная связь между наличием ПР и значениями ЧБС и ВАШ, а в работе Т. Лисицыной выраженность депрессии была наиболее значимым предиктором выраженности боли, что согласуется с результатами рандомизированного контролируемого исследования

F. Matcham [3, 22, 238]. Кроме того, по данным M. Ohayon и A. Schatzberg, жалобы на болевые ощущения различной выраженности и локализации предъявляют почти две трети больных депрессией и около 40% обращаются с этими жалобами к врачу или самостоятельно принимают обезболивающие препараты; что характерно, у 57% пациентов боль возникала еще до начала очередного депрессивного эпизода [281]. С помощью методов количественной оценки боли (альгометрии) удалось установить, что у больных РА депрессия и тревога оказывают существенное негативное влияние на переносимость боли, включая высоту индивидуального болевого порога и нарушения центральных механизмов регуляции боли [214]. Нарушения, связанные с центральной сенситизацией к боли, обнаружены у больных РА, испытывающих выраженную боль, в том числе и с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии [118, 246]. Вовлечение механизмов центральной сенситизации подтверждается в работах и других авторов [58, 244, 402]. Важность этих механизмов подчеркивает и тот факт, что D. Pereira и соавт. не удалось в своем исследовании обнаружить связь между выраженностью боли и выраженностью синовита по данным ультразвукового исследования [295].

Влияние тревоги и депрессии на восприятие боли (как у больных РА, так и соматически здоровых) неотделимо связано и во-многом опосредовано психологическими факторами. S. Mehta и соавт. показали, что у больных РА выраженность боли, как и выраженность тревоги и депрессии, существенно зависит от таких психологических факторов, как *experiential avoidance* (избегание, избегающее поведение) и *anxiety sensitivity* (чувствительность к тревоге). Первое подразумевает избегание и/или вытеснение неприятных мыслей, чувств, эмоций или телесных ощущений, второе подразумевает избыточную чувствительность (страх) к ощущениям, как правило, телесным, которые обычно ассоциируются с тревогой [107, 245]. При этом оба этих психологических фактора существенно снижают устойчивость больных к воздействию стресса и коррелируют с выраженностью тревоги и депрессии [54, 267, 317]. В работе J. Venka и соавт., к

примеру, выраженность социальных ограничений коррелировала с выраженностью тревоги и депрессии, а также с активностью РА [52]. Кроме того, как показали М. Davis и соавт., под воздействием стрессового фактора восприятие боли усиливается, а после прекращения этого воздействия — уменьшается, и наоборот — когда больные испытывают положительные эмоции, они воспринимают боль как более слабую [89, 367]. Это особенно важно в связи с тем, что больные РА как с депрессией, так и без таковой, уязвимы к воздействию социальных стрессовых факторов [52, 60, 358, 367, 382, 424].

В работе М. Kojima и соавт. [197] и А. Saarialho и соавт. [326] продемонстрирована мощная взаимосвязь между выраженностью боли, депрессией и наличием алекситимии (затруднения в определении и описании (вербализации) собственных эмоций и, как следствие, эмоций других людей). Тот факт, что алекситимия, депрессия и хронический болевой синдром часто обнаруживаются и сочетаются друг с другом у больных РА и сопровождаются вовлечением в патологический механизм центральной нервной системы и нарушением когнитивных функций, указывает на общие патогенетические механизмы этих состояний [263, 262, 355, 420]. Существенный интерес представляет работа Y. Lee и соавт., в которой был проведен кластерный анализ когорты больных с умеренной активностью РА (медиана и интерквартильный размах (Ме [25–75%]) DAS 28=2,6 [2,0–3,8] баллов) с учетом показателей выраженности боли (шкала Brief Pain Inventory — BPI), усталости, депрессии (HADS) и других параметров [213]. В результате анализа было выделено 3 кластера: первый — с низкой воспалительной активностью и низкими показателями выраженности усталости, боли и депрессии (по HADS), второй — с низкой воспалительной активностью, но выраженной болью, усталостью и депрессией (по HADS), и третий — с высокой воспалительной активностью, выраженной болью и усталостью. Что характерно, первый и второй кластеры не отличались друг от друга по числу болезненных и припухших суставов и количеству эрозий, однако во втором DAS 28 был выше, преимущественно за счет

ВАШ ООСЗ пациентом, ВАШ ООСЗ врачом во втором кластере также был выше. Таким образом, Y. Lee и соавт. показали, что, несмотря на низкую воспалительную активность, примерно у половины больных можно наблюдать выраженные боль, усталость и депрессию. Эти данные согласуются с результатами вышеуказанных исследований и также свидетельствуют в пользу общих нарушений в регуляции восприятия боли у данных больных.

1.2.9. Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра на усталость у больных ревматоидных артритом

Усталость как симптом — расплывчатое понятие, имеющее множество определений, и ни одно из них не может считаться точным [206, 315]. Относительно конкретный вариант определения усталости был представлен E. Ream и A. Richardson, и в переводе может звучать как «стойкое отрицательно окрашенное субъективное переживание, которое может быть представлено широким спектром ощущений, включая ощущения потери сил, утраты энергии, утомления и изнеможения, и которое существенным образом ограничивает способность реализации функциональных возможностей индивида» [315].

Усталость усиливается после небольших физических или психических нагрузок, однако не проходит после отдыха или ночного сна. Усталость — неспецифический и субъективный симптом, который трудно описать и еще труднее оценить и измерить количественно [206, 277]. Между тем «утрата энергии, ведущая к утомляемости и снижению активности», согласно классификации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), является одним из основных критериев депрессивного эпизода и дистимии [376].

В свою очередь, аффективные расстройства, наряду с психологическими и психосоциальными факторами, функциональной недостаточностью и болью, негативно влияют на усталость. По современным представлениям,

распространенность этого состояния в популяции больных РА достигает 70%, из которых около 40% приходится на выраженную усталость [147, 188]. Хотя перечень факторов, связанных с усталостью при РА, варьирует от исследования к исследованию, наиболее значимая роль все же отводится влиянию психологических факторов, боли и депрессии [391, 132, 237, 276, 278, 322]. Согласно результатам проспективного исследования С. Feldthusen и соавт., с выраженностью усталости наиболее тесно ассоциированы выраженность боли (измеренная с помощью опросников и с помощью альгометра) и депрессии (измеренной по шкале HADS-D), при этом значимым предиктором усталости у больных РА была только выраженность депрессии по HADS-D [112]. Доминирующее влияние на усталость факторов, связанных с психическим здоровьем, выявлено и в исследовании D. Żońnierczyk-Zreda и соавт. [432]. D. van Hoogmoed и соавт. в своей работе приводят доказательство того, что усталость при РА связана не столько с выраженностью воспаления, сколько с наличием функциональных ограничений, выраженностью боли и наличием симптомов депрессии и тревоги [396]. Эти выводы отчасти согласуются с результатами восьмилетнего проспективного исследования, где было показано, что усталость сохраняется у больных РА даже после достижения низкой активности заболевания и ремиссии, а наиболее значимым предиктором усталости была выраженность боли [282]. В серии работ К. Druce и соавт. симптомы усталости также сохранялись у пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА на фоне терапии иФНО-α, и были связаны не с воспалительной активностью заболевания, а с худшими показателями функциональной недостаточности и качества жизни (включая худшие показатели психического здоровья по SF-36), более выраженной болью и депрессией в анамнезе [100-102].

Таким образом, связанные с активностью РА факторы влияют на усталость в минимальной степени, и в настоящий момент наиболее правдоподобными представляются выводы, приведенные в вышеупомянутых работах. Эти данные

согласуются и частично дополняются результатами двух крупных метаанализов S. Nikolaus и соавт., F. Matcham и соавт., посвященных изучению факторов, влияющих на выраженность усталости при РА, и выводами P. Katz в недавнем и наиболее полном к настоящему времени обзоре литературы [188, 237, 276].

1.2.10. Влияние психических расстройств на приверженность лечению больных ревматоидным артритом

ПР — тревожные, депрессивные расстройства и КН — являются предикторами и ассоциируются с низкой приверженностью больных РА лечению. Важность достижения больными хорошей комплаентности (соблюдения назначенного врачом режима лечения) не вызывает сомнений. Хорошая приверженность лечению ассоциируется с более низкой активностью РА, лучшим ответом на терапию, меньшей выраженностью функциональных ограничений, лучшими показателями качества жизни, меньшим уровнем нетрудоспособности, меньшими показателями стоимости заболевания и другими благоприятными исходами, и наоборот. Между тем, по данным ряда исследований и систематических обзоров, приверженность больных РА лечению невысока — в реальной клинической практике регулярно принимают лекарства около 50% больных [126, 176, 210, 219, 327, 406, 419, 429]. В систематическом обзоре A. Rathbun и соавт. обобщили имеющиеся на тот момент данные, касающиеся влияния депрессии на активность РА, ответ на терапию и приверженность лечению [314]. Так, приверженность лечению БПВП и ГИБП оценивали по числу пациентов, прекративших прием препаратов по любым причинам, включая неэффективность. В течение года M. Wong не удалось выявить никаких ассоциаций между депрессией и отменой противоревматической терапии (по большей части из-за недостаточного объема выборки) [418]. Однако в работе D.L. Matthey и соавт. отмечена значимая положительная связь ($OR=1,68$; 95% ДИ=1,08–2,60) между депрессией и прекращением терапии иФНО- α [240]. Что

интересно, если исключались случаи прекращения лечения в связи с неэффективностью терапии, эта связь усиливалась ($OR=1,86$; 95% ДИ=1,01–3,43).

В недавнем систематическом обзоре J. Curtis и соавт. проанализировали имеющиеся на сегодняшний день проспективные и ретроспективные исследования с целью выявить факторы, влияющие на приверженность больных лечению МТ [85]. Как отмечают авторы, результаты варьируют от исследования к исследованию, практически не повторяются и в отдельных случаях противоречат друг другу. При этом очень разными являются и критерии оценки приверженности больных лечению (как сами методы, так и референсные значения их показателей). Важное значение имеет проведенный авторами анализ исследований на предмет систематической ошибки [85]. Те или иные ограничения имели все включенные в метаанализ исследования, кроме работы De Cuypere и соавт., а исследования A. Pasma и соавт. и C. Waimann и соавт. имели минимальные ограничения [290, 403]. Интересно, что при оценке влияния различных факторов на приверженность лечению авторы первой и третьей работ получили схожие результаты (A. Pasma и соавт. оценку не проводили). В обеих работах была обнаружена статистически достоверная обратная ассоциация между приверженностью лечению и выраженностью тревоги и депрессии, а также тот факт, проживает ли пациент в одиночестве или вместе с семьей или близкими людьми [403].

Ассоциация между выраженностью депрессии и низкой приверженностью лечению наблюдалась и в работе R. Cabrera-Marroquín и соавт. [64]. Y. Xia и соавт. выяснили, что основными факторами, определяющими низкую приверженность больных РА лечению, являются в первую очередь выраженность депрессии в баллах по HADS, общий месячный доход и количество получаемых препаратов из группы БПВП [419].

В целом разница между результатами исследований может быть связана с недостаточными объемами выборок, особенностями статистической обработки и другими причинами. В частности, известно, что на приверженность 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, что способствует снижению качества жизни и ухудшению прогноза заболевания [156, 338, 19].

Опосредовать влияние тревоги и депрессии на приверженность терапии могут и ряд психологических факторов. Так, Y. Shaw и соавт. определили 5 основных психологических факторов, обуславливающих мотивацию больных прекратить лечение препаратами из группы БПВП: боязнь лекарств (в том числе и побочных эффектов); стремление сохранить контроль над болезнью (боязнь побочных эффектов лекарств и неопределенности, связанной с терапией); отрицание болезни; разочарование в связи с недостаточной эффективностью препаратов; необходимость принимать решения в условиях переизбытка информации, связанной с заболеванием, т.е. в условиях неопределенности [337]. В работе Н.Е. Zwickер обнаружено, что на приверженность лечению отрицательно влияют беспокойность по поводу лекарств, неопределенность в необходимости их принимать, а также безразличие к терапии (последнее может рассматриваться как признак выраженной депрессии) [435]. В работе К. Kumar и соавт. низкая приверженность лечению также была обусловлена негативным отношением больных к лекарствам, которые они получают [208]. Эти наблюдения хорошо согласуются с представленными ранее выводами S. Mehta и соавт. о взаимосвязи «избегающего поведения» и «чувствительности к тревоге» с выраженностью тревоги и депрессии и отчасти объясняют низкую приверженность лечению больных РА с коморбидными ПР [245].

Отдельный интерес представляет работа А. Masood и соавт., которые представили основные причины отказа больных РА, у которых с помощью скрининговых методик были диагностированы РТДС, от визита к психиатру

[235]. От психиатрической помощи отказались 82% больных, из них 52,7% сослались на нехватку времени, 24,5% отказались признавать (отрицали) наличие у себя депрессии и 22,8% отказались без объяснения причин.

Таким образом, соблюдение больными РА режима лечения зависит от наличия ПР и КН, которые способствуют снижению приверженности лечению и ухудшению эффективности терапии.

1.2.11. Влияние психических расстройств на воспалительную активность и эффективность терапии ревматоидного артрита

ПР негативно влияют на активность РА, оцениваемую с помощью индексов DAS 28, SDAI, CDAI. В случае депрессии это обусловлено не только усугублением показателей, отражающих субъективное восприятия болезни пациентом (ЧБС и ООСЗ по ВАШ) и врачом (ООСЗ врачом по ВАШ) [57, 231], но распространяется и на объективные показатели, в частности ЧПС (таблица 1). В работе J. Euesden и соавт. было показано, что более низкие показатели психического здоровья, оцененного с помощью опросника SF-36, ассоциировались с более высокими показателями активности РА исходно (DAS 28 и все его компоненты, ВАШ боли) и через 2 года после включения в исследование (DAS 28, ЧПС, ВАШ боли) [109]. Аналогичные результаты были получены в работах A. Rathbun и соавт. [312] и F. Matcham и соавт. [238].

В исследовании A. Rathbun и соавт. у больных с симптомами депрессии в анамнезе наблюдались исходно более высокие показатели активности РА по DAS 28 и CDAI (включая все компоненты этих показателей по отдельности, кроме уровней скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ), а темпы снижения активности РА (за 2 года наблюдения) были значимо более низкими, чем у больных без депрессии [312]. S. Hider и соавт. [148] и F. Matcham и соавт. [238] продемонстрировали, что наличие тревоги и депрессии также ассоциируется с более высокими исходными значениями индекса DAS 28 и его компонентов

(кроме СОЭ). Тенденция сохраняется на протяжении одного года [148] и двух лет [238] и обуславливает стабильно более высокие значения DAS 28 и более низкую вероятность достижения клинической ремиссии. Y. Miwa и соавт., изучая уровень окситоцина у больных РА на фоне терапии иФНО- α , выявили прямую корреляционную связь между исходной выраженностью депрессии по шкале Гамильтона и исходными значениями SDAI, ЧБС и ВАШ [255]. К сожалению, в конечной точке данные показатели не оценивались, а статистически значимой динамики уровня окситоцина обнаружено не было.

В работе A. Pasma и соавт. выраженность тревоги по HADS была статистически значимым предиктором более высоких значений DAS 28 через 6, 9 и 12 мес. (многофакторный линейный регрессионный анализ) [290]. A. Zautra и соавт. в двух проспективных исследованиях приводят доказательства существенного влияния депрессии на субъективные компоненты индекса DAS 28 (ЧБС и ВАШ), при этом влияние депрессии на ЧПС в этих работах не оценивалось [428, 427]. Также в проспективном исследовании C. Leblanc-Trudeau и соавт. на примере 275 пациентов с ранним артритом показано, что в группе больных с депрессией частота достижения ремиссии по SDAI через год после начала наблюдения была значимо ниже (31,3 против 84,3%, $p < 0,001$), а время, потребовавшееся для достижения ремиссии, — больше, чем при отсутствии депрессии [211].

Дополнительно акцентирует влияние депрессии на субъективные компоненты DAS 28 работа L. Cordingley и соавт., в которой авторы продемонстрировали достоверную связь между ЧБС, ВАШ ООСЗ и депрессией [83]. Сильная ассоциация ($\beta = -0,61$; 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 (Brief IPQ), который использовался для оценки когнитивного и эмоционального восприятия пациентом своей болезни, значимо коррелировали с выраженностью депрессии и тревоги, что подчеркивает существенное влияние РТДС и КН на субъективные показатели активности РА.

Таблица 1. Влияние депрессии на эффективность терапии РА по данным клинических исследований

| Исследование | Диагностика депрессии | Лечение РА | Методы оценки эффективности терапии РА | Метод статистической обработки | Результаты статистически значимы | Результаты |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| A.J. Zautra и др., 2008, n=144 [426] | Структурированное интервью, критерии DSM-IV | Нефармакологическое | - динамика боли; - ЧПС и ЧБС; - концентрация ИЛ-6 | Модель панельных данных со случайными эффектами | - нет; - да; - да | При шестимесячном наблюдении предшествовавшая депрессия снижала эффективность терапии |
| S.L. Hider и др., n=159 [148] | HADS | иФНО-α | Динамика DAS 28 | Непараметрическая статистика | Да | Персистирующая депрессия ассоциировалась со снижением эффективности терапии через 3 и 12 мес. |
| D.L. Matthey и др., n=166 [240] | HADS | иФНО-α | Отмена иФНО-α | Регрессия Кокса | Да | Депрессия при включении в исследование ассоциировалась с более высоким риском отмены иФНО-α через 36 мес. |
| J. Kekow и др., n=389 [191] | HADS | MT или MT и ЭТЦ | DAS 28, критерии ACR, динамика боли | Параметрическая статистика ANCOVA | Да | При двухлетнем наблюдении депрессия на момент включения в исследование ассоциировалась с меньшей вероятностью достижения ремиссии или низкой активности РА |
| F. Matcham и др., 2015, n=379 [238] | EQ-5D-3L — ответ на вопрос о наличии тревоги или депрессии | MT, MT и ЦС, MT и ГК, MT, ГК и ЦС | DAS 28, ремиссия по DAS 28 (<2,6) | Иерархические регрессионные модели, логистическая регрессионная модель | Да | При двухлетнем наблюдении исходная депрессия или тревога ассоциировалась с более высокими ЧБС и ВАШ ООСЗ, меньшей вероятностью достижения ремиссии |
| J.C. Sergeant и др., n=781 [335] | HADS | MT | Ответ на терапию по критериям EULAR | Логистическая регрессионная модель | Да | Исходно более высокий балл по HADS тревоги ассоциировался с меньшей вероятностью хорошего ответа на терапию через 6 мес. |

| Исследование | Диагностика депрессии | Лечение РА | Методы оценки эффективности терапии РА | Метод статистической обработки | Результаты статистически значимы | Результаты |
|---|---|--|--|------------------------------------|----------------------------------|---|
| А.М. Rathburn и др., 2016, n=1682 [311] | Ответ на вопрос о наличии коморбидной депрессии | БВП и ГИВП | SDAI и его компоненты | Логистическая регрессионная модель | Да | Периодирующая депрессия ассоциировалась с меньшей вероятностью ответа на герапино по CDAI через 6 мес. и меньшим снижением ВАШ ООСЗ врача через 12 мес. по сравнению с большими без депрессии |
| Ф. Matcham и др., 2016, n=56 [236] | HADS | БВП и ГИВП | DAS 28 и его компоненты, ремиссия по DAS 28 (<2,6) | Логистическая регрессионная модель | Да | Исходное наличие тревоги и депрессии ассоциировалось с более высокими значениями ЧБС и ВАШ ООСЗ через 1 год |
| Ж. Euesden и др., 2017, n=520 [109] | SF-36 (балл психического здоровья и общий балл психологического компонента здоровья) | MT, MT и ЦС, MT и ГК, MT, ГК и ЦС, MT и анакинра | DAS 28 и его компоненты | Линейная регрессионная модель | Да | При двухлетнем наблюдении исходно меньшие баллы по SF-36 (худшее психическое здоровье) ассоциировались с худшей динамикой DAS 28, ЧПС и ВАШ ООСЗ |
| В. Michel-сен и др., n=1326 [249] | EQ-5D-3L (положительный ответ на вопрос о наличии тревоги или депрессии); SF-36 (балл психического здоровья ≤ 56); SF-36 (общий балл психологического компонента здоровья ≤ 38) | MT, MT и впервые назначенный иФНО-α | DAS 28, SDAI, CDAI и их компоненты, критерии ремиссии DAS 28<2,6, SDAI≤3,3, CDAI≤2,8, критерии ACR/EULAR | Логистическая регрессионная модель | Да | После 3 и 6 мес. наблюдения исходное наличие тревоги или депрессии как по EQ-5D, так и по SF-36 ассоциировалось с более высокими значениями ЧБС и ООСЗ ВАШ врачом и пациентом, а также с меньшей вероятностью достижения ремиссии по DAS 28, SDAI, CDAI и ACR/EULAR |

Примечание: ЦС — циклоспорин.

1.2.12. 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 DAS 28, представляющего собой математическую формулу, основными компонентами которой являются следующие показатели: ЧПС, ЧБС, ООСЗ и СОЭ или уровень СРБ [25]. Критерии ACR позволяют зафиксировать клинически значимое 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) [41]. К объективным показателям можно отнести лишь ЧПС и лабораторные маркеры: СОЭ и уровень СРБ [83, 173, 384]. Таким образом, 50% показателей, составляющих критерии EULAR, и 70% показателей, составляющих критерии ACR, являются субъективными, следовательно, подверженными 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 [198]. Хроническую усталость и нарушения сна, встречающиеся у многих пациентов с РА, в настоящее время также связывают с РТДС [188, 307]. Около 20% пациентов с РА отвечают критериям фибромиалгии, которая в 80% случаев сочетается с РТДС [167].

Известно, что 63% больных РА с фибромиалгией имеют завышенные показатели DAS 28 [308]. Для быстрой диагностики фибромиалгии в

ревматологической практике и правильной ее коррекции в зависимости от преобладающих симптомов C.S. Boomershine предлагает использовать опросник FIBRO (Fatigue, Insomnia, Blues (depression and/or anxiety), Rigidity (muscle and joint stiffness), Ow! (pain and work disability)) [57]. 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 и работа I.M. Jensen Hansen и соавт., в которой у пациентов без припухших суставов и с нормальными значениями СРБ отмечались значимо более высокие значения ЧБС, чем у больных с припухшими суставами с повышенным СРБ [173]. К.М. Son и соавт. показали, что реже отвечают на терапию и достигают ремиссии те пациенты, у которых исходное значение DAS 28 в большей степени обусловлено повышением ЧБС и ООСЗ ВАШ [352]. Примечательна и работа L. Cordingley и соавт., в которой авторы продемонстрировали достоверную связь субъективных компонентов индекса DAS 28 с ЧБС и ООСЗ с депрессией [83]. 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 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. Учитывая значимое влияние РТДС и КН на величину индекса DAS 28, 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 [324]. 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.

1.3. Влияние терапии ревматоидного артрита на симптомы психических расстройств

Приведенные выше заключения демонстрируют и в достаточной мере обосновывают важную роль дисрегуляции ГГНС и хронического воспаления в патогенезе как РА, так и депрессии. Исходя из этого, можно было бы ожидать положительного терапевтического эффекта противовоспалительных препаратов, в частности ГИБП, в отношении депрессии и КН. По мнению ряда авторов, применение ГИБП у пациентов с РА приводит к редукции отдельных симптомов депрессии, в том числе усталости и нарушений сна (таблица 2) [71, 386, 155, 259, 373, 387, 417]. Метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований, проведенный R. Abbott и соавт. показал, что как иФНО- α , так и БПВП (МТ, сульфасалазин и другие) слабо, но статистически значимо уменьшают выраженность депрессии и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как РА, анкилозирующий спондилит, псориаз [34]. Существенное уменьшение выраженности депрессии при РА через 6 мес. после назначения инфликсимаба или монотерапии МТ было отмечено в работе Y. Miwa и соавт.: у получавших инфликсимаб выраженность депрессии по шкале Гамильтона снизилась с $5,4 \pm 4,5$ до $3,6 \pm 3,8$ ($p=0,002$), а у получавших МТ — с $5,9 \pm 4,9$ до $2,8 \pm 4,1$ ($p<0,001$) [254]. L. Traki и соавт. сообщают о снижении выраженности

тревоги по HADS (с $9,6 \pm 4,3$ до $6,5 \pm 4,3$; $p=0,002$), но не депрессии, после 6 мес. терапии тоцилизумабом [379].

К настоящему времени не представляется возможным установить причину уменьшения симптомов депрессии и тревоги на фоне терапии иФНО- 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.L. Raison и соавт. при попытке лечить пациентов без РЗ с резистентным к терапии антидепрессантами большим депрессивным расстройством иФНО- α инфликсимабом отметили положительный эффект только у больных с изначально высоким сывороточным уровнем СРБ (>5 мг/л) [306]. Именно у ответивших на терапию инфликсимабом, т.е. у пациентов с высоким уровнем СРБ, были также высокими уровни ФНО- α и его растворимых рецепторов. Авторы делают вывод о том, что иФНО- α показаны не всем пациентам с резистентной к терапии антидепрессантами депрессией, а эффективны только в случаях депрессии с высокими уровнями провоспалительных биомаркеров.

Связь между текущим приемом отдельных препаратов из группы БПВП и выраженностью тревоги и депрессии у больных РА оценивалась лишь в исследовании N. Pinho De Oliveira Ribeiro и соавт. [299]. Наибольшая выраженность симптомов депрессии и тревоги (в баллах по HADS-D и HADS-A соответственно), а также суицидальной идеации (в баллах по шкале суицидальных мыслей Бека) наблюдалась у больных, получавших терапию ГИБП ($n=11$; $14,5 \pm 4$; $12,9 \pm 4,8$; $25,7 \pm 3,8$ соответственно). Меньшая выраженность всех симптомов наблюдалась в порядке убывания у получавших гидроксихлорохин ($n=31$; $7,1 \pm 4,4$; $11 \pm 2,7$; $16,9 \pm 11,1$), МТ ($n=21$; $5,4 \pm 3,1$; $6,8 \pm 1,2$; $9,1 \pm 10$) и ЛЕФ ($n=42$; 4 ± 3 ; $3,5 \pm 1,7$; $7,8 \pm 7,2$). К большому сожалению, авторы в своем исследовании не оценивали показатели активности РА, длительность заболевания, длительность приема препарата, выраженность боли и

функциональных нарушений, в связи с чем остается неясным вопрос, связана ли выраженность симптомов депрессии и тревоги у больных, получавших ГИБП, с высокой активностью РА, нестерпимой болью или полной недееспособностью.

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

| Исследование | Диагноз, число больных | ГИБП и/или БПВП, дозы, длительность | Эффективность в отношении симптомов депрессии |
|-------------------------------------|---|---|--|
| F. Uguz и др. [387] | РА ($n=83$) | иФНО- α | У пациентов, получавших ГИБП, реже выявлялись РТДС |
| J.L. Hoving и др. [155] | РА ($n=59$) | АДА, 40 мг в 2 нед., 24 нед. | Уменьшение усталости на 11,8% и повышение качества жизни на 12,3% |
| L. Moreland и др. [259] | Ранний РА ($n=304$), поздний РА ($n=131$) | Ранний РА: ЭТЦ, 25 мг 2 раза в нед. против МТ, 20 мг/нед.; поздний РА: ЭТЦ, 25 мг 2 раза в нед. против плацебо, 48 нед. | Значимое уменьшение выраженности усталости на фоне лечения ЭТЦ при раннем РА (на 23–29%) и позднем РА (на 25–36%) |
| F. Wolf и др., 2004 [417] | РА ($n=21016$) | иФНО- α в стандартном режиме | Умеренное снижение выраженности усталости, нет преимуществ ГИБП перед БПВП |
| K. Chauffier и др., метаанализ [71] | РА ($n=3837$) | иФНО- 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 |
| D. Van Hoogmoed и др. [395] | РА ($n=171$) | Стабильная терапия за 6 мес. до включения — иФНО- α (3–5 мг/кг, $n=673$), БПВП ($n=104$, 12 мес.) | При включении в исследование выраженность усталости значимо больше в группе иФНО- α . ГИБП и БПВП не различаются между собой по влиянию на усталость и дают лишь слабый эффект в отношении этого показателя |
| R.M. Taylor-Gjevre и др. [373] | РА ($n=10$) | иФНО- α (ЭТЦ и АДА) в стандартном режиме, 2 мес. | Объективное (по данным полисомнографии) улучшение качества и продолжительности сна |
| J. Kekow и др. [191] | Ранний РА ($n=389$) | МТ или МТ и ЭТЦ, 104 нед. | Среди пациентов, достигших ремиссии по DAS 28 ($<2,6$), отмечалось снижение частоты депрессивных расстройств |
| G. Raftery и др. [305] | РА ($n=13$) | БПВП и АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед., 12 нед. | Уменьшение выраженности усталости по FACIT, рост оценки интеллекта в баллах (тест Векслера) |

| Исследование | Диагноз, число больных | ГИБП и/или БПВП, дозы, длительность | Эффективность в отношении симптомов депрессии |
|--|------------------------|---|--|
| N. Pinho De Oliveira Ribeiro и др. [299] | РА (n=105) | МТ, ЛЕФ, ГХ, иФНО- α | У пациентов, получавших МТ и ЛЕФ, отмечалась меньшая выраженность суицидальной идеации, чем у получавших ГХ и иФНО- α . Меньшая выраженность тревоги наблюдалась на фоне терапии ГХ и иФНО- α , наименьшая выраженность депрессии — на фоне терапии ЛЕФ |
| D.A. Machado и др. [228] | РА (n=423) | МТ и ЭТЦ против МТ и другой БПВП, 6 мес. | У получавших МТ и ЭТЦ наблюдалось более выраженное улучшение психического здоровья по SF-36, депрессии по HADS, усталости и боли по ВАШ |
| L. Traki и др. [379] | РА (n=29) | Тоцилизумаб 8 мг/кг, 24 нед. | Уменьшение выраженности тревоги по HADS |
| K.L. Druce и др., 2015 [102] | РА (n=6835) | Инфликсимаб, иФНО- α , ЭТЦ или АДА против БПВП (n=2375), 6 мес. | Исходно усталость более выражена в группе иФНО- α , через 6 мес усталость снизилась в обеих группах, больше в группе иФНО- α |
| V. Strand и др., 2016 [364] | РА (n=717) | МТ 7,5–25 мг в нед. либо с тофацитинибом 5 или 10 мг дважды в день <i>per os</i> , либо с АДА 40 мг 1 раз в нед. подкожно, либо с плацебо в течение 12 мес. | Положительная динамика по SF-36 в виде прироста баллов по шкале психического здоровья и общего балла психологического компонента здоровья наблюдалась только у получавших тофацитиниб 10 мг; уменьшение выраженности усталости по FACIT и боли по ВАШ отмечено во всех группах, кроме МТ и плацебо, а улучшение качества сна по шкале MOS-SS — только у получавших тофацитиниб |
| E.C. Keystone и др. [193] | РА (n=1305) | МТ и барицитиниб или АДА или плацебо, 52 нед. | Уменьшение усталости на фоне барицитиниба и АДА, психологический компонент SF-36 без значимой динамики |
| M. Lapčević и др. [209] | РА (n=409) | БПВП (n=198), ГИБП (n=160), НПВП (n=51) | Терапия БПВП ассоциировалась с существенно большей вероятностью выявления депрессии |

Примечание: ГХ — гидроксихлорохин; АДА — адалимумаб.

Таким образом, назначение ГИБП действительно с высокой вероятностью способствует опосредованному снижению выраженности симптомов депрессии. Необходимо отметить, что диагностика депрессии и тревоги в приведенных исследованиях проводилась только с помощью скрининговых психометрических опросников — госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale — HADS), шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory), что без участия психиатра и диагностики ПР по критериям МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью снижает качество диагностики и не позволяет достоверно оценить частоту РТДС.

Существенная роль хронического воспаления в патогенезе РА и аффективных расстройств получила подтверждение в виде влияния ГИБП и БПВП, обладающих противовоспалительными свойствами, на выраженность симптомов тревоги и депрессии. Данное заключение приводит к другому разумному предположению: возможно, препараты для лечения депрессии также оказывают противовоспалительное действие и потенциально могут повлиять на активность РА.

1.4. Влияние психофармакотерапии психических расстройств на симптомы и эффективность терапии ревматоидного артрита

В настоящее время точные механизмы противовоспалительного эффекта антидепрессантов изучены недостаточно, однако имеющиеся работы по изучению эффективности антидепрессантов у пациентов с депрессией показывают, что при их использовании достоверно снижается концентрация маркеров воспаления как в центральной нервной системе, так и в периферической [73, 196, 225, 316, 413]. Кроме того, антидепрессанты способны оказывать не прямое антиоксидантное, а следовательно, и противовоспалительное действие путем повышения синтеза глутатиона, пероксидаз, каталаз и других компонентов антиоксидантной системы

[174]. Есть данные о том, что антидепрессанты способны опосредованно подавлять воспаление за счет нормализации работы ГГНС — регулятора стрессового и иммунного ответа — и снижения синтеза цитокинов путем блокады обратного нейронального захвата нейротрансмиттеров в центральной нервной системе [186]. Существуют работы, в которых показано, что антидепрессанты способны влиять на регуляцию активности макрофагов. Кроме того, известно, что антидепрессанты способствуют уменьшению variability сердечного ритма — признака, характерного для дисфункции ГГНС и обычно наблюдающегося при различных, в том числе аффективных, ПР и других состояниях, включая РА, сопровождающихся хроническим воспалением [35, 43, 192, 200, 310]. Эти и другие свойства антидепрессантов позволяют многим авторам указывать на необходимость более детального изучения эффективности антидепрессантов при различных иммуновоспалительных заболеваниях [270, 271].

Применение антидепрессантов при РА и коморбидных ПР до сих пор практически не изучено. 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 [320, 341, 5]. Лишь единичные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показали высокую эффективность антидепрессантов при лечении депрессии у больных РА при минимальном количестве неблагоприятных реакций [320, 341]. В частности, 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 [320, 319, 341]. Наиболее сильным анальгетическим эффектом при РА обладают трициклические антидепрессанты амитриптилин и дотиепин, обладающие норадренергическим действием [46, 77, 157]. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований 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 [46, 77]. Известно также, что прием антидепрессантов у больных депрессией способствует улучшению когнитивных функций, уменьшению выраженности психосоциальной дезадаптации, уменьшению симптомов усталости и тем самым положительно влияет на качество жизни, что также актуально для больных РА [288, 411].

Следует отметить, что влияние атипичных нейролептиков, 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 [272].

Влияние ПФТ депрессии на эффективность терапии РА к настоящему времени было оценено лишь в двух проспективных исследованиях. В исследовании Н.В. Яльцевой и соавт. было включено 70 пациентов, 50 из которых страдали коморбидной депрессией, и 20 не имели РТДС [33]. Из 50 пациентов с депрессией 30 получали лечение сертралином в течение 3 мес. Через 6 мес. хороший или удовлетворительный эффект в отношении симптомов депрессии (по шкале депрессии Гамильтона) был достигнут у 96,7% пациентов в группе получавших сертралин против 5% в группе без терапии депрессии. Улучшение симптомов РА, выраженное в АСР 20, было отмечено у 66,7% в группе получавших сертралин против 15% в группе без терапии депрессии ($p < 0,001$) и 75% в группе без депрессии ($p < 0,001$ при сравнении с группой без терапии депрессии). Помимо уменьшения ЧБС, ЧПС и СОЭ у получавших сертралин также было отмечено значимое уменьшение выраженности боли и функциональной недостаточности.

В исследовании А. Jain и D. Bhaduria на протяжении 24 нед. (каждые 8 нед.) сравнивались две группы больных РА: первая — с наличием коморбидной депрессии, и вторая — без (диагностика депрессии проводилась психиатром, активность РА исходно не коррелировала с выраженностью депрессии по шкалам Монтгомери-Асберг и HADS) [170]. Все больные получали терапию БПВП — в виде монотерапии МТ или несколькими БПВП; больные депрессией также получали антидепрессант флуоксетин в дозе 20 мг в сутки. К сожалению, оценка эффективности терапии РА в этой работе проводилась не по критериям ACR или EULAR, а по шкале CGI (Clinical global impression scale — шкала общего клинического впечатления), с помощью которой как врач, так и пациент могут субъективно сообщить об улучшении или ухудшении состояния больного или своего состояния в целом или в отношении конкретного заболевания в баллах от 1 до 7. Хотя эффективность терапии по CGI (по оценке как врача, так и пациента) и была намного выше в группе больных, получавших антидепрессанты (хороший и очень хороший эффект отмечен у 86%, в то время как во второй группе 56% вовсе не ответили на терапию), сделать заключение можно лишь в отношении субъективного улучшения состояния как эквивалента ООСЗ по ВАШ.

Несмотря на почти полное отсутствие экспериментально подтвержденных клинических данных, влияние ПФТ депрессии на эффективность терапии РА представляется перспективным направлением для научных исследований. Тщательное изучение этой проблемы особенно важно в связи с тем, что эффективность лечения РА по-прежнему далека от идеальной, и поиск новых способов ее повышения ведется по всему миру [345]. Медикаментозная и немедикаментозная коррекция ПР у больных РА потенциально может оказать благоприятное воздействие на эффективность терапии РА БПВП и ГИБП [327, 415]. По данным ряда исследований, регрессия симптомов депрессии даже в отсутствие ПФТ сопровождается уменьшением выраженности болевого синдрома, снижением активности заболевания (по DAS 28) и уменьшением выраженности функциональных ограничений по HAQ и AIMS-2 [184, 300].

Между тем ни в одной из обнаруженных нами работ исследователи не ставили себе задачу провести полноценный курс лечения больного ПР и оценить влияние их регресса на эффективность терапии РА в долгосрочной перспективе [299, 116, 320, 318]. Подавляющее большинство исследований, систематизированных в метаанализе 2017 г. К.М. Fiest и соавт., представляют собой рандомизированные контролируемые исследования, основной целью которых является сравнение одного антидепрессанта с другим или с плацебо по эффективности в отношении депрессии и отдельных характеристик РА [116]. Более того, в некоторых работах оценивалось лишь влияние антидепрессантов на боль без скринингового обследования на наличие депрессии. Для большинства работ характерна небольшая численность когорты испытуемых, а длительность исследования не превышает 24 нед. Тем не менее в этой работе показана хорошая эффективность ПФТ в отношении снижения выраженности депрессии у больных РА. Авторы метаанализа, так же как F. Matcham и соавт. и С. Leblanc-Trudeau и соавт., продемонстрировавшие в своих работах негативное влияние РТДС на активность и исходы РА, говорят о необходимости проведения исследований, направленных на уточнение степени влияния адекватной ПФТ РТДС на эффективность терапии РА по примеру работ, с успехом выполненных в группе больных СД, ИБС и депрессией [116, 187, 211, 238].

Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о негативном влиянии коморбидных ПР на эффективность терапии и исходы РА. Тактика ведения пациентов с применением комплексного подхода к лечению РА и коморбидных ПР, включая обязательный скрининг, диагностику и лечение ПР с применением психотерапии и ПФТ, потенциально способна повысить эффективность терапии РА и обеспечить более благоприятное течение и прогноз заболевания. Для подтверждения данного тезиса и было предпринято настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в лаборатории системных ревматических заболеваний отдела сосудистой патологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» (тема 354), регистрационный номер 01.2.014.54644, УДК (616.72-002.77+616.5-002.525.2)-06:616.89) и договора о научном сотрудничестве между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Московским научно-исследовательским институтом психиатрии — филиалом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. Исследование было одобрено этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

2.1. Материал исследования

2.1.1. Общая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 128 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [40], последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписавших информированное согласие на участие в исследовании в рамках научной темы № 354 с 2004 по 2011 г.

Пациенты включались в исследование по мере их поступления в стационар ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при условии соответствия по критериям включения и несоответствия по критериям исключения.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет.
2. Достоверный диагноз РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г.

3. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Терминальная стадия почечной, печеночной и дыхательной недостаточности.
2. Беременность и кормление грудью.
3. Тяжелая вторичная инфекция.
4. Алкогольная или наркотическая зависимость.

Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также осмотрены психиатром и психологом Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России при включении в исследование, через год и 5 лет после первичного осмотра. Таким образом, ретроспективная часть исследования включала сбор и анализ данных, полученных при обследовании пациентов исходно и через год после включения в исследование, а проспективная часть — сбор и анализ данных, полученных при обследовании пациентов через 5 лет.

2.1.2. Клинико-лабораторная характеристика больных при включении в исследование

Среди включенных в исследование преобладали женщины — 111 (86,7%) пациентов. Средний возраст больных составил $47,4 \pm 11,3$ года, медиана длительности заболевания — 96 [48; 228] мес. (таблица 3). Активность РА оценивали по индексу DAS 28 и SDAI [25]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА была умеренной ($n=56$, 43,75%) или высокой ($n=48$, 37,5%), среднее по группе значение DAS 28 составило $5,27 \pm 1,78$

баллов, SDAI — $33,5 \pm 15,5$. Средняя выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале BPI (Brief Pain Inventory) [181] была умеренной ($5,4 \pm 2,4$ балла). Выраженность хронической усталости по шкале Fatigue Severity Scale (FSS) [206] была умеренной — $5,4$ ($4,0$; $6,0$). Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил $1,42 \pm 0,78$ [2]. Качество жизни по шкале EQ-5D [159] было низким, медиана значений EQ-5D оставила $0,52$ [$0,08$; $0,66$] балла. 96 (75,0%) больных были серопозитивны по РФ, 68 (53,1%) — по АЦЦП. Медиана СОЭ по Вестергрелу составила $25,0$ [12 ; $36,5$] мм/ч, уровня СРБ, измеренного высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия) — $14,4$ [$5,7$; $30,1$] мг/л (таблица 3).

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика больных РА при включении в исследование ($n=128$)

| Показатели | Значение |
|---|-----------------|
| Возраст, лет | $47,4 \pm 11,3$ |
| Пол, n (%): | |
| - мужчины | 17 (13,3) |
| - женщины | 111 (86,7) |
| Длительность РА, мес. | 96 [48; 228] |
| ЧПС | $8,4 \pm 6,3$ |
| ЧБС | $12,4 \pm 7,0$ |
| Максимальная выраженность боли по BPI (BPI max), балл | $5,4 \pm 2,39$ |
| Индекс DAS 28, балл | $5,27 \pm 1,78$ |
| Индекс SDAI, балл | $33,5 \pm 15,5$ |
| Степень активности РА по индексу DAS 28, n (%): | |
| - низкая | 24 (18,75) |
| - умеренная | 56 (43,75) |
| - высокая | 48 (37,5) |
| Рентгенологическая стадия РА, n (%): | |
| - I | 4 (3,1) |
| - II | 45 (35,2) |
| - III | 42 (32,8) |
| - IV | 37 (28,9) |

| Показатели | Значение |
|--|-------------------|
| Функциональный класс РА, <i>n</i> (%) | |
| - I | 38 (29,7) |
| - II | 62 (48,4) |
| - III | 27 (21,1) |
| - IV | 1 (0,8) |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА, <i>n</i> (%) | 57 (44,5) |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, <i>n</i> (%) | 66 (51,6) |
| Индекс HAQ, балл | 1,42±0,78 |
| Индекс EQ-5D, балл | 0,52 [0,08; 0,66] |
| ВАШ ООСЗ пациентом, мм | 52,9±22,0 |
| ВАШ ООСЗ врачом, мм | 46,6±15,7 |
| Выраженность усталости по FSS, балл | 5,4 [4,0; 6,0] |
| АЦЦП позитивны, <i>n</i> (%) | 68 (53,1) |
| РФ позитивны, <i>n</i> (%) | 96 (75,0) |
| РФ, МЕ/мл | 58,2 [9,5; 232,0] |
| СОЭ по Вестергрену, мм/ч | 25 [12; 36,5] |
| вЧСРБ, мг/л | 14,4 [5,7; 30,1] |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или количество (доля в процентах) или Me [25; 75%-е квартили].

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали БПВП, преимущественно МТ (67 (52,3%)) и ЛЕФ (29 (22,7%)), а также сульфасалазин (9 (7,0%)), МТ и ЛЕФ (3 (2,3%)); длительность приема БПВП до включения в исследования не превышала 3 мес. Пациенты принимали БПВП не менее 60% всего периода наблюдения. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг в сутки, длительности приема — 8,5 [0; 60] мес., суммарной дозы — 1,75 [0; 12,8] г. Терапия ГИБП была назначена или продолжена 41 (32%) пациенту: ритуксимаб — 16 (12,5%), инфликсимаб — 10 (7,8%), тоцилизумаб — 8 (6,2%), абатацепт — 3 (2,3%), АДА — 2 (1,6%), ЭТЦ — 2 (1,6%). Длительность

терапии ГИБП до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

Медиана ИМТ составила 24,3 [21,7; 27,6] кг/м², ИБС была диагностирована у 29 (22,7%) пациентов, инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 8 (6,3%) человек, 6 (4,7%) больных страдали СД второго типа.

2.1.3. Клинико-лабораторная характеристика больных в зависимости от выявленных психических расстройств при включении в исследование

При включении в исследование все пациенты были осмотрены психиатром и медицинским психологом. В ходе комплексного клинико-психологического и клинико-психопатологического обследования с использованием скрининговых и диагностических шкал (см. параграф 2.2.2.) и в ходе полуструктурированного интервью в соответствии с классификациями МКБ-10 и DSM-5 были диагностированы ПР [376, 94].

По результатам скрининга высокая вероятность ПР была выявлена у 72,3–76,6% согласно шкалам В.Н. Краснова и WBI-5 соответственно (таблица 4). По результатам шкалы HADS высокая вероятность тревожного расстройства отмечалась у 52,3%, а депрессивного — у 23,4% пациентов с РА.

Таблица 4. Доля больных РА с высокой вероятностью ПР по результатам скринингового обследования при включении в исследование

| Показатели | n (%) |
|--|-----------|
| HADS тревоги ≥ 8 баллов | 67 (52,3) |
| HADS депрессии ≥ 8 баллов | 30 (23,4) |
| Шкала WBI-5 (положительный результат) | 98 (76,6) |
| Шкала Краснова (положительный результат) | 81 (72,3) |

Согласно МКБ-10 ПР, преимущественно РТДС, были выявлены у 123 (96,1%) пациентов. Из них у 40 (32,5%) диагностирована дистимия, у 40 (32,5%) — рекуррентное депрессивное расстройство, у 20 (16,3%) — расстройство адаптации с тревожными симптомами, у 12 (9,8%) — единичный депрессивный эпизод, у 10 (8,1%) — генерализованное тревожное расстройство (ГТР), у одного (0,8%) — биполярное аффективное расстройство (БАР). Среди 123 пациентов с РТДС у 13 (10,2%) также было диагностировано шизотипическое расстройство (рисунок 1).

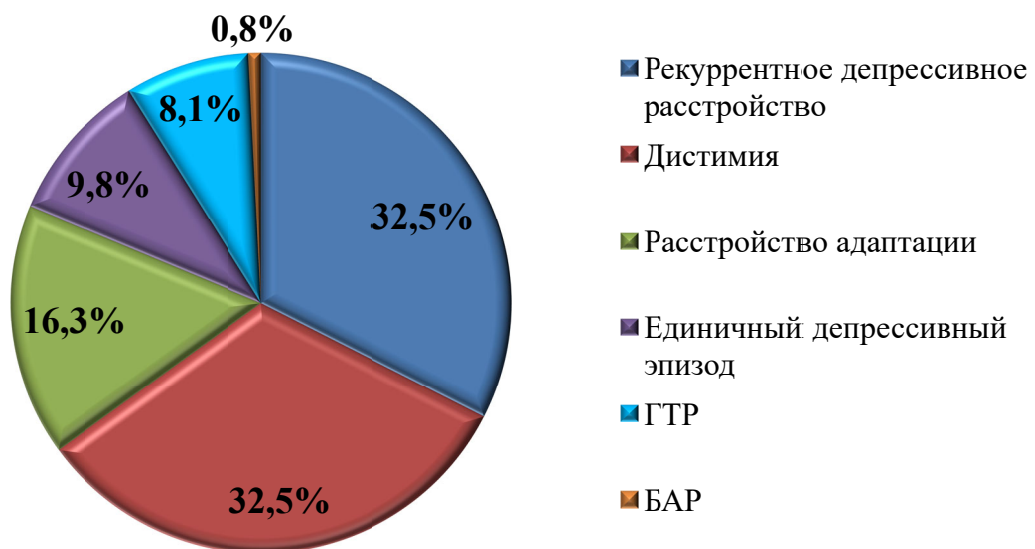


Рисунок 1. Структура ПР у больных РА в соответствии с классификацией МКБ-10 при включении в исследование

При этом для единичного депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства ($n=52$) оценивалась тяжесть текущего депрессивного эпизода: у 10 пациентов (19,2%) был диагностирован легкий, у 30 (57,7%) — умеренный и у 12 (23,1%) — выраженный текущий депрессивный эпизод.

Все РТДС были распределены в соответствии с классификацией DSM-5 на большое депрессивное расстройство (41 (33,3%)), малое депрессивное расстройство (52 (42,3%)) и тревожные расстройства (30 (24,4%)) (рисунок 2).



Рисунок 2. Структура РТДС у больных РА в соответствии с классификацией DSM-5 при включении в исследование

Помимо РТДС у 88 (68,8%) больных были выявлены КН, представленные нарушениями логического мышления (у 63 (49,2%)) и нарушениями памяти – только механической (у 6 (4,7%)), только ассоциативной (у 34 (26,6%)), механической и ассоциативной (у 42 (32,8%)). У большинства пациентов выявлены нарушения ночного сна (у 94 (73,4%)).

Всем больным с диагностированными ПР ($n=123$) была предложена ПФТ, подобранная индивидуально с учетом варианта и особенностей течения ПР. ПФТ подразумевала назначение психотропных средств, преимущественно антидепрессантов (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин), реже — нейролептиков (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин), в единичных случаях назначались анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из всех 123 больных с ПР согласились на ПФТ 52 (42,3%), остальные пациенты не получили терапии психотропными препаратами в связи с их отказом или невозможностью динамического наблюдения у психиатра.

В зависимости от схемы лечения пациенты с ПР были распределены в 4 группы. Больные в 1-й группе получали БПВП ($n=39$), во 2-й — БПВП с ПФТ ($n=43$), в 3-й — БПВП с ГИБП ($n=32$), в 4-й — БПВП, ГИБП с ПФТ ($n=9$). При

включении в исследование в 1-й группе было достоверно больше мужчин, чем во 2-й ($p=0,03$). Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, длительности РА, рентгенологической стадии РА, серопозитивности по РФ или АЦЦП, индексу НАQ, ЧБС и ЧПС. ООСЗ по ВАШ во 2-й и 4-й группах была хуже, чем в 1-й. Активность РА по DAS 28 была значимо выше в 4-й группе при сравнении с 1-й. СОЭ в 3-й группе была больше, чем в 1-й и 2-й, и в 4-й — больше, чем в 1-й. Уровень СРБ в 3-й группе был больше, чем в 1-й. ГК внутрь в малых дозах значимо чаще получали пациенты в 4-й группе, чем в 1-й и 2-й. НПВП и БПВП получали практически все пациенты (таблица 5).

Таблица 5. Клинико-лабораторная характеристика больных РА с ПР в зависимости от терапии при включении в исследование

| Показатели | БПВП, <i>n</i> =39 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =43 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =32 | БПВП, ГИБП с ПФТ, <i>n</i> =9 | <i>p</i> |
|--|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Пол, <i>n</i> (%): | | | | | |
| - 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 | 50,2±9,8 | 45,3±10,9 | 45,4±13,6 | 43,9±8,8 | н/д |
| Длительность РА, мес. | 96 [480; 48] | 93 [348; 52] | 96 [504; 48] | 216 [288; 120] | н/д |
| ЧПС | 8,2±6,6 | 6,95±5,46 | 9,41±6,95 | 10±3,28 | н/д |
| ЧБС | 11,9±7,3 | 11,8±5,9 | 14±7,7 | 13±4,9 | н/д |
| Индекс DAS 28 | 5±1,9 | 5,3±1,65 | 5,52±1,4 | 6,45±1,57 | $p_{1-4}=0,009$ |
| Индекс SDAI | 31,4±16,1 | 32,9±13,9 | 37,1±16,3 | 38,6±8 | н/д |
| Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%), III–IV | 25 (64,1) | 23 (53,5) | 19 (59,4) | 6 (66,7) | н/д |
| Функциональный класс, <i>n</i> (%) | | | | | |
| - I | 11 (28,2) | 18 (41,9) | 6 (18,7) | 2 (22,2) | $p_{2-3}=0,029$ |
| - II | 17 (43,6) | 16 (37,2) | 22 (68,7) | 3 (33,3) | |
| - III | 10 (25,6) | 9 (20,9) | 4 (12,5) | 4 (44,4) | $p_{1-3}=0,029$ |
| - IV | 1 (2,6) | 0 | 0 | 0 | |
| Серопозитивность, <i>n</i> (%): | | | | | н/д |
| - по РФ | 31 (79,5) | 29 (67,4) | 22 (68,7) | 8 (88,8) | |
| - АЦЦП | 27 (69,2) | 24 (55,8) | 21 (65,6) | 8 (88,8) | |

| Показатели | БПВП, n=39 | БПВП с ПФТ, n=43 | БПВП с ГИБП, n=32 | БПВП, ГИБП с ПФТ, n=9 | p |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| ВАШ ООСЗ, мм | 48,4±22,1 | 58,4±21,8 | 54,3±21,7 | 66,3±20,1 | $p_{1-2}=0,048$ $p_{1-4}=0,024$ |
| Индекс НАQ | 1,39±0,75 | 1,42±0,9 | 1,58±0,76 | 1,38±0,83 | н/д |
| СОЭ, мм/ч | 20 [65; 11] | 13 [55; 10] | 31 [88; 20,5] | 31 [56; 27] | $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=0,036$ $p_{2-3}=0,027$ |
| вчСРБ, мг/л | 9 [173; 3,17] | 15 [117,2; 5,85] | 20,7 [87,1; 9,5] | 20,6 [94,7; 11,8] | $p_{1-3}=0,014$ |
| РФ, МЕ/мл | 68,3 [9,5; 202,1] | 53,1 [9,5; 127,3] | 46,1 [9,5; 297] | 132,1 [23,3; 238] | н/д |
| НПВП, n (%) | 36 (92,3) | 43 (100) | 28 (87,5) | 9 (100) | н/д |
| ГК, n (%) | 25 (64,1) | 27 (62,8) | 26 (81,2) | 9 (100) | $p_{1-4}=0,031$ $p_{2-4}=0,025$ |
| БПВП, n (%) | 32 (82) | 35 (81,3) | 27 (84,4) | 8 (89,8) | н/д |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или количество (доля в процентах) или Ме [25; 75%-е квартили]; $p < 0,001$ и т.п. — достоверность различий между группами, н/д — различия не достоверны.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациентов проводилось в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России и включало в себя: осмотр и физикальное обследование пациента, описание суставного статуса с подсчетом ЧБС и ЧПС, ООСЗ по ВАШ самим пациентом и врачом, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови с определением уровня вчСРБ и титров РФ и АЦЦП, рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп, а также другие необходимые лабораторные и инструментальные методы обследования, применяющиеся в условиях реальной клинической практики.

Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индексов DAS 28 и SDAI (Simplified Disease Activity Index) [121, 343, 26].

DAS 28 рассчитывали по формуле:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС 28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС 28}} + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ООСЗ ВАШ},$$

где $\sqrt{}$ — корень квадратный, СОЭ (мм/ч) (методика по Вестергрену), \ln — натуральный логарифм, ООСЗ ВАШ — общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания по мнению пациента по 100 мм ВАШ [121].

При значениях DAS 28 в пределах от 2,6 до 3,2 баллов активность РА считалась низкой, от 3,2 до 5,1 — средней, более 5,1 — высокой; ремиссии соответствовали значения DAS 28 < 2,6 баллов [121, 165].

SDAI рассчитывали по формуле: $\text{SDAI} = \text{ООАВ} + \text{ООАБ} + \text{ЧПС} + \text{ЧБС} + \text{СРБ}$, где ООАВ — общая оценка активности РА врачом по 100 мм ВАШ, ООАБ — общая оценка активности РА больным, СРБ — концентрация СРБ в плазме крови, выраженная в мг/дл [343].

По SDAI степень активности РА считалась низкой при значениях индекса от 3,3 до 11, умеренной — от 11 до 26, и высокой — более 26 баллов; состояние больных расценивалось как ремиссия РА при значениях SDAI менее 3,3 баллов и/или при единовременных значениях ЧПС < 1, ЧБС < 1, ВАШ ООСЗ пациентом ≤ 1 см и $\text{вчСРБ} \leq 1$ мг/дл [115].

Оценка эффективности терапии осуществлялась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR (динамика DAS 28) и динамике SDAI [26]. Эффект от лечения по DAS 28 считался хорошим, когда показатель снижался более чем на 1,2 при его конечном уровне < 3,2 [121]. Отсутствие ответа на терапию констатировалось при снижении DAS 28 менее чем на 0,6 баллов, а также от 0,6 до 1,2 при конечном значении > 5,1; во всех прочих случаях эффект оценивался как удовлетворительный. При снижении SDAI на 22 и более баллов эффект от лечения считался хорошим, на 10–21 балл —

удовлетворительным, при снижении SDAI менее чем на 10 баллов констатировалось отсутствие ответа на терапию [343].

Оценка функциональной недостаточности и качества жизни пациентов осуществлялась с помощью индексов HAQ [2] и EQ-5D-3L [159]. Улучшение функционального состояния пациента определялось в соответствии с динамикой индекса HAQ [201, 409, 31]: минимальным клинически значимым изменением считалась разница значений индекса (ΔHAQ) $\leq -0,22$ баллов, умеренному клиническому улучшению соответствовала разность значений от $-0,36$ до $-0,22$, значительному — более $-0,8$ и менее $-0,36$, и выраженному — менее $-0,8$ баллов.

Степень функциональной недостаточности (функциональный класс) больных РА устанавливалась в соответствии с критериями ACR: I — полностью сохранены возможности самообслуживания, непрофессиональная и профессиональная деятельность; II — сохранены самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность; III — сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность; IV — ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность [152].

Рентгенологическая стадия РА определялась по методике Штейнброккера [332]. Наличие внесуставных проявлений РА констатировалось при обнаружении: ревматоидных узелков, кожного васкулита (язвенно-некротического поражения кожи, инфарктов ногтевого ложа, ливедо-ангиита), серозитов (плеврит и/или перикардит, подтвержденные с помощью инструментальных методов визуализации), невропатии (полиневропатия или мононеврит, диагностированные неврологом), сухого синдрома и поражения глаз (ангиит сетчатки, склерит, эписклерит), верифицированных офтальмологом [25].

Наличие осложнений РА констатировалось при обнаружении вторичного артроза, генерализованного остеопороза, асептических некрозов суставов, подтвержденных инструментальными методами лучевой диагностики [25].

Оценку характера, выраженности и динамики боли проводили при помощи «Краткого опросника для оценки выраженности боли» (Brief Pain Inventory (BPI)), разработанного группой по изучению боли у онкологических пациентов в Центре изучения рака (Хьюстон, США) и рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для использования не только в онкологии, но и для оценки боли и степени ее влияния на различные аспекты жизни при других соматических заболеваниях [181]. Русская валидизированная версия опросника и разрешение на ее использование официально получено у авторов опросника в письменном виде (полная версия опросника приведена в приложении 1).

Опросник имеет следующую структуру:

- четыре цифровых (0–10) оценочных шкалы (0 — полное отсутствие боли, 10 — наиболее выраженная боль, которую можно представить) для оценки динамики интенсивности боли за последние 24 часа (уровень наиболее и наименее выраженной боли, уровень боли в среднем и уровень боли в настоящий момент);

- семь цифровых (0–10) оценочных шкал для оценки степени влияния боли на различные аспекты жизни пациента за последние 24 часа: общая активность, настроение, сон, отношения с другими людьми, работу, способность двигаться и радоваться жизни (0 — отсутствие влияния боли, 10 — боль полностью изменяет один из аспектов жизни);

- трафарет человеческой фигуры для указания локализации боли;

- шкала оценки степени облегчения боли от получаемого лечения.

Для измерения выраженности усталости использовалась шкала FSS. Если счет по ней был равен или превышал 4, усталость считалась клинически значимой [206].

2.2.2. Комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование

Скрининг и диагностика ПР проводились психиатром и медицинским психологом у всех пациентов с РА, включенных в исследование. В случае

выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов — ежемесячно. Длительность ПФТ была индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Для скрининга ПР (первый этап комплексной диагностики) применялись: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [430] (см. приложение 4), скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики (В.Н. Краснов, 2000) [14] (см. приложение 2), шкалы благополучия ВОЗ WBI-5 [378] (см. приложение 3).

1. Скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра разработан для выявления РТДС в первичной медицинской практике (см. приложение 2) [14]. Карта содержит ряд вопросов: возраст, пол, семейное положение, образование, профессиональная занятость. Предлагается оценить состояние здоровья, выбрав из трех вариантов (хорошее, удовлетворительное, плохое). Также предлагается отметить имеющиеся жалобы из 7 предложенных вариантов, включая: боль, слабость (бессилие), нарушения сна, снижение интереса к привычным занятиям, снижение удовольствия, чувство подавленности и чувство беспокойства (напряженности). Для последующей диагностической оценки отбирают пациентов, анкеты которых содержат: положительные ответы не менее чем на 3 любых вопроса; положительные ответы на 4-й и 5-й вопрос одновременно; положительные ответы на 6-й вопрос (изолированно или в любой комбинации); положительные ответы на 7-й вопрос (изолированно или в любой комбинации).

2. Шкала благополучия ВОЗ (WBI-5) (показатель хорошего самочувствия) [351]. Показатель хорошего самочувствия содержит 5 нейтральных утверждений, не вызывающих негативных реакций у пациентов. Специфичность методики составляет 0,64 (0,59–0,69); чувствительность — 0,93 (0,85–0,98). Пациенту предлагают выбрать в пяти утверждениях наиболее подходящий ответ о своем

самочувствии в течение последних 2 нед. Обработка результатов проводится следующим образом: складывают цифры, соответствующие ответам. Результат представлен рядом от 0 — наименьшая до 25 — наибольшая вероятность РТДС, умножают на 4 для получения результатов, выраженных в процентах (см. приложение 3).

3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии не содержит вопросов, относящихся к соматическому состоянию, поэтому шкала широко применяется в общей и специализированной медицинской практике для первичной (доврачебной) диагностики тревожных и депрессивных расстройств [430]. Заполнение опросника требует от 2 до 5 мин. Специфичность и чувствительность методики составляют в среднем 0,8 (см. приложение 4).

Клинико-психопатологическая диагностика (второй этап комплексной диагностики) проводилась в ходе полуструктурированного интервью (интервью, состоящее из тематических блоков и содержащее перечень обязательных аспектов, относительно которых должна быть получена информация), по итогам которого выставлялся диагноз в соответствии с классификацией МКБ-10 [376] и DSM-5 [94].

Этап клинико-психопатологической диагностики основан на выделении структурно-динамических особенностей вариантов РТДС у больных РА. Выявление ведущих синдромов РТДС позволяет выделить различные варианты и, следовательно, диапазоны тревожно-депрессивных расстройств, что, в свою очередь, позволяет точнее определить направленность терапевтической тактики. Помимо классификации ПР по МКБ-10, использовалась классификация DSM-5 (Diagnostic Statistical Manual, fifth edition) [94], выделяющая большое (умеренный и выраженный депрессивный эпизод) и малое депрессивные расстройства (легкий депрессивный эпизод и дистимия) и тревожные расстройства — ГТР и расстройства адаптации с тревожно-депрессивной и тревожной симптоматикой.

Для оценки выраженности тревоги и депрессии исходно и в динамике на фоне терапии в ходе полуструктурированного интервью психиатром заполнялись

шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HAM-A) и шкала депрессии Монтгомери — Асберг (Montgomery — Asberg Depression Rating Scale — MADRS).

Шкала тревоги Гамильтона (HAM-A) представляет собой полуструктурированное диагностическое интервью с серией вопросов для оценки тревоги. Включает 14 вопросов, ранжированных от 0 (отсутствие) до 4 (крайняя степень выраженности симптома) [137]. Шкала позволяет оценить выраженность соматических и психических признаков тревоги, особое внимание уделяется наличию тревожных реакций во время беседы с пациентом. Наличие сопутствующей депрессии увеличивает значение по шкале. Интерпретация результатов: 0–6 — норма, 7–17 — невыраженная тревога, 18–24 — умеренная тревога, 25–30 — от умеренной до выраженной, более 30 — выраженная тревога.

Шкала Монтгомери — Асберг (MADRS) для оценки тяжести депрессии также представляет собой полуструктурированное диагностическое интервью [258]. Шкала предназначена для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и изменения тяжести состояния в результате терапии. Результат подсчитывается следующим образом: каждый из 10 пунктов шкалы оценивался от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 60 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Диагностические границы шкалы: 0–15 — отсутствие депрессии, 16–25 — малая выраженность депрессии, 26–30 — умеренная выраженность депрессии, более 30 — большой депрессивный эпизод.

При клинико-патопсихологическом обследовании учитывались также психотравмирующие стрессовые факторы, характер и выраженность которых оценивались при помощи карты психотравмирующих ситуаций и непосредственных реакций, включающей оценку содержания и остроты ситуации, отношение к болезни, тип личностного конфликта (см. приложение 5), и шкалы восприятия стресса (PSS-10) (см. приложение 6) [80].

Оценивались также факторы, предшествующие дебюту заболевания и связь обострения с психосоциальным стрессом. Фиксировалась выраженность

стрессового синдрома, а также вектор направленности переживаний, связанных по содержанию с психотравмирующими факторами.

Клинико-психологическая диагностика проводилась при участии клинического психолога с использованием блока патопсихологических и проективных методик: «неоконченные предложения», методика опосредованного запоминания при помощи пиктограмм, рисуночный тест Вартегга, «исключение предметов», «пятый лишний», «простые аналогии», «сложные аналогии», «классификация предметов», тестирование стандартными прогрессивными матрицами Равена, проведение теста смысложизненных ориентаций) [1, 8, 23, 30, 32]. Основными задачами клинико-психологической диагностики были:

1. Диагностика типа предрасположения (аффективности) — апатического, тоскливого или тревожного — позволяет выявить индивидуальные особенности структуры психического расстройства, восприимчивость психики пациента к воздействию тех или иных видов стрессовых факторов, оптимизировать подбор необходимого психотерапевтического и психофармакологического вмешательства [5].

2. Анализ значимых стрессовых факторов, внутриличностных и межличностных конфликтов. Клинико-психологическая диагностика способствует выявлению значимых для пациента и зачастую неосознанных психотравмирующих факторов, усугубляющих течение психического заболевания, и подбору оптимального психотерапевтического воздействия.

3. Выявление когнитивных нарушений — нарушений механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания, логического мышления.

2.2.3. Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Для верификации ИБС все пациенты были обследованы кардиологом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз ИБС определяли с помощью клинико-инструментальных и лабораторных критериев ВОЗ (1979 г.), диагноз стенокардии — на основании характерной клинической картины и признаков

преходящей ишемии миокарда при проведении холтеровского электрокардиографического мониторинга и нагрузочного теста (тредмил-тест) [309]. ИМ, диагностированный до обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтверждали данными выписных эпикризов стационаров и электрокардиографических исследований. Для диагностики атеросклероза пациентам проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий с использованием линейного датчика с частотой излучения 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате Voluson 730 Expert (Австрия). Субклинические проявления атеросклероза оценивались по утолщению комплекса интима-медиа от 0,9 до 1,2 мм и наличию атеросклеротических бляшек (локальное увеличение комплекса интима-медиа более 1,2 мм) [97, 216, 29]. Электрокардиограмма (в 12 стандартных отведениях на кардиографе Fukuda (Япония)), холтеровское электрокардиографическое мониторирование (с использованием комплекса «Astrocard[®] — холтеровский анализ» (Astrocard Holtersystem-2F for Windows) (Россия) в трех ортогональных отведениях), эхокардиография (на ультразвуковом аппарате с использованием датчиков с частотами 2,5 и 3,0 МГц), ультразвуковая доплерография периферических сосудов, пробы с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест) (по программе BRUCE на аппарате SIEMENS BURDICK EK10 (Швеция)) проводили в лаборатории функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — канд. мед. наук А.В. Волков).

2.2.4. Лабораторные методы обследования

Клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи проводили унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — канд. биол. наук Л.Н. Кашникова).

Для оценки углеводного обмена и диагностики СД использовали критерии ВОЗ (1999 г.) [37]. Диагноз СД устанавливали при стойком повышении уровня глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л в цельной крови и $\geq 7,1$ ммоль/л в сыворотке крови.

Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — докт. мед. наук. И.А. Гусева).

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec фирмы Siemens (ФРГ), концентрацию АЦЦП — иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов Axis-Shield Diagnostics (Великобритания).

2.2.5. Методы статистической обработки

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программных систем Statistica 12.5 и IBM SPSS Statistics 23.0 с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Для описания распределения качественного признака рассчитывались его абсолютная и относительная (в процентах) частота встречаемости. Распределение количественных признаков, соответствующее нормальному, описывалось как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение среднего по группе, не соответствующее нормальному, как медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентиль]), где Me — медиана, а 25 и 75% — верхний и нижний квартили. Соответствие распределения нормальному проверялось с помощью критерия Шапиро — Уилка.

Межгрупповые сравнения проводились следующим образом. Сравнение частот проводилось с помощью точного критерия Фишера с расчетом ОР и ДИ.

Два количественных параметра с нормальным распределением сравнивались при помощи *t*-критерия Стьюдента, 3 и более — при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим вычислением критерия Шеффе. Два количественных параметра с ненормальным распределением сравнивались при помощи критерия Манна — Уитни, 3 и более — при помощи критерия Краскелла — Уоллиса.

Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя ξ по показателям $\eta_1 \dots \eta_n$ осуществляется в виде $\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k$. Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов β_k , определяемых как $\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi)}{\sigma(\eta_k)}$. Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 — специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [406].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Динамика стрессовых факторов и психических расстройств

Исходно в соответствии с выявленными РТДС все 4 группы пациентов с РА значимо не различались между собой по частоте тревожных расстройств — расстройств адаптации с тревожными симптомами и ГТР (18,6–28,1%). Частота депрессивных расстройств, относящихся к малому депрессивному расстройству (легкий текущий депрессивный эпизод и дистимия), существенно не различалась в 1-й (БПВП), 2-й (БПВП и ПФТ) и 3-й (БПВП и ГИБП) группах (51,3, 37,2 и 34,4% соответственно), но была значимо меньше (11,1 против 51,3%, ОР=0,16, 95% ДИ=0,018–1,41, $p=0,03$) в 4-й (БПВП, ГИБП и ПФТ) группе по сравнению с 1-й преимущественно за счет отсутствия в структуре РТДС дистимии (0 против 43,6%, $p=0,012$). Напротив, большие депрессивные расстройства (умеренный и выраженный единичный или рекуррентный депрессивный эпизод) наиболее часто выявлялись у пациентов 4-й группы и значимо чаще, чем в 1-й группе (66,7 против 25,6%, ОР=4,0, 95% ДИ=0,84–19,1; $p=0,027$). Кроме того, депрессивные эпизоды в рамках рекуррентного депрессивного расстройства достоверно чаще, чем в 1-й группе, встречались у больных 2-й (48,8 против 23,1%, ОР=1,66, 95% ДИ=0,64–4,3, $p=0,013$) и 4-й (66,7 против 23,1%, ОР=4,4, 95% ДИ=0,91–21,22, $p=0,018$) групп, которым в последующем была назначена ПФТ (таблица 6).

Таблица 6. Частота и структура психических расстройств при включении в исследование

| Психиатрический диагноз | БПВП, <i>n</i> =39 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =43 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =32 | БПВП, ПФТ с ГИБП, <i>n</i> =9 | <i>p</i> |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| По МКБ-10 | | | | | |
| Норма | 0 (0) | 0 (0) | 2 (6,3) | 0 (0) | н/д |
| Расстройство адаптации | 7 (17,9) | 0 (0) | 8 (25) | 1 (11,1) | н/д |

| Психиатрический диагноз | БПВП, <i>n</i> =39 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =43 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =32 | БПВП, ПФТ с ГИБП, <i>n</i> =9 | <i>p</i> |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| По МКБ-10 | | | | | |
| ГТР | 2 (5,1) | 8 (18,6) | 1 (3,1) | 1 (11,1) | н/д |
| Дистимия | 17 (43,6) | 10 (23,3) | 8 (25) | 0 (0) | $p_{1-4}=0,012$ |
| Рекуррентная депрессия | 9 (23,1) | 21 (48,8) | 10 (31,3) | 6 (66,7) | $p_{1-2}=0,013$; $p_{1-4}=0,018$ |
| Единичный депрессивный эпизод | 4 (10,3) | 4 (9,3) | 2 (6,3) | 1 (11,1) | н/д |
| БАР | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,1) | 0 (0) | н/д |
| По DSM-5 | | | | | |
| Тревожное расстройство | 9 (23,1) | 8 (18,6) | 9 (28,1) | 2 (22,2) | н/д |
| Малое депрессивное расстройство | 20 (51,3) | 16 (37,2) | 11 (34,4) | 1 (11,1) | $p_{1-4}=0,03$ |
| Большое депрессивное расстройство | 10 (25,6) | 19 (44,2) | 10 (31,3) | 6 (66,7) | $p_{1-4}=0,027$ |

Примечание: значения представлены как количество (доля в процентах); $p_{1-4}=0,012$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

При включении в исследование выраженность депрессии по скрининговой шкале HADS во всех группах была сравнима, а выраженность тревоги была значимо больше ($p=0,009$) во 2-й группе по сравнению с 1-й. В то же время, по шкале MADRS, заполняемой врачом, выраженность депрессии в 4-й группе была значимо выше ($p=0,042$), чем в 1-й, а по шкале HAM-A высокая выраженность тревоги отмечалась значимо чаще ($p<0,05$) во 2-й и 4-й группах, где пациентам в последующем назначалась ПФТ, чем в 1-й и 3-й. Выраженность повседневного стресса по шкале PSS-10 была значимо выше в 4-й по сравнению с 1-й и 3-й группами (таблица 7). Стрессовые факторы в течение года, предшествующего включению в исследование, выявлялись у 100% пациентов.

Таблица 7. Динамика выраженности депрессии (MADRS, HADS-D), тревоги (HAM-A, HADS-A) и повседневного стресса (PSS-10) в зависимости от терапии

| Шкала | БПВП, <i>n</i> =39 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =43 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =32 | БПВП, ГИБП с ПФТ, <i>n</i> =9 | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| MADRS | | | | | |
| Исходно | 19,9±5,7 | 21,2±5,8 | 19,3±7,4 | 24,3±7,7 | $p_{1-4}=0,042$ |
| Через год | 20,8±6,4 | 15,0±7,2** | 20,9±6,3 | 15,1±8,8** | $p_{1-2}=0,004; p_{1-4}=0,038;$ $p_{2-3}=0,004; p_{3-4}=0,035$ |
| Через 5 лет | 19,9±7,2 | 7,4±5,0** | 20,8±5,3 | 11,1±6,8** | $p_{1-2}<0,001; p_{1-4}=0,005;$ $p_{2-3}<0,001; p_{3-4}<0,001$ |
| Δ_{2-1} MADRS | -0,03±4,1 | -6,9±5,9 | 1,1±5,8 | -9,2±5,4 | $p_{1-2}=0,09; p_{1-4}<0,001;$ $p_{2-3}=0,002; p_{3-4}<0,001$ |
| Δ_{5-1} MADRS | -0,44±5,1 | -13,8±6,7 | 1,4±6,8 | -14,4±8,4 | $p_{1-2}<0,001; p_{1-4}<0,001;$ $p_{2-3}<0,001; p_{3-4}<0,001$ |
| HAM-A | | | | | |
| Исходно | 20,0±3,6 | 22,9±5,3 | 20,1±3,5 | 23,0±2,3 | $p_{1-2}=0,007; p_{1-4}=0,021;$ $p_{2-3}=0,028; p_{3-4}=0,029$ |
| Через год | 17,2±4,2** | 13,4±4,9** | 16,4±4,4** | 13,4±5,4** | $p_{1-2}=0,004; p_{1-4}=0,030;$ $p_{2-3}=0,032$ |
| Через 5 лет | 17,6±4,8** | 10,0±3,8** | 14,7±4,6** | 11,1±6,8** | $p_{1-2}<0,001; p_{1-3}=0,037;$ $p_{1-4}=0,003; p_{2-3}=0,002;$ $p_{3-4}<0,001$ |
| Δ_{2-1} HAM-A | -2,8±3,6 | -9,3±6,4 | -3,4±4,6 | -9,6±6,0 | $p_{1-2}<0,001; p_{1-4}<0,001;$ $p_{2-3}=0,001; p_{3-4}=0,005$ |
| Δ_{5-1} HAM-A | -3,5±5,9 | -12,4±6,0 | -5,8±6,2 | -11,8±5,5 | $p_{1-2}<0,001; p_{1-4}=0,001;$ $p_{2-3}=0,002; p_{3-4}=0,024$ |
| HADS-D | | | | | |
| Исходно | 5,3±3,7 | 6,8±3,4 | 5,4±3,0 | 8,1±4,3 | н/д |
| Через год | 4,9±3,2 | 5,4±3,1 | 6,9±4,1 | 5,4±3,1 | н/д |
| Через 5 лет | 4,9±4,5 | 5,4±2,7 | 4,6±2,7 | 4,8±2,3 | н/д |
| Δ_{2-1} HADS-D | -0,6±3,2 | -1,9±3,4 | 0,5±3,7 | -0,5±3,4 | н/д |
| Δ_{5-1} HADS-D | -0,7±2,3 | -1,5±2,9 | -0,2±4,6 | -5,5±4,4 | $p_{1-4}=0,022$ |
| HADS-A | | | | | |
| Исходно | 7,2±3,8 | 10,1±4,1 | 7,9±4,0 | 9,4±3,7 | $p_{1-2}=0,009$ |
| Через год | 5,3±3,6* | 7,8±2,3 | 8,8±4,2 | 6,0±3,5 | $p_{1-3}=0,044$ |
| Через 5 лет | 6,2±4,5 | 6,8±3,2* | 8,2±3,7 | 7,5±2,1 | н/д |
| Δ_{2-1} HADS-A | -2,9±2,7 | -1,9±2,7 | 0±3,1 | -1,75±2,1 | $p_{1-3}=0,028$ |
| Δ_{5-1} HADS-A | -0,5±3,2 | -2,3±2,1 | 0,4±4,0 | -4,5±4,2 | |
| PSS-10 | | | | | |
| Исходно | 17,0±6,8 | 17,1±10,3 | 16,8±7 | 22,6±2,3 | $p_{1-4}=0,02; p_{3-4}=0,02$ |
| Через 5 лет | 18,8±6 | 1,06±6,7 | 22,9±2,9* | 22,0±2,5 | $p_{1-3}=0,007; p_{2-3}=0,001;$ $p_{2-4}=0,027$ |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$; $p_{1-4}=0,042$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением шкалы.

Через 1 год наблюдения во 2-й группе (БПВП с ПФТ), по сравнению с 1-й (53,5 против 16,1%, $OR=1,89$, 95% ДИ=0,61–5,8, $p<0,001$) и 3-й (53,5 против 13,8%, $OR=1,91$, 95% ДИ=0,57–6,45, $p<0,001$), где ПФТ не назначалась, РТДС отсутствовали значимо чаще. Напротив, в 1-й группе в 2 раза значимо чаще, чем во 2-й, встречалось малое депрессивное расстройство (48,4 против 23,3%, $OR=1,84$, 95% ДИ=0,68–4,98, $p=0,022$), в том числе дистимия (38,7 против 14,0%, $OR=1,97$, 95% ДИ=0,64–6,05, $p=0,015$) (таблица 8). Соответственно, выраженность депрессии (MADRS) и тревоги (HAM-A) во 2-й и 4-й группах, где пациенты получали ПФТ, закономерно стала ниже, чем в 1-й и 3-й (таблица 7). При этом, если в 1-й группе выраженность тревоги по HADS значимо снизилась, то в 3-й, наоборот, несколько возросла, превысив таковую в 1-й группе.

Таблица 8. Частота и структура психических расстройств в зависимости от терапии через 1 год наблюдения

| Психиатрический диагноз | БПВП, $n=31$ | БПВП с ПФТ, $n=43$ | БПВП с ГИБП, $n=29$ | БПВП, ПФТ с ГИБП, $n=9$ | p |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| По МКБ-10 | | | | | |
| Норма | 5 (16,1) | 23 (53,5) | 4 (13,8) | 4 (44,4) | $p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$ |
| Расстройство адаптации | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,4) | 0 (0) | н/д |
| ГТР | 1 (3,2) | 2 (4,7) | 0 (0) | 0 (0) | н/д |
| Дистимия | 12 (38,7) | 6 (14,0) | 9 (31,0) | 0 (0) | $p_{1-2}=0,015$ |
| Рекуррентная депрессия | 11 (35,5) | 12 (27,9) | 12 (41,4) | 5 (55,6) | н/д |
| Единичный депрессивный эпизод | 2 (6,5) | 0 (0) | 2 (6,9) | 0 (0) | н/д |
| БАР | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,4) | 0 (0) | н/д |
| По DSM-5 | | | | | |
| Тревожное расстройство | 1 (3,2) | 2 (4,7) | 1 (3,4) | 0 (0) | н/д |
| Малое депрессивное расстройство | 15 (48,4) | 10 (23,3) | 13 (44,8) | 3 (33,3) | $p_{1-2}=0,022$ |
| Большое депрессивное расстройство | 10 (32,3) | 8 (18,6) | 11 (37,9) | 2 (22,2) | н/д |

Примечание: значения представлены как количество (доля в процентах); $p_{1-2}<0,001$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

Через 5 лет наблюдения в 1-й и 3-й группах, где пациенты не получали ПФТ, вероятность выявления РТДС была от 3 до 27 раз выше по сравнению со 2-й (87,5 против 6,9%, ОР=9,74, 95% ДИ=1,49–63,5, $p<0,001$ и 95,2 против 6,9%, ОР=27,3, 95% ДИ=2,31–321,5, $p<0,001$ соответственно) и 4-й (87,5 против 33,3%, ОР=2,62, 95% ДИ=0,41–16,5, $p=0,005$ и 95,2 против 33,3%, ОР=6,08, 95% ДИ=0,53–69,8, $p<0,001$ соответственно) группами, где ПФТ проводилась (таблица 9). Соответственно, в 1-й (50,0 против 6,9%, ОР=2,78, 95% ДИ=0,53–14,4, $p<0,001$) и 3-й (52,4 против 6,9%, ОР=3,13, 95% ДИ=0,58–16,7, $p<0,001$) группах, по сравнению со 2-й, с большей вероятностью выявлялось малое депрессивное расстройство, в том числе дистимия. Большое депрессивное расстройство во 2-й и 4-й группах не выявлялась вовсе, в отличие от 1-й (0 против 33,3%, $p<0,001$) и 3-й (0 против 42,9%, $p<0,001$). Выраженность депрессии и тревоги по шкале HADS между группами через 5 лет наблюдения значимо не различались. Выраженность депрессии по шкале MADRS и тревоги по шкале HAM-A была по-прежнему ниже в группах 2 и 4, чем в группах 1 и 3; при этом тревога (HAM-A) была максимально выраженной в группе 1 — среди пациентов, получавших только БПВП (таблица 7). Выраженность повседневного стресса по шкале PSS-10 была значимо выше в группах, где назначались ГИБП: в 3-й — выше, чем в 1-й и 2-й, и в 4-й — выше, чем во 2-й.

Таблица 9. Частота и структура психических расстройств в зависимости от терапии через 5 лет наблюдения

| Психиатрический диагноз | БПВП, $n=24$ | БПВП с ПФТ, $n=29$ | БПВП с ГИБП, $n=21$ | БПВП, ПФТ с ГИБП, $n=9$ | p |
|-------------------------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| По МКБ-10 | | | | | |
| Норма | 3 (12,5) | 27 (93,1) | 1 (4,8) | 6 (66,7) | $p_{1-2}, p_{2-3}, p_{3-4}<0,001;$ $p_{1-4}<0,01$ |
| Расстройство адаптации | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | н/д |
| ГТР | 1 (4,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | н/д |
| Дистимия | 12 (50,0) | 2 (6,9) | 8 (38,1) | 1 (11,1) | $p_{1-2}<0,001;$ $p_{2-3}<0,01$ |
| Рекуррентная депрессия | 8 (33,3) | 0 (0) | 11 (52,4) | 2 (22,2) | $p_{1-2}, p_{2-3}<0,001$ |
| Единичный депрессивный эпизод | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4,8) | 0 (0) | н/д |

| Психиатрический диагноз | БПВП, n=24 | БПВП с ПФТ, n=29 | БПВП с ГИБП, n=21 | БПВП, ПФТ с ГИБП, n=9 | p |
|--------------------------------------|---------------|---------------------|----------------------|--------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| По МКБ-10 | | | | | |
| БАР | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | н/д |
| По DSM-5 | | | | | |
| Тревожное расстройство | 1 (4,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | н/д |
| Малое депрессивное расстройство | 12 (50,0) | 2 (6,9) | 11 (52,4) | 3 (33,3) | $p_{1-2},$ $p_{2-3} < 0,001$ |
| Большое депрессивное расстройство | 8 (33,3) | 0 (0) | 9 (42,9) | 0 (0) | $p_{1-2},$ $p_{2-3} < 0,001;$ $p_{3-4} = 0,02$ |

Примечание: значения представлены как количество (доля в процентах); $p_{1-2} < 0,001$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

КН при включении в исследование выявлялись у большинства пациентов всех групп, несколько чаще (статистически не значимо) во 2-й (80,9%) и 3-й (75%), реже — в 4-й (66,7%) и 1-й (63,5%) группах (рисунок 3). Из 13 пациентов с шизотипическим расстройством 6 (46,1%) находились в 1-й группе, 4 (30,8%) — во 2-й и 3 (23,1%) — в 3-й, различия по частоте встречаемости шизотипического расстройства были статистически не значимы.

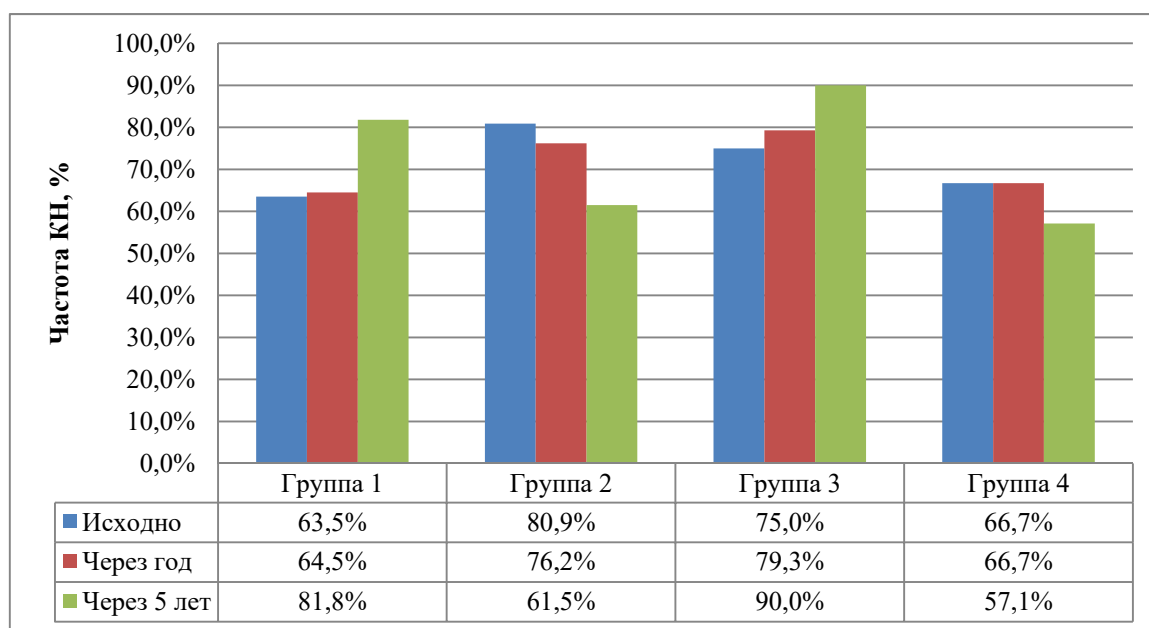


Рисунок 3. Динамика частоты КН в зависимости от терапии

Динамика частоты и выраженности РТДС, классифицируемых по DSM-5, была подробно проанализирована в зависимости от вариантов терапии через год у 112 (91,0%), через 5 лет — у 83 (67,5%) из 123 пациентов с РА, вошедших в исследование.

В 1-й группе (БПВП) динамика через год оценивалась у 31 (79,5%) пациента, через 5 лет — у 24 (61,5%). Отмечено не значимое нарастание частоты большого депрессивного расстройства с 25,6 до 32,3% ($p=0,36$) через год и до 33,3% — через 5 лет ($p=0,36$) за счет трансформации тревожного расстройства в виде расстройства адаптации в большое депрессивное расстройство у 1 пациента. Встречаемость малого депрессивного расстройства практически не изменилась (51,3 и 48,4%, $p=0,5$) через год и через 5 лет (51,3 и 50%, $p=0,6$). Число пациентов с тревожными расстройствами значимо снизилось с 23,1 до 3,2% ($p=0,018$) через год за счет регресса расстройств адаптации у 4 (13%) пациентов на фоне стандартной терапии РА и трансформации расстройства адаптации в малое депрессивное расстройство (дистимию) у 1 пациента.

Через 5 лет тревожное расстройство в виде ГТР было выявлено у 1 пациента (4,2%, $p=0,045$ по сравнению с 23,1% исходно). Число пациентов без ПР значимо увеличилось с 0 до 16,1% ($p=0,014$) через год и снизилось до 12,5% — через 5 лет ($p=0,50$) (рисунок 4). Средняя выраженность депрессии по шкалам MADRS и HADS осталась практически без изменений через 1 год и 5 лет, в то время как выраженность тревоги по шкале HAM-A достоверно снизилась (таблица 7). Выраженность тревоги по HADS хотя и значимо снизилась через 1 год ($p=0,007$), через 5 лет вновь приблизилась к исходным значениям. Частота КН в 1-й группе за год наблюдения практически не изменилась (63,5 и 64,5%), однако к 5-му году наблюдения не значимо возросла до 81,8% ($p=0,09$) (рисунок 3). Таким образом, можно говорить, что на фоне стандартной терапии РА БПВП без ПФТ регрессировать может лишь тревожное расстройство, проявляющееся расстройством адаптации. Большое и малое депрессивные расстройства, а также КН не отвечают на терапию синтетическими БПВП и НПВП.

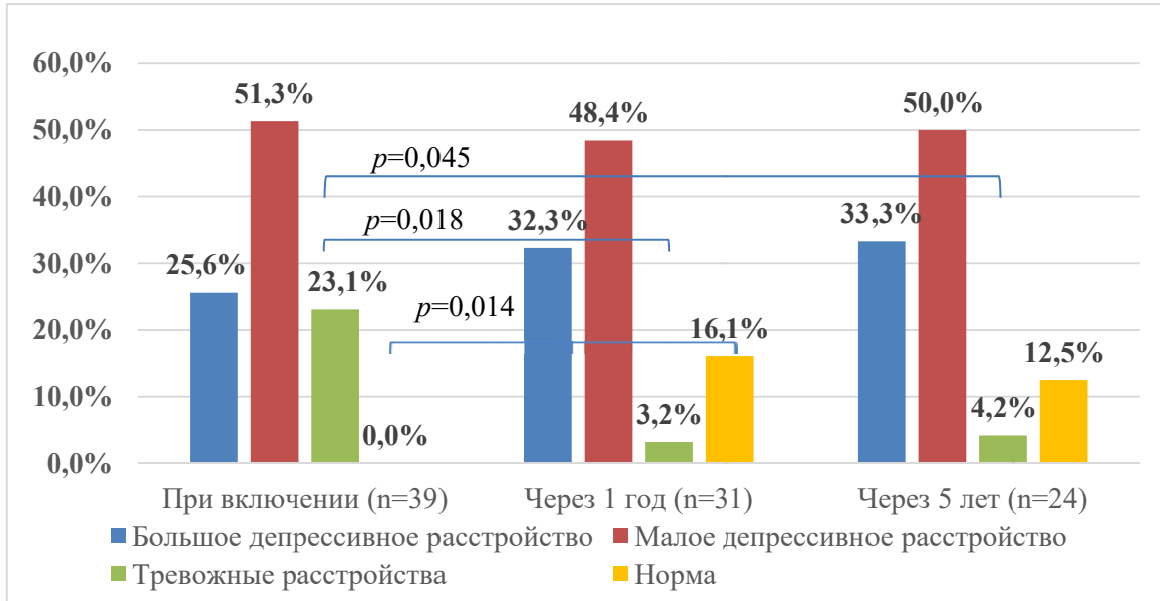


Рисунок 4. Динамика ПР на фоне терапии РА БПВП

Во 2-й группе (БПВП с ПФТ) через год динамика ПР была оценена у всех 43 пациентов, через 5 лет — у 29 (67,4%). Частота большого депрессивного расстройства в группе снизилась с 44,2 до 18,6% через год ($p=0,049$) и до 0 — через 5 лет ($p<0,001$). Встречаемость малого депрессивного расстройства снизилась с 37,2 до 23,3% через год ($p=0,35$) и до 6,9% — через 5 лет ($p=0,002$). Частота тревожных расстройств снизилась через год с 18,6 до 4,7% ($p=0,044$), через 5 лет — до 0% ($p=0,012$) (рисунок 5). Было отмечено также значимое снижение выраженности депрессии (по MADRS) и тревоги (по HAM-A) через 1 год, которое сохранилось и через 5 лет (таблица 7). Выраженность депрессии по HADS существенно не изменилась, а тревоги — значимо снизилась к 5-му году наблюдения ($p=0,02$). Частота КН во 2-й группе не значимо снизилась с 80,9 до 76,2% ($p=0,5$) через год и до 61,5% через 5 лет ($p=0,23$) (рисунок 3). Таким образом, можно констатировать, что индивидуально подобранная длительная ПФТ антидепрессантами приводит к значимому и стойкому регрессу РТДС ($p<0,001$ через год и 5 лет), но лишь незначительно влияет на КН.

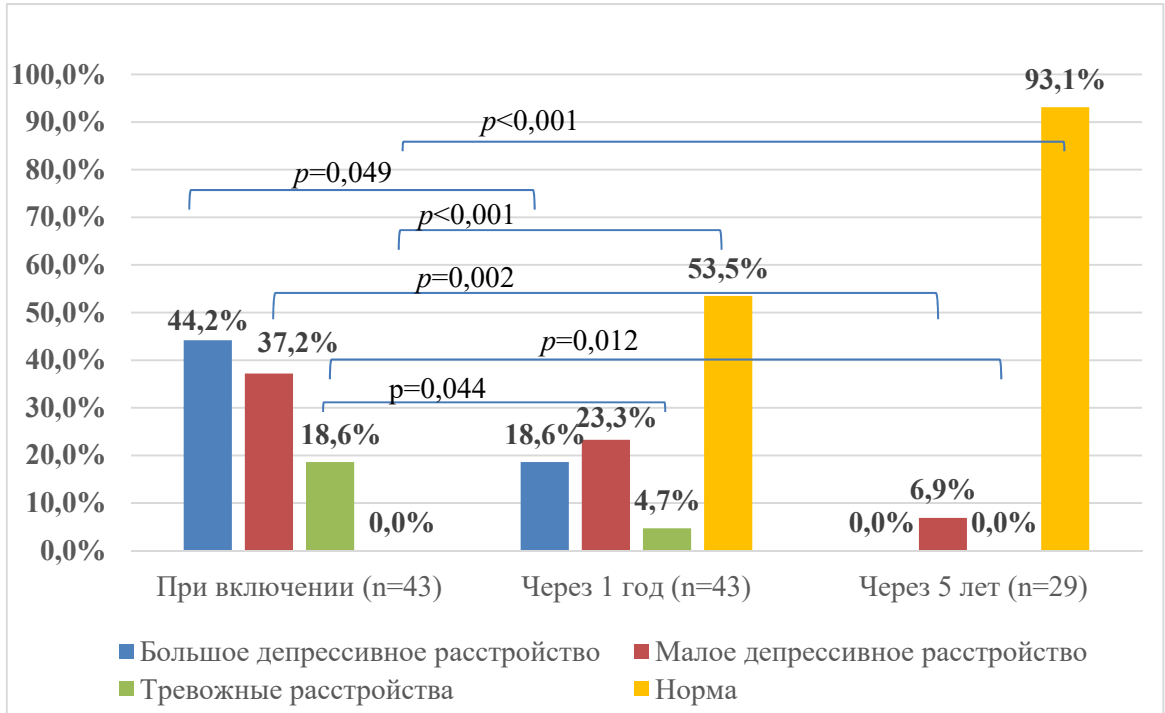


Рисунок 5. Динамика ПР на фоне терапии БПВП и ПФТ

В 3-й группе (БПВП с ГИБП) через год из 32 пациентов были обследованы 29 (91%), через 5 лет — 21 (66%). Частота большого депрессивного расстройства через год статистически не значимо увеличилась с 31,3 до 37,9% ($p=0,39$), через 5 лет — до 42,9% ($p=0,28$), что, по всей вероятности, было связано с отсутствием ПФТ. Встречаемость малого депрессивного расстройства также не значимо увеличилось через год с 34,4 до 44,8% ($p=0,28$) и до 52,4% ($p=0,21$) — через 5 лет. Тревожные расстройства, выявленные при включении в исследование у 28,1% пациентов, практически полностью регрессировали (до 3,4%) уже через год ($p=0,003$) и не возобновились через 5 лет ($p=0,011$). В данной группе при включении в исследование было 2 (6,3%) пациента, у которых ПР не были выявлены. Через 1 год количество пациентов без ПР не значимо увеличилось до 4 (13,8%, $p=0,28$) за счет излечения тревожных расстройств в виде расстройств адаптации, но через 5 лет снизилось до 1 (4,8%) (рисунок 6). Средняя выраженность депрессии (по MADRS) в группе через 1 год и 5 лет существенно не изменилась, однако выраженность тревоги (по HAM-A) значимо снизилась уже

через 1 год и сохранялась низкой через 5 лет; выраженность депрессии и тревоги по HADS осталась без существенной динамики (таблица 7). Частота КН в группе, несмотря на активную противовоспалительную терапию, статистически не значимо увеличилась в процессе наблюдения с 75 до 79,3% ($p=0,46$) через год и до 90% ($p=0,16$) — через 5 лет (рисунок 3). Таким образом, терапия ГИБП в сочетании с БПВП существенно не влияет на встречаемость ПР из группы большого и малого депрессивного расстройства, но приводит к регрессу расстройств адаптации и выраженности тревоги. Влияния на прогрессирование КН данная терапия также не оказывает.

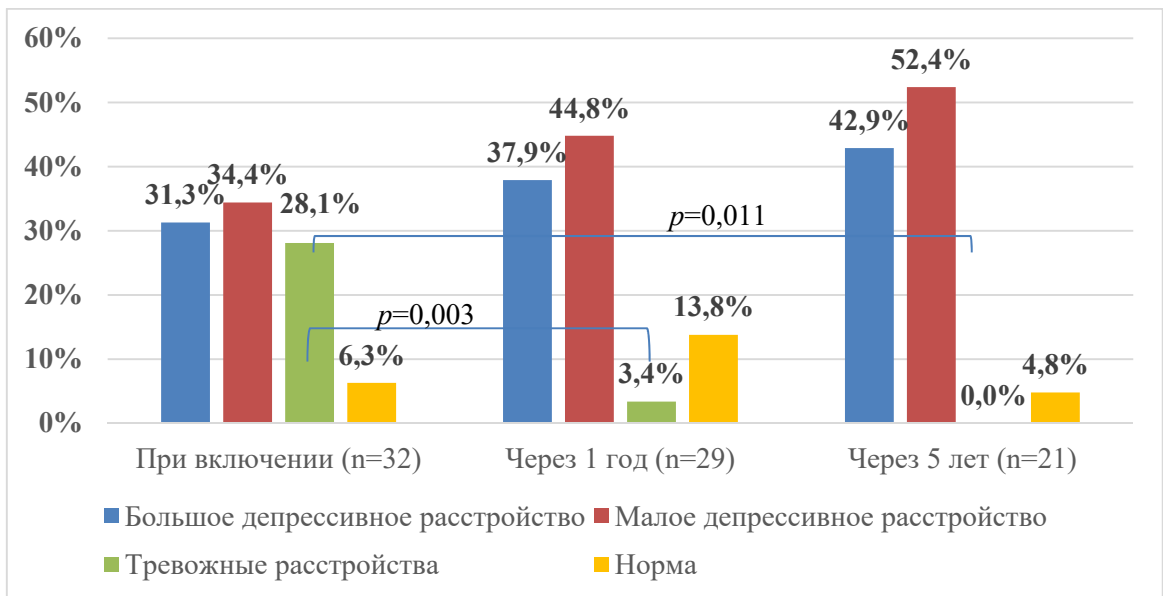


Рисунок 6. Динамика ПР на фоне терапии БПВП с ГИБП

В 4-й группе (БПВП, ГИБП с ПФТ) динамика ПР через год и 5 лет была оценена у всех 9 пациентов. Несмотря на малочисленность данной группы вероятность выявления большого депрессивного расстройства через год снизилась в 2,5 раза (с 66,7 до 22,2%, $OR=2,5$; 95% ДИ=0,30–20,3, $p=0,076$), через 5 лет большое депрессивное расстройство в группе не было выявлено ни у одного пациента ($p=0,004$). При этом частота малого депрессивного расстройства в 4-й группе через год статистически не значимо увеличилась с 11,1 до 33,3% ($p=0,28$) за счет трансформации большого депрессивного расстройства в малое. Данные

изменения сохранялись и через 5 лет. Тревожные расстройства, выявившиеся у 22,2% пациентов данной группы при включении в исследование, полностью регрессировали через год и не возобновились через 5 лет ($p=0,23$). Через год в 4-й группе 44,5% пациентов, а через 5 лет — 66,7% не имели признаков РТДС. Данные различия были достоверны как через год ($p=0,041$), так и через 5 лет ($p=0,045$) (рисунок 7). Через год и 5 лет средняя выраженность депрессии (по MADRS) и тревоги (по HAM-A) значительно снизились (таблица 7). Несмотря на существенный регресс частоты РТДС в данной группе, частота КН через год не изменилась (66,7%), а через 5 лет статистически не значимо ($p=0,54$) снизилась до 57,1% (рисунок 3).

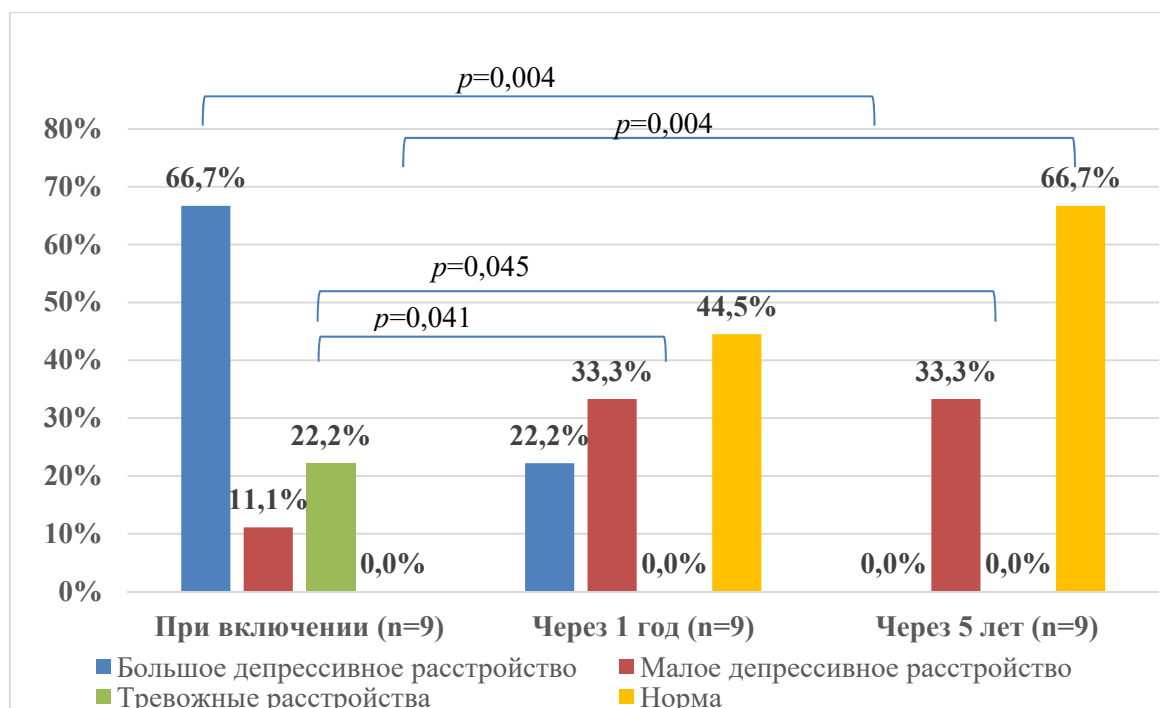


Рисунок 7. Динамика ПР на фоне терапии БПВП, ГИВП с ПФТ

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что депрессивные расстройства при РА могут регрессировать только на фоне ПФТ. КН также имеют тенденцию к регрессу на фоне терапии ПФТ. Известно при этом, что когнитивные нарушения, обусловленные наличием депрессии, хорошо поддаются лечению и существенно регрессируют на фоне ПФТ РТДС, чего не наблюдалось в нашем исследовании [311, 408]. Тревожные расстройства

адаптации, характеризующиеся небольшой выраженностью и длительностью тревожной симптоматики — единственная форма РТДС, которая успешно излечивается на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии РА без ПФТ. В отсутствие ПФТ РТДС и КН неуклонно прогрессируют, несмотря на адекватную терапию РА.

3.2. Динамика показателей активности ревматоидного артрита в зависимости от терапии

Снижение показателей активности РА было отмечено при всех вариантах терапии (таблица 10). Выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение ЧПС во всех группах (через год и 5 лет) (рисунок 8). ЧБС значимо ($p < 0,05$) снизилось во 2-й, 3-й и 4-й группах (через год и 5 лет), в 1-й группе достоверное снижение ($p = 0,004$) ЧБС отмечено только через год наблюдения (рисунок 9).

Таблица 10. Показатели активности РА в зависимости от проводимой терапии: исходно, через 1 год и через 5 лет

| Показатели | БПВП, <i>n</i> =39 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =43 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =32 | БПВП, ГИБП с ПФТ, <i>n</i> =9 |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ЧПС | | | | |
| - исходно | 8,19±6,57 | 6,95±5,46 | 9,41±6,95 | 10±3,28 |
| - через 1 год | 4,8±4,37* | 3,53±5,13* | 4,87±3,36** | 4,29±4,07* |
| - через 5 лет | 5,12±5,56* | 1,67±2,92** | 2,42±4,3** | 1,5±1,85** |
| ЧБС | | | | |
| - исходно | 11,9±7,3 | 11,8±5,9 | 14±7,7 | 13±4,9 |
| - через 1 год | 6,95±4,71** | 6,47±5,26** | 7,87±6,72** | 7,14±5,18* |
| - через 5 лет | 10,1±7,8 | 3,8±3,76** | 5,65±5,62** | 4,25±2,25** |
| ВАШ ООСЗ, мм | | | | |
| - исходно | 48,4±22,1 | 58,4±21,8 | 54,3±21,7 | 66,3±20,1 |
| - через 1 год | 46,2±18,1 | 38,7±20,5** | 47,9±25,3 | 45,7±23,7 |
| - через 5 лет | 52,3±21,2 | 30,3±19,9** | 41,1±18,2** | 40,6±17,8* |

| Показатели | БПВП, n=39 | БПВП с ПФТ, n=43 | БПВП с ГИБП, n=32 | БПВП, ГИБП с ПФТ, n=9 |
|---------------|------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| Индекс DAS28 | 4,96±1,88 | 5,3±1,65 | 5,52±1,4 | 6,45±1,57 |
| - исходно | 4,39±1,65* | 3,82±1,46** | 4,66±1,23* | 4,76±1,54* |
| - через 1 год | 4,48±1,36 | 3,14±1,19** | 3,59±1,21** | 3,47±0,98** |
| - через 5 лет | | | | |
| Индекс SDAI | 31,4±16,1 | 32,9±13,9 | 37,1±16,3 | 38,6±8 |
| - исходно | 22,7±12,6** | 18,8±13,5** | 24±13,3** | 22,2±12,9* |
| - через 1 год | 27,2±19,5 | 12,6±11,7** | 17,6±11,4** | 14,5±6,9** |
| - через 5 лет | | | | |
| СОЭ, мм/ч | 20 [11; 32] | 13 [10; 34] | 31 [20,5; 49,5] | 31 [27; 42] |
| - исходно | 18,5 [8; 32] | 10 [4; 14] | 32 [15; 42] | 25 [20; 35] |
| - через 1 год | 15 [10; 30] | 20 [10; 30] | 11,5 [6; 22]** | 16 [6; 30] |
| - через 5 лет | | | | |
| вЧСРБ, мг/л | | | | |
| - исходно | 9 [3,2; 26] | 15 [5,9; 25,8] | 20,7 [9,5; 42] | 20,6 [11,8; 44,3] |
| - через 1 год | 11,9 [4,1; 39,5] | 7,7 [2,5; 20,1]* | 10 [3,8; 22,8] | 12,2 [7,1; 33,2] |
| - через 5 лет | 7,75 [2,4; 18,3] | 5,1 [3,8; 9,6] | 5 [1,8; 11,1] | 6,85 [4,5; 13,1] |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или количество (доля в процентах) или Me [25%; 75%-е квантили]; *, ** — статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

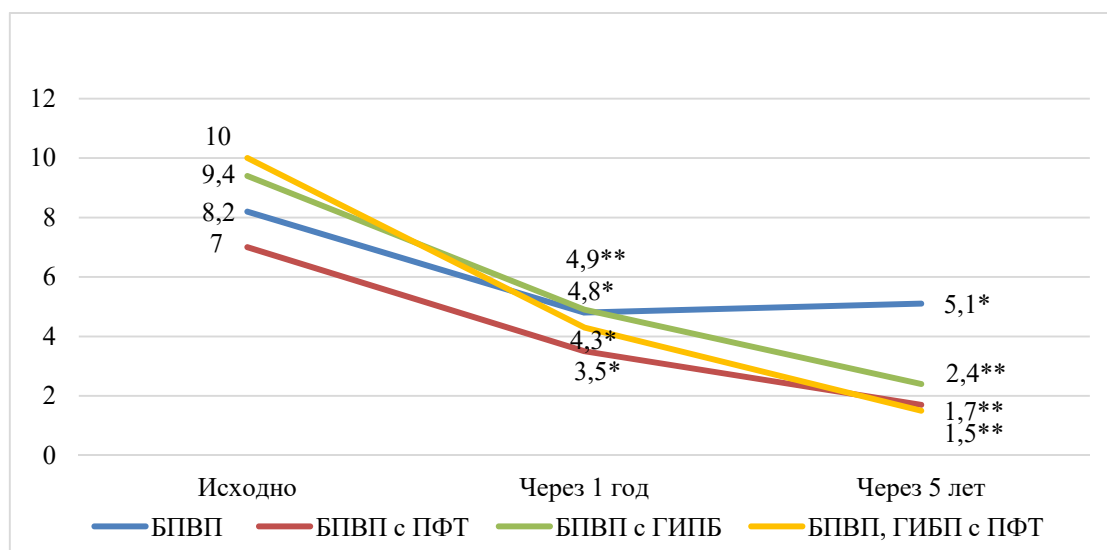


Рисунок 8. Динамика ЧПС в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как M ; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$))

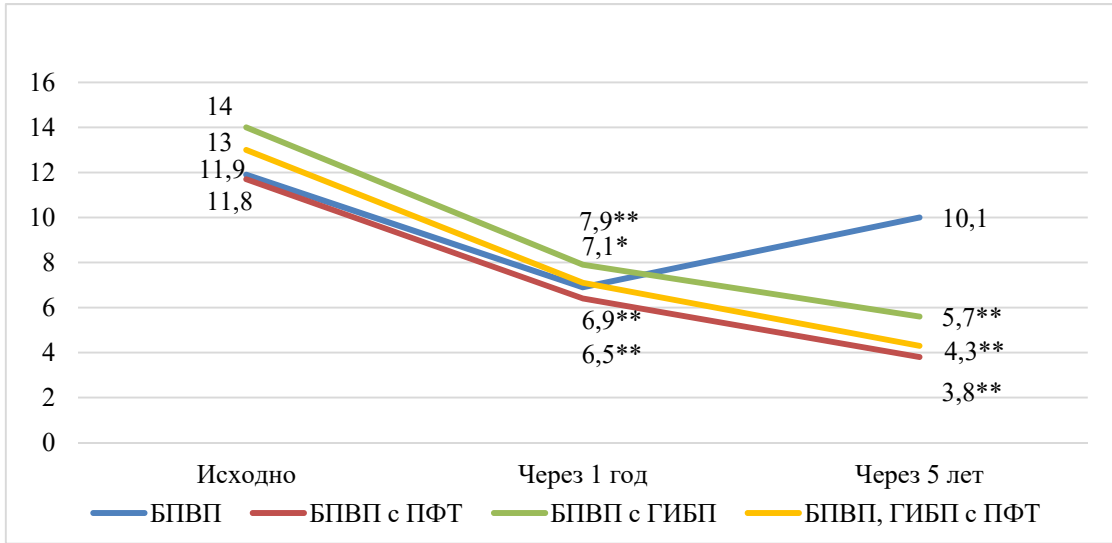


Рисунок 9. Динамика ЧБС в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как М; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$))

Индекс DAS 28 через год значимо ($p < 0,05$) уменьшился во всех группах. Через 5 лет снижение DAS 28 было отмечено только в группах 2, 3 и 4 (рисунок 10). Индекс SDAI достоверно ($p < 0,05$) снизился на фоне всех вариантов терапии через год, а во 2-й, 3-й и 4-й группах — и через 5 лет (рисунок 11).

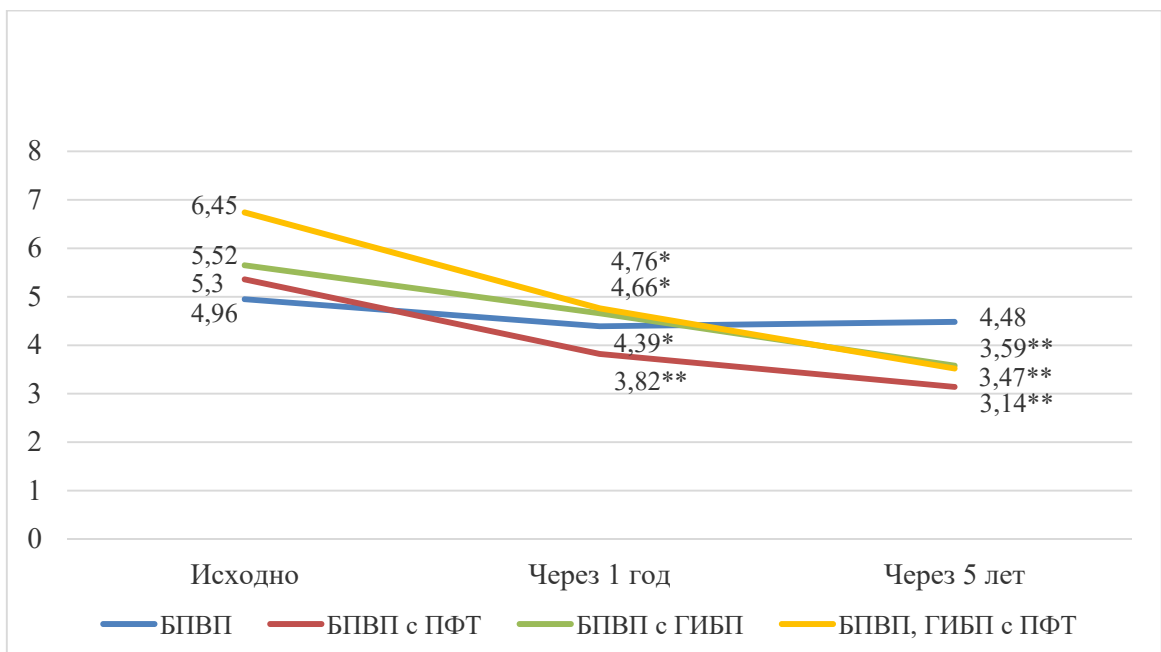


Рисунок 10. Динамика индекса активности РА DAS 28 (балл) в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как М; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$))

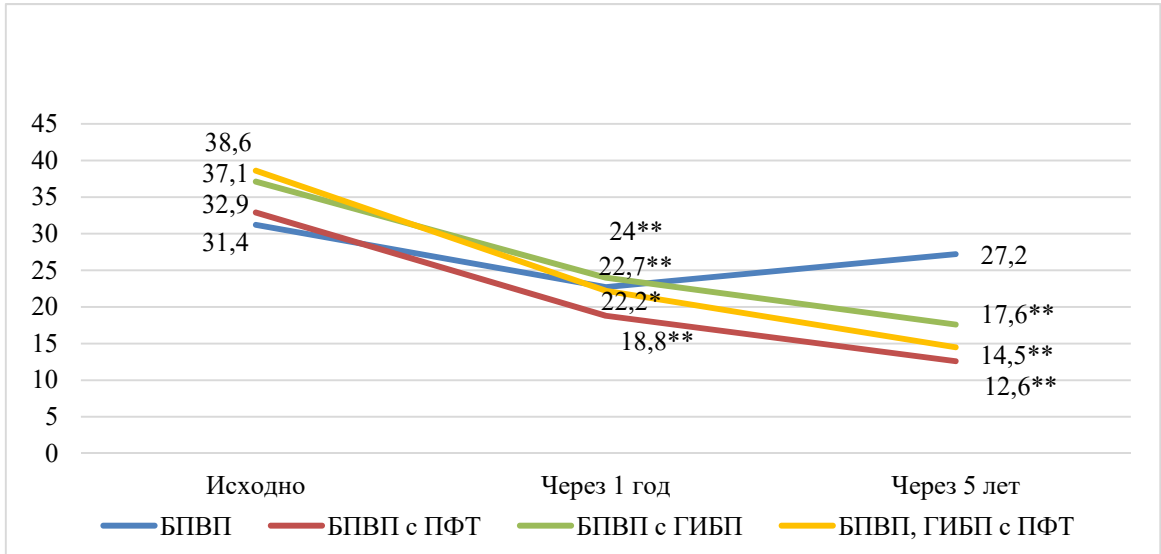


Рисунок 11. Динамика индекса активности RA SDAI (балл) в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как М; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$))

ВАШ ООСЗ больным достоверно снизилась через год только в группе 2, а через пять лет — в группах, где назначалась ПФТ (2-й и 4-й) и в группе ГИБП (3-й). В группе БПВП (1-й) снижение данного показателя через год было не значимым, а через пять лет ВАШ ООСЗ даже несколько увеличилась (рисунок 12).

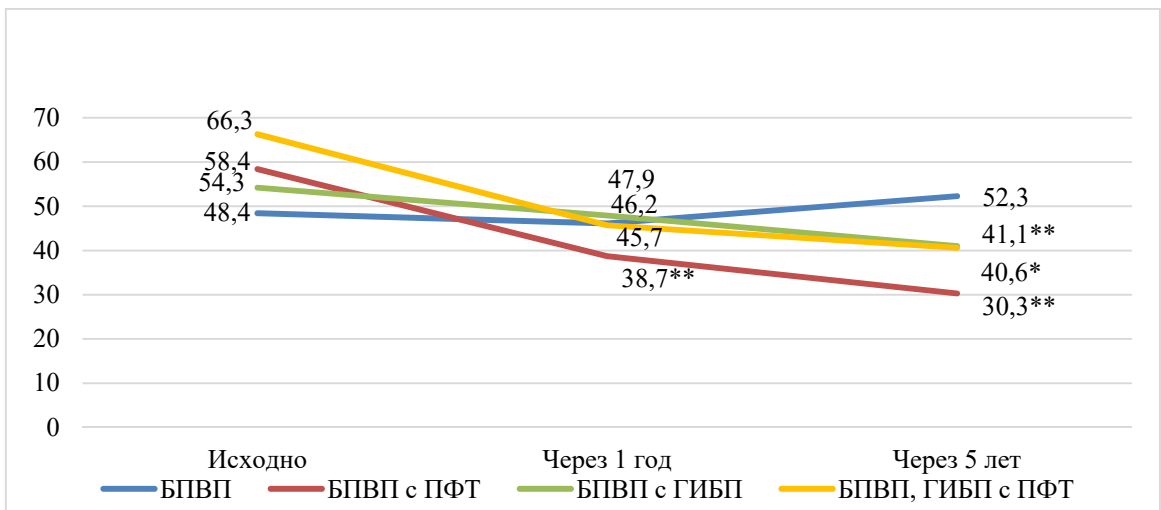


Рисунок 12. Динамика ВАШ ООСЗ пациентом (мм) в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как М; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$))

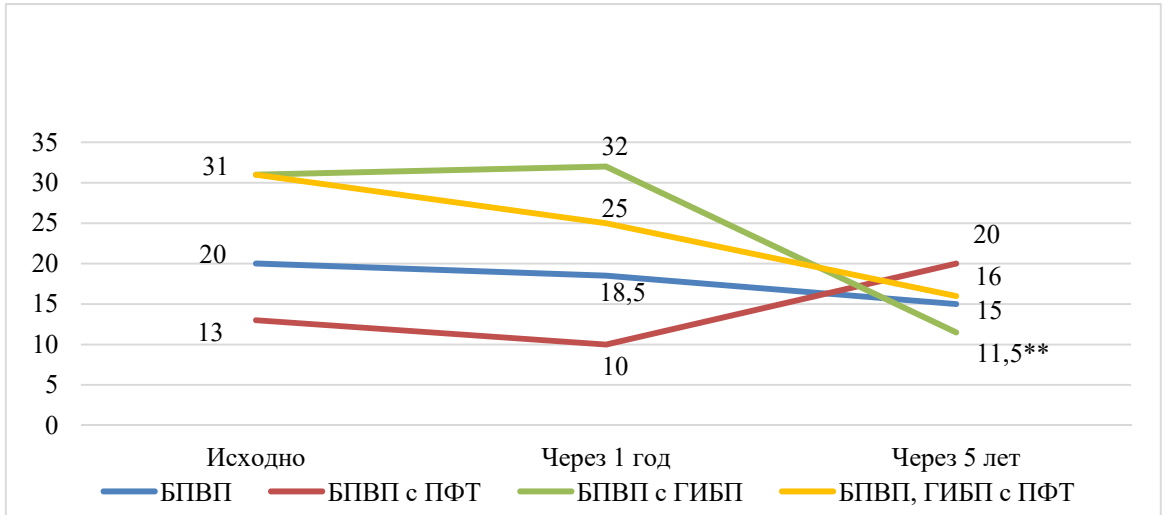


Рисунок 13. Динамика СОЭ (мм/ч) в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как Ме; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Достоверное уменьшение СОЭ отмечалось лишь в группе ГИБП (3-й) к 5-му году наблюдения (рисунок 13), вчСРБ к 5-му году наблюдения снизился во всех группах, но значимое снижение отмечалось во 2-й (БПВП с ПФТ) группе (рисунок 14).

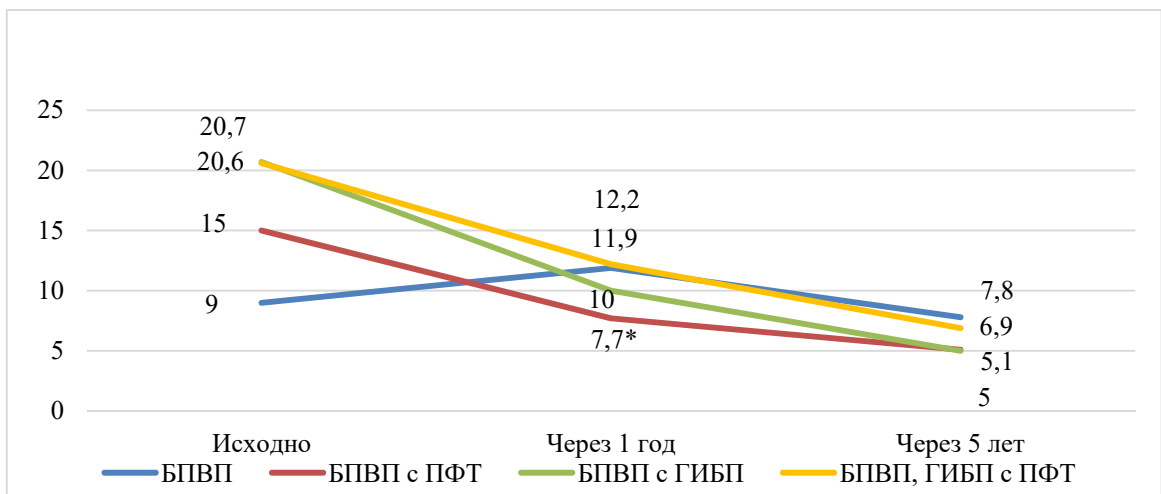


Рисунок 14. Динамика концентрации вчСРБ (мг/л) в зависимости от проводимой терапии (значения представлены как М; *, ** статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Необходимо отметить, что субъективные компоненты индексов DAS 28 и SDAI (ЧБС, ВАШ ООСЗ) более значимо снижались в группах, где больные получали ПФТ, что подчеркивает негативное влияние РТДС на оценку исходов РА.

Учитывая преимущественно положительную динамику по оцениваемым показателям РА во всех группах, было выполнено сравнение разностей средних значений этих показателей между группами через год (таблица 11) и 5 лет (таблица 12) наблюдения. Через год отмечено достоверно более значимое уменьшение ВАШ ООСЗ в группах пациентов, получавших ПФТ (2-й и 4-й) и SDAI в 4-й группе по сравнению с 1-й. Достоверных различий между разностями значений по другим показателям через год получено не было.

Таблица 11. Разница средних значений клинико-лабораторных показателей активности РА в зависимости от терапии за год наблюдения

| Показатели | БВП, n=31 | БВП с ПФТ, n=43 | БВП с ГИБП, n=29 | БВП, ПФТ с ГИБП, n=9 | p |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Δ ЧБС | -3,3±4,8 | -5,87±6,24 | -7,04±8,97 | -5±3,83 | н/д |
| Δ ЧПС | -2,05±3,22 | -3,87±6,5 | -5,48±8,21 | -5,29±5,5 | н/д |
| Δ ВАШ ООСЗ пациентом, мм | 0,2±18,8 | -18,3±15,7 | -7,61±23,1 | -24,7±34,3 | p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₄ =0,023 |
| Δ СОЭ, мм/ч | -4,5 [-13,0; 3,0] | -3,0 [-10,0; 0,0] | -7,0 [-16,0; 5,0] | -2,0 [-26,0; 4,0] | н/д |
| Δ вчСРБ, мг/л | 0,64 [-16,6; 7,55] | -6,0 [-15,5; -1,7] | -4,3 [-17,0; 1,3] | -11,6 [-37,8; -2,71] | н/д |
| Δ DAS 28, балл | -0,91±1,61 | -1,75±1,47 | -0,88±1,84 | -1,75±1,82 | н/д |
| Δ SDAI, балл | -6,36±9,07 | -13,7±13,4 | -15,1±20,1 | -16,0±14,2 | p ₁₋₄ =0,046 |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или Me [25; 75%-е квартили]; p₁₋₂=0,004 и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

Через 5 лет достоверно большее снижение ЧБС отмечалось в 3-й и 4-й группах, по сравнению с 1-й, снижение ЧПС — в 4-й группе, по сравнению с 1-й и 2-й (таблица 12). Статистически значимо более выраженное снижение активности по индексу DAS 28 было выявлено во всех группах по сравнению с

1-й, а в 4-й по сравнению со 2-й и 3-й. По индексу SDAI активность РА более значимо снижалась в группах 3-й и 4-й по сравнению с 1-й. ООСЗ пациентом по ВАШ через 5 лет терапии более значимо улучшилась в группах 2-й, 3-й и 4-й при сравнении с группой БПВП (1-й). СОЭ через 5 лет более значимо уменьшилась в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2. В группе БПВП, ГИБП с ПФТ СОЭ также снизилась существенно, но в связи с малочисленностью группы статистически значимых различий получено не было. ВчСРБ через год больше снизился в группах, получавших ПФТ, а через 5 лет — в 1-й, 3-й и 4-й группах, однако статистически значимых различий по данному показателю достигнуто не было.

Таблица 12. Разница средних значений клинико-лабораторных показателей активности РА в зависимости от терапии за 5 лет наблюдения

| Показатели | БПВП, n=31 | БПВП с ПФТ, n=43 | БПВП с ГИБП, n=29 | БПВП, ПФТ с ГИБП, n=9 | p |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Δ ЧБС | -2,68±7,61 | -6,6±5,15 | -8,12±9,02 | -9,63±4,87 | p ₁₋₃ =0,024 p ₁₋₄ =0,022 |
| Δ ЧПС | -3,4±7,44 | -3,87±4,17 | -6,46±6,56 | -9,0±4,04 | p ₁₋₄ =0,03 p ₂₋₄ =0,01 |
| Δ ВАШ ООСЗ пациентом, мм | 5,5±20 | -22,7±17,7 | -13,6±24,7 | -27,7±28,3 | p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₄ <0,001 |
| Δ СОЭ, мм/ч | -6,0 [-12,0; 4,0] | 4 [0; 19,0] | -15,5 [-27,0; -5,0] | -25,0 [-28,5; -5,0] | p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,001 |
| Δ вчСРБ, мг/л | -2,2 [-31,9; 2,4] | -3,3 [-18,6; 3,07] | -14,9 [-25,3; -0,3] | -11,3 [-34,7; -1,32] | н/д |
| Δ DAS 28, балл | -0,48±1,48 | -1,63±1,18 | -1,72±1,63 | -3,03±1,5 | p ₁₋₂ =0,015 p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,022 p ₃₋₄ =0,05 |
| Δ SDAI, балл | -4,86±16,7 | -15,19±13,4 | -20,53±17,4 | -25,25±10,6 | p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ =0,006 |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или Me [25; 75%-е квартили]; p₁₋₃=0,024 и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

Таким образом, наименее эффективной в отношении снижения воспалительной

активности РА оказалась терапия только БПВП. Комбинация БПВП с ГИБП и ПФТ, исходя из динамики DAS 28, оказалась более эффективной, чем просто БПВП и комбинация БПВП с ПФТ, и несколько более эффективной (различия не достигли статистической значимости), чем комбинация БПВП с ГИБП.

3.3. Оценка эффективности терапии ревматоидного артрита

В соответствии с изменениями показателей DAS 28 и SDAI через год и 5 лет после начала наблюдения была проведена оценка эффективности терапии РА (таблицы 13 и 14). Также мы рассчитали частоту достижения ремиссии по значению индекса DAS 28 ($<2,6$) и по критериям ремиссии РА ACR/EULAR 2011 г. ($SDAI \leq 3,3$).

Через год доля больных, достигших хорошего ответа по критериям EULAR (по DAS 28), во всех группах значимо не различалась (таблица 13). При этом по SDAI хороший эффект терапии в 2–5 раз значимо чаще, чем в 1-й и 2-й, встречался в 3-й (55,2 против 9,7%, $OR=2,66$, 95% ДИ=0,65–10,7, $p<0,001$ и 55,2 против 20,9%, $OR=2,31$, 95% ДИ=0,82–6,52, $p=0,003$ соответственно) и 4-й (55,6 против 9,7%, $OR=5,0$, 95% ДИ=0,84–29,5, $p=0,007$ и 55,6 против 20,9%, $OR=3,39$, 95% ДИ=0,75–15,3, $p=0,047$ соответственно) группах, в которых назначались ГИБП.

По критериям EULAR удовлетворительный ответ почти вдвое чаще отмечался во 2-й группе (БПВП с ПФТ), чем в 1-й (БПВП) (58,1 против 32,3%, $OR=1,55$, 95% ДИ=0,59–4,07, $p=0,024$), и по SDAI — в 2 раза чаще во 2-й группе, чем в 1-й (58,0 против 25,8%, $OR=1,72$, 92% ДИ=0,63–4,72, $p=0,005$) и 3-й (58,0 против 13,8%, $OR=2,06$, 95% ДИ=0,61–6,95, $p<0,001$) (БПВП с ГИБП). Ответ на терапию по критериям EULAR отсутствовал в 1-й (58,1 против 21,0%, $OR=2,41$, 95% ДИ=0,87–6,71, $p=0,001$) и 3-й (44,8 против 21,0%, $OR=1,84$, 95% ДИ=0,65–5,20, $p=0,029$) группах в 2 раза чаще, чем во 2-й. По SDAI ответ в 1,5–3 раза чаще

отсутствовал в 1-й группе, чем во 2-й (64,5 против 21,0%, ОР=2,82, 95% ДИ=0,99–7,98, $p<0,001$), 3-й (64,5 против 31,0%, ОР=1,94, 95% ДИ=0,66–5,71, $p=0,009$) и 4-й (64,5 против 22,3%, ОР=1,49, 95% ДИ=0,26–8,43, $p=0,03$).

Через 5 лет доля больных, у которых был получен хороший ответ по критериям EULAR, во 2-й и 3-й группах возросла, в 4-й осталась прежней, а в 1-й несколько снизилась. При этом хороший ответ во 2-й (41,4 против 4,2%, ОР=2,17, 95% ДИ=0,26–18,3, $p=0,001$) и 3-й (28,6 против 4,2%, ОР=2,17, 95% ДИ=0,23–19,8, $p=0,031$) группах наблюдался в 2 раза чаще, чем в 1-й (таблица 14). По SDAI хороший ответ в 4-й группе регистрировался в 10–12 раз чаще, чем в 1-й (88,8 против 25,0%, ОР=10,8, 95% ДИ=1,11–105,6, $p=0,001$) и 2-й (88,8 против 24,1%, ОР=12,3, 95% ДИ=1,29–115,9, $p<0,001$), а в 3-й — в 2 раза чаще, чем во 2-й (52,4 против 24,1%, ОР=1,95, 95% ДИ=0,58–6,54, $p=0,04$).

Доля пациентов, достигших удовлетворительного ответа по критериям EULAR, во всех группах значимо не различалась. По SDAI удовлетворительный эффект во 2-й группе встречался в 2–2,5 раза чаще ($p<0,01$), чем в 1-й (65,5 против 17,0%, ОР=2,48, 95% ДИ=0,66–9,26, $p<0,001$), 3-й (65,5 против 23,8%, ОР=2,05, 95% ДИ=0,58–7,27, $p=0,004$) и 4-й (65,5 против 11,2%, ОР=1,71, 95% ДИ=0,18–15,7, $p=0,005$).

Ответ на терапию по критериям EULAR отсутствовал в 2–3,5 раза чаще среди больных 1-й группы (БПВП) по сравнению со 2-й (66,7 против 10,4%, ОР=3,58, 95% ДИ=0,82–15,5, $p<0,001$), 3-й (66,7 против 23,8%, ОР=2,28, 95% ДИ=0,61–8,51, $p=0,004$) и 4-й (66,7 против 0%, $p<0,001$) группами. По SDAI ответ на терапию также в 2–3 раза чаще отсутствовал в 1-й группе по сравнению со 2-й, 3-й и 4-й (58,0 против 10,4%, ОР=2,96, 95% ДИ=0,69–12,6, $p<0,001$; 58,0 против 23,8%, ОР=1,91, 95% ДИ=0,53–6,97, $p=0,02$; 58,0 против 0%, $p=0,002$ соответственно). Что примечательно, в 4-й группе (БПВП, ГИБП с ПФТ) все пациенты ответили на терапию хорошо или удовлетворительно.

Ремиссии по DAS 28 через год достигли 12 больных из 112 (10,7%), а через 5 лет — 19 из 83 (22,9%) (таблицы 13 и 14). В группе БПВП доля больных,

достигших ремиссии, через 5 лет была в 3 раза меньше, чем через год, в то время как в остальных группах она существенно возросла. Наибольший процент больных, достигших ремиссии через 5 лет, был в группах БПВП с ПФТ (34,5%) и БПВП, ГИБП с ПФТ (33,3%), а наименьший — в группе БПВП (8,3%); при этом статистически значимыми были различия только между 1-й и 2-й группами (8,3 против 34,5%, $OR=0,31$, 95% ДИ=0,06–1,6, $p=0,024$).

Критериям ремиссии по ACR/EULAR 2011 г. ($SDAI \leq 3,3$) после года наблюдения удовлетворяли всего 3 больных (2,7%), а после 5 лет — четверо (4,8%), все они относились к группе БПВП с ПФТ. Таким образом, эффективность терапии РА была значимо выше в группах, получающих БПВП в сочетании с ГИБП и/или ПФТ.

Таблица 13. Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через год после начала терапии

| Ответ на терапию | БПВП, $n=31$ | БПВП с ПФТ, $n=43$ | БПВП с ГИБП, $n=29$ | БПВП, ГИБП с ПФТ, $n=9$ | p |
|--------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Хороший: | | | | | |
| - по DAS 28 | 3 (9,7) | 9 (20,9) | 5 (17,2) | 3 (33,3) | н/д |
| - по SDAI | 3 (9,7) | 9 (20,9) | 16 (55,2) | 5 (55,6) | $p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$ |
| Удовлетворительный | | | | | |
| - по DAS 28 | 10 (32,3) | 25 (58,1) | 11 (37,9) | 4 (44,4) | $p_{1-2} < 0,05$ |
| - по SDAI | 8 (25,8) | 25 (58,0) | 4 (13,8) | 2 (22,2) | $p_{1-2, 2-3} < 0,05$ |
| Отсутствует | | | | | |
| - по DAS 28 | 18 (58,1) | 9 (21,0) | 13 (44,8) | 2 (22,3) | $p_{1-2, 2-3} < 0,05$ |
| - по SDAI | 20 (64,5) | 9 (21,0) | 9 (31,0) | 2 (22,3) | $p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$ |
| Ремиссия | | | | | |
| - DAS 28 $< 2,6$ | 7 (22,6) | 3 (6,9) | 2 (6,8) | 0 | н/д |
| - SDAI $\leq 3,3$ | 0 | 3 (6,9) | 0 | 0 | н/д |

Примечание: значения представлены как количество (доля в процентах); $p_{1-2} < 0,05$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

Таблица 14. Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через 5 лет после начала терапии

| Ответ на терапию | БПВП, <i>n</i> =24 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =29 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =21 | БПВП, ГИБП с ПФТ, <i>n</i> =9 | <i>p</i> |
|--|------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Хороший: - по DAS 28 - по SDAI | 1 (4,2) 6 (25,0) | 12 (41,4) 7 (24,1) | 6 (28,6) 11 (52,4) | 3 (33,3) 8 (88,8) | $p_{1-2,1-3}<0,05$ $p_{1-4,2-3, 2-4}<0,05$ |
| Удовлетворительный - по DAS 28 - по SDAI | 7 (29,2) 4 (17,0) | 14 (48,3) 19 (65,5) | 10 (47,6) 5 (23,8) | 6 (66,7) 1 (11,2) | н/д $p_{1-2,2-3,2-4}<0,01$ |
| Отсутствует - по DAS 28 - по SDAI | 16 (66,7) 14 (58,0) | 3 (10,4) 3 (10,4) | 5 (23,8) 5 (23,8) | 0 0 | $p_{1-2,1-3,1-4}<0,01$ $p_{1-2,1-3,1-4}<0,05$ |
| Ремиссия - DAS 28 <2,6 - SDAI ≤3,3 | 2 (8,3) 0 | 10 (34,5) 4 (13,8) | 4 (19,0) 0 | 3 (33,3) 0 | $p_{1-2}=0,024$ н/д |

Примечание: значения представлены как количество (доля в процентах); $p_{1-2}<0,05$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат, н/д — различия не достоверны.

Необходимо отметить, что пациенты принимали БПВП не менее 60% длительности всего периода наблюдения. При этом доля больных РА, получающих БПВП, в 1-й группе через год незначимо возросла на 11,5% (с 82 до 93,5%), но через 5 лет снизилась на 5,5% (до 88%, $p>0,05$). Во 2-й группе, то есть на фоне успешной терапии РТДС, доля таких пациентов через год увеличилась на 18,7% (с 81,3 до 100%, $p=0,003$) и через 5 лет не изменилась ($p=0,01$). В 3-й группе, на фоне терапии ГИБП, доля пациентов, получающих БПВП, незначимо возросла на 11,6% (с 84,4 до 96%) через год и практически не изменилась (95%) через 5 лет. В 4-й группе, при сочетании ГИБП и ПФТ, БПВП принимали 89% больных при включении и через год, и 67% — через 5 лет (в данном случае снижение приема БПВП было обусловлено низкой активностью РА на фоне лечения ГИБП). При этом через 5 лет число больных, регулярно принимавших

БПВП, было значимо выше в группе 2 (БПВП с ПФТ) по сравнению с группами 1 и 4 ($p=0,028$ и $p<0,01$ соответственно), а в группе 3 (БПВП с ГИБП) — выше, чем в группе 4 ($p=0,02$), что указывает на положительное влияние ПФТ на приверженность больных лечению БПВП (рисунок 15).

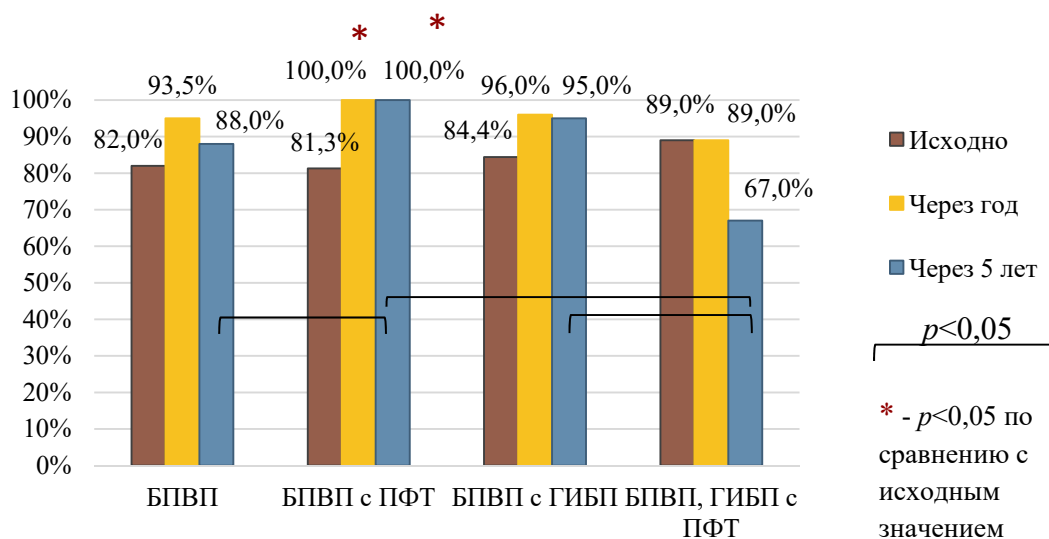


Рисунок 15. Доля больных РА, регулярно принимавших БПВП в процессе наблюдения

Таким образом, при динамическом обследовании больных РА с выявленными при включении в исследование ПР через год и пять лет удовлетворительный и хороший ответ на терапию РА, а также ремиссия чаще встречались среди пациентов, которые помимо БПВП и ГИБП прошли курс терапии антидепрессантами и нейролептиками. Эффективность проводимой терапии была сопоставима у пациентов, получавших БПВП в сочетании с ГИБП и БПВП с ПФТ, что может быть обусловлено как улучшением комплаентности пациентов, получивших адекватное лечение ПР, так и непосредственно противовоспалительным эффектом антидепрессантов.

3.4. Влияние динамики стрессовых факторов и психических расстройств на восприятие боли

При включении в исследование жалобы на хроническую боль, локализирующуюся преимущественно в области суставов, предъявляли 125 (97,7%) пациентов с РА. Для определения выраженности боли и ее влияния на различные аспекты жизни пациентам было предложено заполнить шкалу ВРІ [181]. Шкала позволяет в баллах от 0 до 10 оценить максимальную, минимальную и среднюю выраженность боли за последние 24 часа, а также влияние боли на различные аспекты жизни больного: общую активность в течение дня, настроение, способность ходить, выполнять обычную работу, радоваться жизни, отношение к другим людям и сон.

В таблице 15 представлены исходные значения по всем показателям шкалы ВРІ для каждой группы терапии. Согласно представленным данным, наибольшая выраженность максимальной боли наблюдалась в 4-й группе ($p < 0,05$). Также в 4-й группе интенсивность минимальной боли была значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах, а интенсивность боли в среднем и суммарной боли — выше, чем в 1-й и 3-й. Боль на момент заполнения шкалы была менее интенсивной в группе 1 по сравнению с группами 3 и 4.

Влияние боли на общую активность пациентов было наибольшим в 4-й группе (БПВП, ГИБП с ПФТ). В 4-й и 3-й группе (БПВП с ГИБП) суммарное влияние боли на качество жизни было статистически значимо более выраженным, чем в 1-й (БПВП). Также в 4-й группе по сравнению с 1-й боль существеннее влияла на выполнение повседневных дел, сон и способность радоваться жизни, а в 3-й — на общую активность, сон, способность радоваться жизни и настроение. Группы не различались между собой только по двум показателям — влиянию боли на способность ходить и на отношение к другим людям.

Таблица 15. Исходная сравнительная характеристика показателей шкалы ВРІ у пациентов с РА в зависимости от принадлежности к группам терапии

| Показатель | БВП, n=39 | БВП с ПФТ, n=43 | БВП с ГИБП, n=32 | БВП, ПФТ с ГИБП, n=9 | p |
|--|-----------|-----------------|------------------|----------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Выраженность боли, балл: | | | | | |
| - максимальная (ВРІmax) | 4,82±2,1 | 5,85±2,06 | 5,5±2,1 | 7,57±2,17 | $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}=0,048$; $p_{3-4}=0,013$ |
| - минимальная | 2,61±1,77 | 2,7±1,68 | 3,19±1,69 | 4,43±1,49 | $p_{1-4}=0,004$; $p_{2-4}=0,012$ |
| - в среднем | 3,9±1,88 | 4,7±1,82 | 4,58±1,51 | 5,86±1,54 | $p_{1-4}=0,004$; $p_{3-4}=0,03$ |
| - в настоящий момент | 3,53±1,93 | 4,5±2,46 | 4,62±2,36 | 5,86±1,96 | $p_{1-3}=0,018$; $p_{1-4}=0,001$ |
| - суммарная | 15,0±7,21 | 17,8±7,15 | 17,9±6,93 | 23,3±6,89 | $p_{1-4}=0,002$; $p_{3-4}=0,045$ |
| Влияние боли на различные аспекты жизни, балл: | | | | | |
| - общая активность | 4,16±2,85 | 4,95±2,11 | 5,36±2,56 | 7,29±1,2 | $p_{1-3}=0,049$; $p_{1-4}=0,002$; $p_{2-4}=0,004$; $p_{3-4}=0,036$ |
| - настроение | 3,59±2,62 | 4,85±2,8 | 4,84±2,73 | 5,29±2,22 | $p_{1-3}=0,033$ |
| - способность ходить | 4,29±2,97 | 5,2±2,42 | 4,8±2,86 | 5,86±2,2 | н/д |
| - повседневная работа | 4,22±2,79 | 5,15±1,85 | 5,08±2,88 | 6,14±1,27 | $p_{1-4}=0,047$ |
| - отношения с другими людьми | 2,2±2,49 | 2,9±2,57 | 3,28±2,82 | 3,86±1,61 | н/д |
| - сон | 3,31±2,71 | 4,45±2,48 | 4,92±3,17 | 5,29±1,85 | $p_{1-3}=0,011$; $p_{1-4}=0,038$ |
| - способность радоваться жизни | 3,63±2,68 | 4,3±2,0 | 4,88±2,79 | 5,71±1,3 | $p_{1-3}=0,037$; $p_{1-4}=0,026$ |
| - суммарное влияние | 25,4±15,7 | 31,8±11,7 | 33,2±17,8 | 39,4±8,45 | $p_{1-3}=0,031$; $p_{1-4}=0,011$ |

Примечание: значения представлены как $M\pm SD$; $p_{1-4}<0,001$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

По степени выраженности максимальной боли (ВРІmax) пациенты исходно были разделены на 3 группы — с сильной (от 7 до 10 баллов), средней (от 5 до 6) и слабой (от 1 до 4 баллов) выраженностью боли. Далее мы сравнили эти группы

между собой по клинико-лабораторным и демографическим показателям, характеризующим РА (таблица 16), а также по показателям, характеризующим ПР (таблица 17).

Согласно данным, представленным в таблице 16, пациенты, у которых интенсивность максимальной боли была высокой по сравнению с пациентами со слабой болью, характеризовались значимо большими показателями ЧБС, ЧПС и СОЭ, концентрациями вчСРБ и РФ, активностью РА по DAS 28 и SDAI, выраженностью функциональных ограничений по HAQ, худшими показателями индекса качества жизни EQ-5D и ВАШ ООСЗ, большей выраженностью усталости по шкале FSS.

Таблица 16. Сравнительная характеристика больных РА исходно в зависимости от выраженности максимальной боли (VPI_{max})

| Показатель | Выраженность максимальной боли по шкале VPI | | | <i>p</i> |
|--------------------------|---|-------------------------|-------------------------|--|
| | слабая (<i>n</i> =34) | средняя (<i>n</i> =56) | сильная (<i>n</i> =38) | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| Возраст, годы | 46,7±12,1 | 46,8±11,7 | 48,4±10,2 | н/д |
| Пол, <i>n</i> (%) | | | | н/д |
| - мужчины | 7 (20,6) | 7 (12,5) | 3 (7,9) | |
| - женщины | 27 (79,4) | 49 (87,5) | 35 (92,1) | |
| Длительность РА, мес. | 93,0 [19,0; 264] | 84,0 [48,0; 192] | 164,9 [42,0; 53,0] | н/д |
| ЧПС | 6,48±5,36 | 8,43±6,7 | 10,4±6,1 | <i>p</i> ₁₋₃ =0,007 |
| ЧБС | 10,1±5,45 | 12,8±7,8 | 14,5±6,2 | <i>p</i> ₁₋₃ =0,003 |
| ВАШ ООСЗ пациент, мм | 43±20,5 | 52,7±21,3 | 63,2±19,1 | <i>p</i> ₁₋₂ =0,042; <i>p</i> ₁₋₃ <0,001; <i>p</i> ₂₋₃ =0,016 |
| СОЭ по Вестергрену, мм/ч | 21 [10; 31] | 22 [12; 40] | 31,5 [20; 41] | <i>p</i> ₁₋₃ =0,033 |
| вчСРБ, мг/л | 13,9 [3,2; 28,2] | 12,7 [5,1; 22,7] | 15,9 [9,8; 64,2] | <i>p</i> ₁₋₃ =0,015 |
| Индекс DAS 28, балл | 4,75±1,72 | 5,26±1,9 | 5,86±1,44 | <i>p</i> ₁₋₃ =0,005 |
| Индекс SDAI, балл | 26,7±11,8 | 33,4±15,7 | 41,2±14 | <i>p</i> ₁₋₂ =0,043; <i>p</i> ₁₋₃ <0,001; <i>p</i> ₂₋₃ =0,017 |
| Индекс HAQ, балл | 0,97±0,58 | 1,4±0,7 | 1,94±0,71 | <i>p</i> ₁₋₂ =0,005; <i>p</i> ₁₋₃ <0,001; <i>p</i> ₂₋₃ <0,001 |

| Показатель | Выраженность максимальной боли по шкале ВРІ | | | p |
|---|---|--------------------|------------------------|-----------------|
| | слабая (n=34) | средняя (n=56) | сильная (n=38) | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| Индекс EQ-5D | 0,66 [0,52; 0,69] | 0,52 [0,08; 0,52] | 0,06 [-0,18; 0,52] | $p_{1-3}<0,001$ |
| Выраженность усталости по шкале FSS, балл | 4,7±1,47 | 5,12±1,38 | 5,73±1,2 | $p_{1-3}=0,006$ |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%) | 16 (47,1) | 28 (50) | 22 (57,9) | н/д |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА при включении в исследование, n (%) | 15 (44,1) | 22 (39,3) | 20 (52,6) | н/д |
| АЦЦП положителен, n (%) | 19 (55,9) | 25 (44,6) | 24 (63,2) | н/д |
| РФ положителен, n (%) | 28 (82,4) | 36 (64,3) | 32 (84,2) | н/д |
| РФ, МЕ/мл | 61,0 [18,6; 138,6] | 25,0 [9,5; 140] | 164,2 [39,8; 504,7] | $p_{1-3}=0,003$ |
| ИБС, n (%) | 9 (26,5) | 11 (19,6) | 9 (23,7) | н/д |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 3 (8,8) | 3 (5,4) | 2 (5,3) | н/д |
| ИМТ | 25,3±4,6 | 24,9±4,8 | 25,1±5,2 | н/д |
| СД, n (%) | 1 (2,9) | 4 (7,1) | 1 (2,6) | н/д |
| Когда-либо применялись ГК, n (%) | 26 (76,5) | 33 (58,9) | 30 (79) | н/д |

Примечание: значения представлены как $M\pm SD$ или количество (доля в процентах) или Me [25; 75%-е квартили]; $p_{1-3}=0,007$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

По частоте встречаемости ПР группы также значимо различались между собой (таблица 17). Тревожные расстройства, преимущественно за счет расстройства адаптации, в 2 раза чаще выявлялись у больных со слабой выраженностью боли, чем у больных со средней и сильной болью (соответственно, 44,1 против 12,5%, ОР=2,44, 95% ДИ=0,86–6,9, $p<0,001$, и 44,1 против 15,8%, ОР=1,92, 95% ДИ=0,64–5,78, $p<0,001$). КН были более характерны для пациентов с сильной (76,3 против 58,8%, ОР=0,67, 95% ДИ=0,24–1,84, $p=0,09$) и средней (68,1 против 58,8%, ОР=1,43, 95% ДИ=0,48–4,26, $p=0,12$) болью по

сравнению с теми, у кого боль была слабой, однако различия были статистически незначимыми.

Таблица 17. Частота встречаемости психических расстройств в зависимости от исходной выраженности максимальной боли по шкале ВРІ (ВРІmax)

| Психиатрический диагноз | Выраженность максимальной боли по шкале ВРІ | | | <i>p</i> |
|-----------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | слабая (<i>n</i> =34) | средняя (<i>n</i> =56) | сильная (<i>n</i> =38) | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| По МКБ-10 | | | | |
| Норма | 2 (5,9) | 3 (5,4) | 0 (0) | н/д |
| Расстройство адаптации | 10 (29,4) | 5 (8,9) | 1 (2,6) | $p_{1-2}=0,014$; $p_{1-3}=0,001$ |
| ГТР | 5 (14,7) | 2 (3,6) | 5 (13,2) | н/д |
| Дистимия | 8 (23,5) | 16 (28,6) | 11 (28,9) | н/д |
| Рекуррентная депрессия | 9 (26,5) | 23 (41,1) | 15 (39,5) | н/д |
| Единичный депрессивный эпизод | 0 (0) | 7 (12,5) | 5 (13,2) | $p_{1-2}=0,031$; $p_{1-3}=0,036$ |
| БАР | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2,6) | н/д |
| По DSM-5 | | | | |
| Тревожное расстройство | 15 (44,1) | 7 (12,5) | 6 (15,8) | $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$ |
| Малое депрессивное расстройство | 10 (29,4) | 22 (39,3) | 17 (44,7) | н/д |
| Большое депрессивное расстройство | 7 (20,6) | 24 (42,9) | 15 (39,5) | $p_{1-2}=0,025$ |
| Шизотипическое расстройство | 2 (6,5) | 5 (8,9) | 6 (15,8) | н/д |
| КН | 20 (58,8) | 49 (68,1) | 29 (76,3) | н/д |

Примечание: значения представлены как количество (доля в процентах); $p_{1-2}=0,045$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

Согласно данным скрининговых и диагностических шкал, представленным в таблице 18, выраженность как депрессии, так и тревоги значимо нарастала по мере увеличения интенсивности боли.

Таблица 18. Вероятность выявления и длительность РТДС, выраженность депрессии, тревоги и повседневного стресса в зависимости от исходной выраженности максимальной боли по шкале ВРІ (ВРІmax)

| Показатель | Выраженность максимальной боли по шкале ВРІ | | | <i>p</i> |
|---|---|-------------------------|-------------------------|--|
| | слабая (<i>n</i> =34) | средняя (<i>n</i> =56) | сильная (<i>n</i> =38) | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| Положительный скрининг на РТДС (опросник WBI-5), <i>n</i> (%) | 20 (58,8) | 43 (76,8) | 32 (84,2) | $p_{1-3}=0,016$ |
| Выраженность тревоги по шкале HADS, балл | 7,11±3,9 | 7,64±3,23 | 9,5±3,77 | $p_{1-3}=0,012$; $p_{2-3}=0,012$; |
| Выраженность депрессии по шкале HADS, балл | 4,42±2,45 | 5,85±3,03 | 6,9±3,7 | $p_{1-2}=0,028$; $p_{1-3}=0,002$; |
| Выраженность тревоги по шкале HAM-A, балл | 19,9±4,5 | 20,2±4,4 | 21,5±4,2 | н/д |
| Выраженность депрессии по шкале MADRS, балл | 17,3±5,9 | 20±7,1 | 22,1±6,1 | $p_{1-3}=0,001$ |
| Выраженность повседневного стресса по шкале PSS-10, балл | 16,4±7,7 | 16,9±5,3 | 19,7±7,6 | н/д |
| Длительность РТДС, мес. | 48 [12; 120] | 84 [48; 156] | 120 [48; 192] | н/д |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или количество (доля в процентах) или Me [25; 75%-е квантили]; $p_{1-3}=0,012$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

Через 5 лет выраженность боли по шкале ВРІ была оценена у 74 больных из 83, осмотренных в динамике: у 18 из 1-й группы (БПВП), 28 из 2-й (БПВП с ПФТ), 21 из 3-й (БПВП с ГИБП) и 7 — из 4-й (БПВП, ГИБП с ПФТ) группы. Через 5 лет выраженность максимальной боли и суммарный балл выраженности боли за последние 24 часа были значимо выше в 3-й по сравнению со 2-й группой и выраженность боли на момент заполнения опросника была выше в 4-й группе по сравнению со 2-й (таблица 19). Влияние боли на различные аспекты жизни было несколько меньшим в группе 3 по сравнению с группой 2: меньшим было влияние боли на настроение и способность радоваться жизни, однако большим — на отношение к другим людям.

Таблица 19. Сравнительная характеристика показателей шкалы ВРІ больных РА в зависимости от терапии через 5 лет наблюдения

| Показатель | БПВП, <i>n</i> =18 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =28 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =21 | БПВП, ПФТ с ГИБП, <i>n</i> =7 | <i>p</i> |
|---|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Выраженность боли, балл: | | | | | |
| - максимальная (ВРІ _{max}) | 4,02±2,38 | 3,57±1,87 | 4,9±1,87 | 5,14±1,86 | <i>p</i> ₂₋₃ =0,018 |
| - минимальная | 1,73±1,9 | 1,4±1,26 | 2,0±1,18 | 2,14±1,46 | н/д |
| - в среднем | 3,25±2,45 | 3,1±1,73 | 3,82±1,4 | 3,71±2,06 | н/д |
| - в настоящий момент | 2,5±2,43 | 2,3±1,42 | 3,0±1,61 | 3,86±2,67 | <i>p</i> ₂₋₄ =0,039 |
| - суммарная | 11,3±8,64 | 10,6±5,36 | 14,1±5,34 | 14,7±7,54 | <i>p</i> ₂₋₃ =0,028 |
| Влияние боли на различные аспекты жизни, балл | | | | | |
| - общая активность | 2,58±2,39 | 2,9±2,42 | 2,55±1,92 | 4,14±2,73 | н/д |
| - настроение | 2,91±2,95 | 3,4±2,12 | 1,64±1,86 | 2,71±2,93 | <i>p</i> ₂₋₃ =0,006 |
| - способность ходить | 3,27±2,97 | 2,7±2,31 | 2,82±2,04 | 2,43±2,44 | н/д |
| - повседневная работа | 2,83±2,82 | 2,8±1,87 | 2,82±2,14 | 2,43±2,82 | н/д |
| - отношения с другими людьми | 1,92±3 | 0,8±0,79 | 1,73±1,9 | 1,57±2,94 | <i>p</i> ₂₋₃ =0,024 |
| - сон | 3,58±3,23 | 3±2,79 | 2,55±2,3 | 2,57±2,94 | н/д |
| - способность радоваться жизни | 3,17±3,46 | 3±2,18 | 2,36±2,54 | 2,57±3,36 | <i>p</i> ₂₋₃ =0,043 |
| - суммарное влияние | 19,8±18,8 | 17,9±9,17 | 16,2±10,7 | 17,6±18,7 | н/д |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$; $p_{2-3}=0,018$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами; н/д — различия не достоверны.

Для уточнения различий в динамике выраженности боли между группами мы рассчитали разности баллов между конечными и исходными значениями показателей шкалы ВРІ для каждой из групп терапии (таблица 20). Согласно полученным данным, терапия БПВП, ГИБП с ПФТ (4-я группа) оказывала наибольший эффект на снижение выраженности боли, в том числе способствовала достоверно более значимому снижению максимальной, минимальной и суммарной выраженности боли по сравнению с лечением только БПВП (1-я группа), и максимальной боли — по сравнению с группой БПВП с ГИБП (3-я группа). Кроме того, терапия БПВП с ГИБП (3-я группа) и БПВП, ГИБП с ПФТ (4-я группа) привела к более значимому снижению влияния боли на настроение,

способность радоваться жизни и суммарного влияния боли на жизнь, чем терапия БПВП с ПФТ (2-я группа).

Таблица 20. Разности между значениями шкалы ВРІ через 5 лет и исходными значениями в зависимости от терапии

| Показатель | БПВП, n=18 | БПВП с ПФТ, n=28 | БПВП с ГИБП, n=21 | БПВП, ПФТ с ГИБП, n=7 | p |
|--|----------------|---------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Δ Выраженности боли, балл | | | | | |
| - максимальная (ВРІmax) | -0,5 [-3; 0,3] | -2 [-4; -2] | -0,5 [-3; 1] | -2,6 [-4; -1,6] | $p_{1-4}=0,034$, $p_{3-4}=0,031$ |
| - минимальная | 0 [-2; 0] | -0,5 [-3; 1] | -2 [-2,2; 0] | -3 [-4; -1] | $p_{1-4}=0,009$ |
| - в среднем | 0 [-2; 0,1] | -2,5 [-3; 0] | -1 [-2; 0] | -3 [-5; 0,1] | н/д |
| - в настоящий момент | 0 [-1,5; 0] | -2,5 [-3; 2] | -1,6 [-3,6; 0] | -3 [-5; 0] | н/д |
| - суммарная | -2 [-7,5; 0] | -7 [-12; -5] | -4,9 [-8; 0] | -10 [-18; -2,3] | $p_{1-4}=0,04$ |
| Δ Влияния боли на различные аспекты жизни, балл | | | | | |
| - общая активность | 0 [-5; 1,5] | -2 [-3; -1] | -3,4 [-5,4; 2] | -5 [-6; -0,3] | н/д |
| - настроение | 0 [-4; 2] | -1,5 [-4; 2] | -3,8 [-8; 1] | -5 [-5,3; 0] | $p_{2-3}=0,024$ |
| - способность ходить | 0 [-5; 2] | -2 [-3; -1] | -2 [-6; 2] | -4 [-5,9; -2] | н/д |
| - повседневная работа | -1 [-6; 0,5] | -2 [-4; -1] | -2 [-5; 1] | -4 [-6,1; -4] | н/д |
| - отношения с другими людьми | 0 [-1; 0] | -1,5 [-5; 1] | -3 [-6; 1] | -3,9 [-5; 1] | н/д |
| - сон | 0 [-2,5; 0] | -1,5 [-4; 1] | -1,9 [-7; 0,1] | -4 [-5; 0] | н/д |
| - способность радоваться жизни | 0 [-4,5; 1,5] | -1 [-1; 2] | -3,9 [-6; 1,1] | -4 [-6; -2] | $p_{2-3}=0,017$, $p_{2-4}=0,008$ |
| - суммарное влияние | 0 [-22,5; 1,5] | -12 [-18; -5] | -23,2 [-38; 13] | -29 [-38; -20] | $p_{2-4}=0,04$ |

Примечание: значения представлены как Me [25; 75%-е квантили]; $p_{1-4}=0,034$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами; н/д — различия не достоверны.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на вероятность выявления сильной боли по ВРІmax (балл максимальной боли по ВРІ (ВРІmax) от 7 до 10) через 5 лет был использован метод линейной регрессии. В качестве

первого шага рассчитывали коэффициенты корреляции сильной боли с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (таблица 21).

Таблица 21. Коэффициенты корреляции сильной боли по ВРІтах через 5 лет с различными показателями, характеризующими РА и ПР (одномерный корреляционный анализ)

| Показатель | Коэффициент корреляции Пирсона (r) | p |
|---|--|-------|
| DAS 28 исходно, балл | 0,318 | 0,013 |
| Максимальная суставная деструкция исходно | 0,273 | 0,035 |
| HAQ через 5 лет, балл | 0,262 | 0,053 |
| вчСРБ исходно, мг/л | 0,260 | 0,049 |
| Ремиссия по DAS 28 через 5 лет | -0,253 | 0,055 |
| HAQ исходно, балл | 0,251 | 0,056 |
| Максимальная суставная деструкция через 5 лет | 0,212 | 0,114 |
| вчСРБ через 5 лет, мг/л | 0,154 | 0,267 |
| КН через 5 лет | -0,153 | 0,266 |
| КН исходно | 0,121 | 0,356 |
| Терапия БПВП с ПФТ | -0,121 | 0,356 |
| ИМ в анамнезе | -0,118 | 0,37 |
| СД через 5 лет | -0,108 | 0,451 |
| РТДС отсутствуют через 5 лет | 0,087 | 0,525 |
| Терапия БПВП с ГИБП | 0,083 | 0,527 |
| Рекуррентная депрессия через 5 лет | 0,056 | 0,68 |
| Тревожные расстройства, через 5 лет | -0,052 | 0,696 |
| Длительность РА, годы | 0,052 | 0,704 |
| Длительность РТДС, годы | 0,047 | 0,767 |
| Терапия БПВП | 0,031 | 0,817 |
| Малое депрессивное расстройство через 5 лет | -0,026 | 0,847 |
| Длительность приема ГК к 5-му году наблюдения, мес. | -0,02 | 0,897 |
| Большое депрессивное расстройство через 5 лет | -0,019 | 0,887 |
| Терапия БПВП, ГИБП с ПФТ | -0,007 | 0,956 |

В результате корреляционного анализа установлено, что значимая положительная корреляционная связь обнаруживалась между сильной болью по ВРІтах через 5 лет и активностью РА по DAS 28, уровнем СРБ в крови и

максимальной суставной деструкцией (III и IV рентгенологическая стадия, асептические некрозы костей) при включении. Наиболее сильным фактором, связанным с сильной болью через 5 лет наблюдения, является DAS 28 исходно, в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору DAS 28 исходно был добавлен следующий по силе фактор — максимальная деструкция исходно и т. д.

При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина поправленного квадрата коэффициента корреляции. Если полученная величина поправленного квадрата коэффициента корреляции не возрастала по сравнению с полученным ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [7].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой исходно высокие значения DAS 28, вчСРБ и максимальная суставная деструкция, бóльшая длительность РА (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), более выраженные функциональные ограничения (HAQ) через 5 лет, меньшая длительность приема ГК, а также отсутствие ИМ в анамнезе (положительный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), терапия РА только БПВП (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), наличие КН исходно (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) и сохраняющаяся через 5 лет рекуррентная депрессия ассоциируются с сильной болью по VRImax через 5 лет наблюдения (таблица 22).

Таблица 22. Прогностическая регрессионная модель сильной боли по VPImax через 5 лет

| Факторы | Нестандартизованные коэффициенты | | Стандартизованные коэффициенты |
|---|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | B | Стандартная ошибка | β |
| DAS 28 исходно, балл | 0,017 | 0,026 | 0,243 |
| Максимальная деструкция суставов исходно | 0,272 | 0,127 | 0,56 |
| HAQ через 5 лет, балл | 0,118 | 0,083 | 0,455 |
| вчСРБ исходно, мг/л | 0,001 | 0,002 | 0,129 |
| КН исходно | -0,002 | 0,11 | -0,005 |
| ИМ в анамнезе | 0,266 | 0,216 | 0,172 |
| Рекуррентная депрессия через 5 лет | 0,016 | 0,112 | 0,024 |
| Длительность приема ГК к 5-му году наблюдения, мес. | -0,001 | 0,001 | -0,258 |
| Длительность РА, годы | $-6,67 \times 10^{-5}$ | 0 | -0,525 |
| Терапия только БПВП | -0,119 | 0,096 | -0,219 |

Характеристики регрессионной модели, представленные в таблице 23, позволяют сделать вывод о статистической значимости ($p=0,031$) и хорошей прогностической ценности модели ($R=0,609$; $R^2=0,371$; скорректированный $R^2=0,21$).

Таблица 23. Характеристики регрессионной модели

| R | R-квадрат | Скорректированный R-квадрат | Стандартная ошибка оценки | F | Значимость |
|-------|-----------|-----------------------------|---------------------------|-----|------------|
| 0,609 | 0,371 | 0,21 | 0,344 | 2,3 | 0,031 |

На основе b -коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать сильную боль по VPImax через 5 лет:

прогноз сильной боли по VPImax = DAS 28 исходно \times 0,017 + максимальная деструкция исходно \times 0,272 + HAQ через 5 лет \times 0,118 + вчСРБ исходно \times 0,001 – КН исходно \times 0,002 + ИМ в анамнезе \times 0,266 + рекуррентная депрессия через 5 лет \times 0,016 – длительность приема ГК к 5-му году наблюдения \times 0,001 – длительность РА \times $6,67 \times 10^{-5}$ – терапия только БПВП \times 0,119,

где DAS 28 исходно в баллах; максимальная деструкция исходно — наличие III, IV рентгенологической стадии РА или асептический некроз костей (0 — нет, 1 — есть); HAQ через 5 лет в баллах; вЧСРБ исходно — уровень вЧСРБ в крови, мг/л; КН исходно — наличие КН (0 — нет, 1 — есть); ИМ в анамнезе — наличие перенесенного ИМ (0 — нет, 1 — есть); рекуррентная депрессия через 5 лет — наличие рекуррентной депрессии (0 — нет, 1 — есть); длительность приема ГК к 5-му году наблюдения — суммарная продолжительность приема ГК в месяцах за весь период болезни; длительность РА — в годах, терапия РА только БПВП — принадлежность к группе 1 (0 — нет, 1 — да).

Например, если у пациента с длительностью РА 10 лет, исходно умеренной активностью РА (DAS 28=4,8), уровнем вЧСРБ 25 мг/л, минимальной суставной деструкцией и наличием КН, без ИМ в анамнезе, балл по HAQ составил 1,0, он принимал ГК суммарно на протяжении 20 мес., получал терапию БПВП с ПФТ и у него отсутствовала рекуррентная депрессия на момент осмотра, то коэффициент прогноза сильной боли по VPImax у него будет равен:

$$0,017 \times 4,8 + 0,272 \times 0 + 0,118 \times 1 + 0,001 \times 25 - 0,002 \times 1 + 0,266 \times 0 + 0,016 \times 0 - 0,001 \times 20 - 6,67 \times 10^{-5} \times 10 - 0,119 \times 0 = 0,2.$$

Чтобы сделать возможным расчет вероятности сильной боли по VPImax через 5 лет в зависимости от характеристик РА и ПР, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в две группы: $\leq 0,28$ и $> 0,28$. Значение коэффициента прогноза $\leq 0,28$ соответствует вероятности сильной боли, равной 6,3%, и $> 0,28$ — 41,7%, различия статистически значимы — p (хи-квадрат Пирсона) равен 0,011; чувствительность — 71,4%, специфичность — 81,1% (таблица 24).

Таблица 24. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления сильной боли по VPImax через 5 лет

| Величина прогноза выявления VPImax от 7 до 10, $n=44$ | Умеренная или слабая боль, n | Сильная боль, n | Доля больных с сильной болью по VPImax через 5 лет, % |
|---|--------------------------------|-------------------|---|
| $\leq 0,28$ | 30 | 2 | 6,3 |
| $> 0,28$ | 7 | 5 | 41,7 |

Полученное по формуле значение коэффициента прогноза (0,2) соответствует 6,3% вероятности выявления максимально сильной боли по VPImax (таблица 23).

Для оценки точности прогностической модели построен график ROC-кривой и рассчитана площадь под кривой (AUC) (рисунок 16). Для данной модели $AUC=0,883$ ($p=0,002$), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (таблица 25).

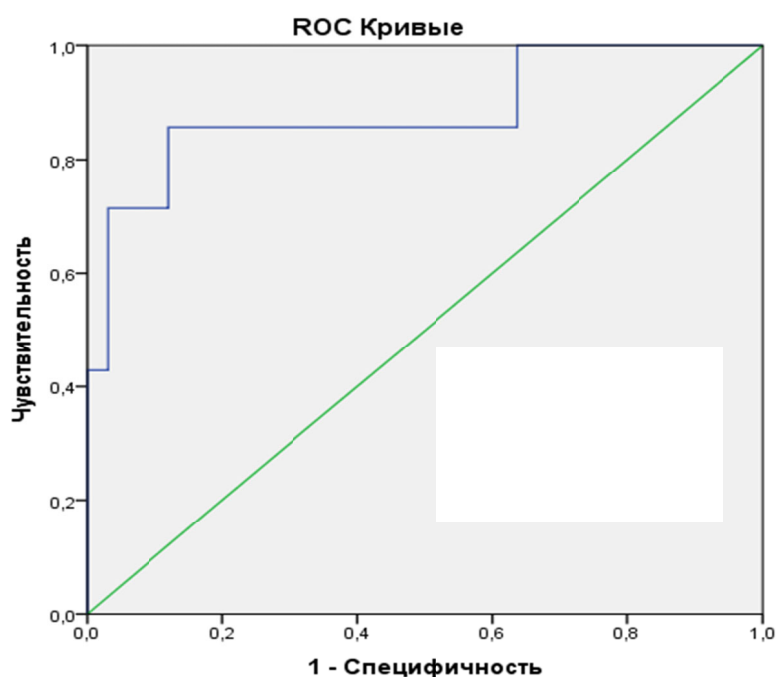


Рисунок 16. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза выявления сильной боли по VPImax через 5 лет при РА (площадь под кривой — 0,883).

Таблица 25. Характеристики ROC-кривой

| Площадь под кривой | | | | |
|--------------------|--------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Область | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% доверительный интервал | |
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| 0,883 | 0,085 | 0,002 | 0,716 | 1,0 |

В результате проведенного исследования можно заключить, что максимальная выраженность боли по VRImax через 5 лет наблюдения ассоциировалась не только с факторами, характеризующими РА — высокой активностью по DAS 28, уровнем вчСРБ, выраженностью суставной деструкции, степенью функциональных ограничений (HAQ), длительностью РА и меньшей длительностью приема ГК, но также с сохраняющимися депрессивными эпизодами в рамках рекуррентной депрессии и исходным наличием КН. Сильная боль не ассоциировалась с перенесенным ИМ. Выраженность боли через 5 лет наблюдения была выше при лечении РА только базисными препаратами без применения ГИБП и в отсутствии ПФТ сопутствующих РТДС, что говорит о значимой роли терапии генно-инженерными препаратами и своевременного лечения депрессии в уменьшении выраженности хронической боли у больных РА.

3.5. Влияние динамики стрессовых факторов и психических расстройств на выраженность хронической усталости

Для оценки выраженности усталости мы использовали шкалу FSS [206]. Исходно клинически значимую усталость ($FSS \geq 4$ баллов) испытывало большинство больных (79,7%) во всех группах, но выраженность хронической усталости была статистически значимо больше в 4-й группе при сравнении с остальными (таблица 26). Через 5 лет выраженность усталости была оценена у 52 больных — у 16 из 1-й группы, 11 из 2-й, 18 из 3-й и 7 из 4-й. В целом отмечено статистически значимое снижение выраженности усталости и доли больных (55,8%) с клинически значимой усталостью на фоне терапии, группы в динамике значимо не различались между собой ни по средней выраженности усталости, ни по числу больных с клинически значимой усталостью. Между тем во всех группах, кроме 1-й, наблюдалось значимое снижение выраженности усталости по

сравнению с исходными значениями, в группах 2 и 4 также отмечено значимое снижение доли больных с клинически значимой усталостью.

Таблица 26. Выраженность усталости и доля больных с клинически значимой усталостью по шкале FSS у больных РА исходно и через 5 лет наблюдения в зависимости от терапии

| Группы терапии | Выраженность усталости по шкале FSS, балл | | FSS \geq 4, n (%) | | p при сравнении с исходным значением | |
|---------------------------------|---|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------|
| | исходно (n=128) | через 5 лет (n=52) | исходно (n=128) | через 5 лет (n=52) | FSS, балл | FSS \geq 4 |
| Все группы | 5,16 \pm 1,43 | 4,24 \pm 1,47 | 102 (79,7) | 29 (55,8) | <0,001 | 0,001 |
| Группа 1 (БПВП), n=39 | 4,90 \pm 1,36 | 4,42 \pm 1,3 | 31 (79,5) | 10 (62,5) | н/д | н/д |
| Группа 2 (БПВП с ПФТ), n=43 | 5,28 \pm 1,35 | 3,43 \pm 1,55 | 38 (88,4) | 4 (36,4) | 0,018 | <0,001 |
| Группа 3 (БПВП с ГИБП), n=32 | 5,18 \pm 1,58 | 4,29 \pm 1,44 | 24 (75,0) | 10 (55,6) | 0,046 | н/д |
| Группа 4 (БПВП, ГИБП с ПФТ) n=9 | 6,57 \pm 0,73 | 4,95 \pm 1,52 | 9 (100) | 5 (71,4) | 0,04 | 0,029 |
| p при сравнении между группами | p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ =0,008; p ₃₋₄ =0,015 | н/д | н/д | н/д | | — |

Примечание: значения представлены как M \pm SD или количество (доля в процентах); p₁₋₄<0,001 и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

Чтобы уточнить степень связи усталости с основными клинико-лабораторными проявлениями воспалительной активности РА, а также с РТДС, пациенты исходно были разделены на 2 группы — с клинически значимой усталостью (\geq 4 баллов по шкале FSS) и без клинически значимой усталости (<4 баллов по шкале FSS) (таблица 27).

Больные с клинически значимой усталостью (FSS \geq 4) имели большие значения ЧБС и ЧПС, выраженность максимальной боли, более высокую активность РА по индексам DAS 28 и SDAI, более низкие значения ВАШ ООСЗ.

Таблица 27. Исходная сравнительная характеристика больных РА в зависимости от наличия клинически значимой усталости

| Показатель | Клинически значимая усталость | | p |
|---|-------------------------------|-------------------|-------|
| | есть (FSS \geq 4), n=102 | нет (FSS<4), n=26 | |
| Возраст, лет | 47,4 \pm 11,9 | 43,9 \pm 10,8 | н/д |
| Пол, n (%) | | | н/д |
| - мужчины | 12 (11,8) | 5 (19,2) | |
| - женщины | 90 (88,2) | 21 (80,8) | |
| Длительность РА, мес. | 108 [56; 240] | 48 [24; 216] | н/д |
| ЧПС | 8,76 \pm 6,8 | 4,58 \pm 4,7 | 0,013 |
| ЧБС | 13 \pm 6,95 | 7,3 \pm 5,75 | 0,001 |
| ВРІ max, балл | 5,6 \pm 2,44 | 4,5 \pm 2,61 | 0,045 |
| ВАШ ООСЗ пациентом, мм | 55,3 \pm 22,8 | 43,7 \pm 20,1 | 0,044 |
| СОЭ по Вестергрену, мм/ч | 24 [11,5; 37] | 26 [14; 33] | н/д |
| вчСРБ, мг/л | 14,4 [5,8; 37,4] | 14,5 [3,3; 34,2] | н/д |
| Индекс DAS 28, балл | 5,33 \pm 1,81 | 4,51 \pm 1,8 | 0,041 |
| Индекс SDAI, балл | 35 \pm 16,4 | 22,5 \pm 12,6 | 0,002 |
| Индекс HAQ, балл | 1,44 \pm 0,84 | 1,19 \pm 0,81 | н/д |
| Индекс EQ-5D | 0,52 [0,02; 0,66] | 0,63 [0,3; 0,69] | н/д |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%) | 52 (51) | 14 (53,8) | н/д |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА при включении в исследование, n (%) | 44 (43,1) | 13 (50) | н/д |
| АЦЦП положителен, n (%) | 53 (70,7) | 15 (79) | н/д |
| РФ положителен, n (%) | 79 (77,5) | 17 (65,4) | н/д |
| РФ, МЕ/мл | 87,8 [19,5; 321] | 27,7 [9,5; 108,5] | н/д |
| ИБС, n (%) | 24 (23,5) | 5 (19,2) | н/д |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 6 (5,9) | 2 (7,7) | н/д |
| ИМТ | 24,2 [21,8; 27,2] | 24,9 [20,5; 27,8] | н/д |
| СД, n (%) | 5 (4,9) | 1 (3,8) | н/д |
| Когда-либо применялись ГК, n (%) | 74 (72,5) | 15 (57,7) | н/д |

Примечание: значения представлены как $M\pm SD$ или количество (процент) или Me [25; 75%-е квартили], $p=0,013$ и т.п. — достоверность различий между группами, н/д — различия не достоверны.

Связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД и клинически значимой усталостью выявлено не было. Для больных с клинически значимой усталостью были более характерны большие депрессивные расстройства (37,3

против 11,5%, ОР=1,26, 95% ДИ=0,35–4,47, $p=0,008$), в том числе рекуррентное депрессивное расстройство (36,3 против 11,5%, ОР=1,25, 95% ДИ=0,35–4,45, $p=0,01$), в то время как тревожные расстройства, преимущественно расстройства адаптации, в 4 раза чаще встречались у больных с минимальной усталостью (53,9 против 15,7%, ОР=3,81, 95% ДИ=1,49–9,73, $p<0,001$). Встречаемость КН и шизотипического расстройства не ассоциировалась с клинически значимой усталостью (таблица 28).

Таблица 28. Исходная частота встречаемости психических расстройств в зависимости от выраженности усталости

| Психиатрический диагноз | Клинически значимая усталость | | <i>p</i> |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------|
| | есть (FSS \geq 4), <i>n</i> =102 | нет (FSS<4), <i>n</i> =26 | |
| По МКБ-10 | | | |
| Норма | 4 (3,9) | 1 (3,8) | н/д |
| Расстройство адаптации | 10 (9,8) | 10 (38,5) | 0,001 |
| ГТР | 6 (5,9) | 4 (15,4) | н/д |
| Дистимия | 34 (33,3) | 6 (23,1) | н/д |
| Рекуррентная депрессия | 37 (36,3) | 3 (11,5) | 0,01 |
| Единичный депрессивный эпизод | 10 (9,8) | 2 (7,7) | н/д |
| БАР | 1 (1,0) | 0 (0) | н/д |
| По DSM-5 | | | |
| Тревожное расстройство | 16 (15,7) | 14 (53,9) | <0,001 |
| Малое депрессивное расстройство | 44 (43,1) | 8 (30,8) | н/д |
| Большое депрессивное расстройство | 38 (37,3) | 3 (11,5) | 0,008 |
| Шизотипическое расстройство | 8 (10,0) | 5 (11,9) | н/д |
| КН | 71 (69,6) | 17 (65,4) | н/д |

Примечание: значения представлены как количество (процент); $p=0,001$ и т.п. — достоверность различия между группами; н/д — различия не достоверны.

Также подгруппа больных с клинически значимой усталостью характеризовалась значимо большей выраженностью депрессии и тревоги по шкале HADS и депрессии по шкале MADRS, повседневного стресса по шкале PSS-10 и большей длительностью РТДС (таблица 29).

Таблица 29. Вероятность выявления и длительность РТДС, выраженность депрессии, тревоги и повседневного стресса в зависимости от исходной выраженности усталости

| Показатель | Клинически значимая усталость | | <i>p</i> |
|--|------------------------------------|---------------------------|----------|
| | есть (FSS \geq 4), <i>n</i> =102 | нет (FSS<4), <i>n</i> =26 | |
| Положительный скрининг РТДС по опроснику WBI-5, <i>n</i> (%) | 63 (77,8) | 35 (74,5) | н/д |
| Выраженность тревоги по шкале HADS, балл | 8,9 \pm 4,1 | 5,1 \pm 3,27 | <0,001 |
| Выраженность депрессии по шкале HADS, балл | 6,6 \pm 3,4 | 2,6 \pm 2,21 | <0,001 |
| Выраженность тревоги по шкале HAM-A, балл | 21,4 \pm 6,2 | 20,4 \pm 4,6 | н/д |
| Выраженность депрессии по шкале MADRS, балл | 20 \pm 6,7 | 15,7 \pm 5,2 | <0,001 |
| Выраженность повседневного стресса по шкале PSS-10, балл | 19,4 \pm 6,5 | 10,8 \pm 5,5 | 0,001 |
| Длительность РТДС, мес. | 108 [48; 180] | 21 [5,5; 48] | 0,008 |

Примечание: значения представлены как $M\pm SD$ или количество (процент) или Me [25; 75%-е квантили]; $p<0,001$ — достоверность различия между группами; н/д — различия не достоверны.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на наличие клинически выраженной усталости через 5 лет был использован метод линейной регрессии. В качестве первого шага рассчитывали коэффициенты корреляции максимальной усталости через 5 лет с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (таблица 30).

Таблица 30. Коэффициенты корреляции клинически значимой усталости (FSS \geq 4) через 5 лет с показателями, характеризующими РА и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

| Показатель | Коэффициент корреляции Пирсона (<i>r</i>) | <i>p</i> |
|---|---|----------|
| PSS-10 исходно, балл | 0,569 | 0,002 |
| FSS \geq 4 исходно | 0,452 | 0,002 |
| Максимальная суставная деструкция через 5 лет | 0,398 | 0,005 |
| Малое депрессивное расстройство исходно | 0,306 | 0,027 |

| Показатель | Коэффициент корреляции Пирсона (r) | p |
|---|--|-------|
| Малое депрессивное расстройство через 5 лет | 0,286 | 0,070 |
| Длительность РТДС, годы | 0,236 | 0,138 |
| Большое депрессивное расстройство через 5 лет | -0,228 | 0,151 |
| ИМ в анамнезе | 0,220 | 0,116 |
| Возраст, годы | 0,213 | 0,129 |
| НАQ через 5 лет, балл | 0,207 | 0,182 |
| вчСРБ через 5 лет, мг/л | 0,196 | 0,232 |
| Внесуставные проявления РА через 5 лет | 0,195 | 0,217 |
| вчСРБ исходно, мг/л | 0,180 | 0,207 |
| Большое депрессивное расстройство исходно | -0,178 | 0,207 |
| Тревожные расстройства через 5 лет | -0,170 | 0,288 |
| Тревожные расстройства исходно | -0,155 | 0,273 |
| DAS 28 через 5 лет, балл | 0,134 | 0,396 |
| DAS 28 исходно, балл | 0,092 | 0,516 |
| СД через 5 лет | 0,073 | 0,649 |
| РТДС отсутствуют через 5 лет | -0,064 | 0,697 |
| СД исходно | -0,023 | 0,870 |
| НАQ исходно, балл | 0,019 | 0,893 |

В результате корреляционного анализа установлено, что значимая положительная корреляционная связь обнаруживалась между клинически значимой усталостью через 5 лет и клинически значимой усталостью исходно, максимальной деструкцией суставов через 5 лет, малым депрессивным расстройством исходно и через 5 лет. Наиболее сильным фактором, связанным с клинически значимой усталостью через 5 лет наблюдения, является PSS-10 исходно, в связи с чем именно он был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору PSS-10 исходно был добавлен следующий по силе фактор — клинически значимая усталость исходно и т. д.

При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина поправленного квадрата коэффициента корреляции. Если полученная величина не возрастала по сравнению с полученной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [7]. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой с клинически значимой усталостью через 5 лет наблюдения ассоциируются клинически значимая усталость исходно, малое, но не большое (положительный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) депрессивное расстройство, высокие выраженность функциональных ограничений по HAQ (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), уровень СРБ и активность РА по DAS 28 (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) через 5 лет, а также ИМ в анамнезе и более старший возраст (таблица 31).

Таблица 31. Прогностическая регрессионная модель клинически значимой усталости ($FSS \geq 4$ баллов) через 5 лет наблюдения

| Факторы | Нестандартизованные коэффициенты | | Стандартизованные коэффициенты |
|---|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | B | Стандартная ошибка | β |
| Константа | -0,267 | 0,321 | – |
| FSS ≥ 4 исходно | 0,585 | 0,152 | 0,532 |
| Малое депрессивное расстройство через 5 лет | 0,238 | 0,158 | 0,246 |
| Большое депрессивное расстройство через 5 лет | 0,097 | 0,177 | 0,088 |
| ИМ в анамнезе | 0,233 | 0,271 | 0,118 |
| Возраст, годы | 0,011 | 0,006 | 0,259 |
| HAQ через 5 лет, балл | -0,047 | 0,126 | -0,069 |
| вчСРБ через 5 лет, мг/л | 0,005 | 0,003 | 0,237 |
| DAS 28 через 5 лет, балл | -0,047 | 0,073 | -0,13 |

Характеристики регрессионной модели, представленные в таблице 32, позволяют сделать вывод о статистической значимости ($p=0,004$) и умеренной прогностической ценности модели ($R=0,71$; $R^2=0,505$; скорректированный $R^2=0,368$).

Таблица 32. Характеристики регрессионной модели

| R | R -квадрат | Скорректированный R -квадрат | Стандартная ошибка оценки | F | Значимость |
|------|--------------|--------------------------------|---------------------------|-------|------------|
| 0,71 | 0,505 | 0,368 | 0,382 | 3,693 | 0,004 |

На основе b -коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать клинически значимую усталость через 5 лет:

прогноз клинически значимой усталости ($FSS \geq 4$) через 5 лет = $-0,267 + FSS \geq 4$ исходно $\times 0,585 +$ малое депрессивное расстройство через 5 лет $\times 0,238 +$ большое депрессивное расстройство через 5 лет $\times 0,097 +$ ИМ в анамнезе $\times 0,233 +$ возраст $\times 0,011 -$ НАQ через 5 лет $\times 0,047 +$ вчСРБ через 5 лет $\times 0,005 -$ DAS 28 через 5 лет $\times 0,047$,

где $FSS \geq 4$ исходно в баллах (0 — нет, 1 — есть); малое депрессивное расстройство через 5 лет — наличие малого депрессивного расстройства (0 — нет, 1 — есть); большое депрессивное расстройство через 5 лет — наличие большого депрессивного расстройства (0 — нет, 1 — есть); ИМ в анамнезе — перенесенный ИМ (0 — нет, 1 — есть); возраст — возраст больного в годах на момент включения в исследование; НАQ через 5 лет в баллах; вчСРБ через 5 лет — уровень СРБ в крови в мг/л; DAS 28 через 5 лет в баллах.

Например, если у пациента, возраст которого на момент включения в исследование составлял 60 лет, исходно наблюдалась клинически значимая усталость и отсутствовал ИМ в анамнезе, через 5 лет диагностирована малое депрессивное расстройство, сохраняется высокая активность РА (DAS 28=5,3), уровень вчСРБ в крови составляет 34 мг/л, а балл по НАQ=1,5, коэффициент прогноза клинически значимой усталости будет равен:

$$-0,267 + 0,585 \times 1 + 0,238 \times 1 + 0,097 \times 0 + 0,233 \times 0 + 0,011 \times 60 - 0,047 \times 1,5 + 0,005 \times 34 - 0,047 \times 5,3 = 1,066.$$

Чтобы сделать возможным расчет вероятности клинически значимой усталости через 5 лет в зависимости от характеристик РА и ПР, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в две группы: $\leq 0,69$ и $> 0,69$. Значение коэффициента прогноза $\leq 0,69$ соответствует вероятности выявления клинически значимой усталости равной 11,1%, и от 0,69 — 100%, различия статистически значимы — p (хи-квадрат Пирсона) $< 0,001$; чувствительность — 88,9%, специфичность — 100% (таблица 33).

Таблица 33. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления клинически значимой усталости у больных РА

| Величина прогноза клинически значимой усталости через 5 лет, $n=42$ | Клинически значимая усталость, n | | Доля больных с минимальной усталостью, % |
|---|------------------------------------|----------------------------|--|
| | нет (FSS<4 баллов) | есть (FSS \geq 4 баллов) | |
| $\leq 0,69$ | 11 | 2 | 11,1 |
| $> 0,69$ | 0 | 16 | 100 |

Полученное по формуле значение коэффициента прогноза (1,066) соответствует 100% вероятности выявления клинически значимой усталости (таблица 33).

Для оценки точности прогностической модели построен график ROC-кривой и рассчитана площадь под кривой (AUC) (рисунок 17). Для данной модели AUC=0,960 ($p<0,001$), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (таблица 34).

Таблица 34. Характеристики ROC-кривой

| Площадь под кривой | | | | |
|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| Область | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ | |
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| 0,960 | 0,034 | $< 0,001$ | 0,892 | 1 |

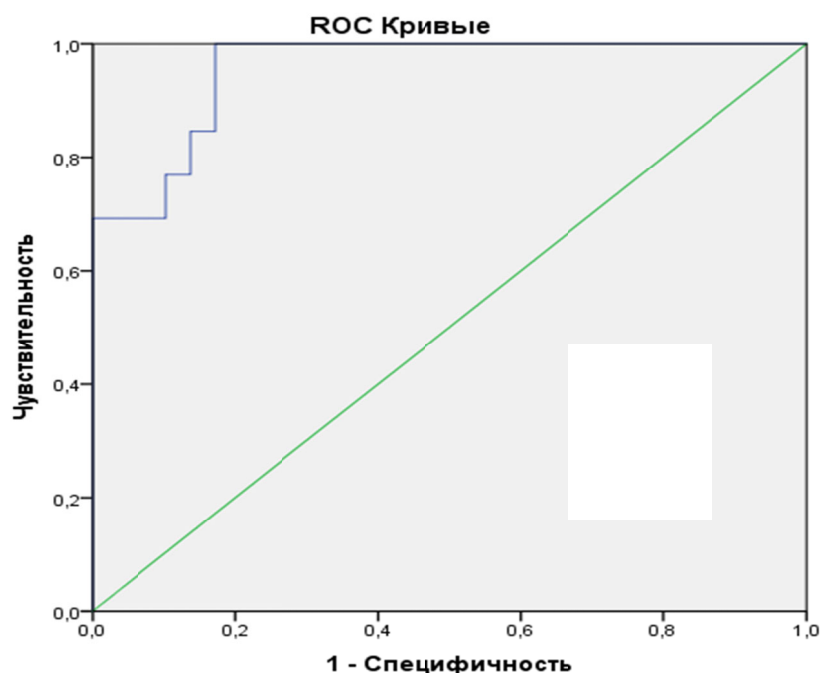


Рисунок 17. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза выявления клинически значимой усталости при РА (площадь под кривой — 0,960)

Результаты проведенного исследования позволяют прийти к выводу, что выраженность усталости через 5 лет в значительной степени связана с психическими расстройствами и стрессовыми факторами. Действительно, воспалительная активность РА, функциональная недостаточность, пожилой возраст и наличие в анамнезе ИМ создают естественные предпосылки к возникновению усталости, однако психические расстройства, а именно малое депрессивное расстройство, усугубляют это состояние. Так, у больных с клинически значимой усталостью исходно наблюдались более высокая выраженность тревоги по HADS и депрессии по HADS и MADRS, выраженность повседневного стресса по PSS-10, чаще встречались рекуррентная депрессия при большей длительности РТДС. Кроме того, наибольший коэффициент корреляции с клинически значимой усталостью через 5 лет наблюдался у показателя PSS-10 исходно, определяющего уровень испытываемого повседневного стресса. По всей вероятности, данный фактор не вошел в регрессионную модель в связи с тем, что

в значительной степени коррелировал с показателем $FSS \geq 4$ исходно ($r=0,493$; $p=0,001$), благодаря чему его влияние уже было частично учтено в модели.

Наконец, через 5 лет значимое уменьшение выраженности усталости по шкале FSS и снижение числа больных с клинически значимой усталостью было зарегистрировано только в группах 2 и 4 — именно в этих группах проводилась ПФТ и было отмечено значимое снижение частоты расстройств депрессивного спектра. Можно предположить, что ПФТ, снижая частоту и выраженность РТДС у больных РА, поспособствовала и уменьшению выраженности усталости через 5 лет.

3.6. Влияние динамики стрессовых факторов и психических расстройств на функциональное состояние и качество жизни больных ревматоидным артритом

Для оценки функционального состояния больных РА мы использовали опросник HAQ [2], для оценки качества жизни — опросник EQ-5D [159]. Исходно у пациентов во всех 4 группах функциональное состояние и качество жизни были низкими. Через 5 лет качество жизни по EQ-5D у больных во всех группах значимо не изменилось. Функциональное состояние в группах 1, 3 и 4 также значимо не изменилось, в группе БПВП с ПФТ, согласно динамике индекса HAQ, — улучшилось и оказалось значимо выше, чем в остальных группах (таблица 35).

Таблица 35. Сравнительная оценка функционального состояния и качества жизни по индексам HAQ и EQ-5D у больных РА исходно и через 5 лет наблюдения в зависимости от терапии

| Группы терапии | Показатели качества жизни, баллы | | | | <i>p</i> при сравнении с исходным значением, балл | |
|-------------------------|----------------------------------|-----------|------------------------|-----------|---|-----|
| | исходно ($n=128$) | | через 5 лет ($n=83$) | | | |
| | EQ-5D | HAQ | EQ-5D | HAQ | EQ-5D | HAQ |
| Все группы | 0,52 [0,06; 0,56] | 1,42±0,79 | 0,59 [0,52; 0,62] | 1,32±0,71 | н/д | н/д |
| Группа 1 (БПВП), $n=39$ | 0,52 [0,45; 0,68] | 1,39±0,75 | 0,53 [0,52; 0,6] | 1,61±0,7 | н/д | н/д |

| Группы терапии | Показатели качества жизни, баллы | | | | <i>p</i> при сравнении с исходным значением, балл | |
|--|----------------------------------|-----------|-----------------------------|---|---|-------|
| | исходно (<i>n</i> =128) | | через 5 лет (<i>n</i> =83) | | | |
| | EQ-5D | HAQ | EQ-5D | HAQ | EQ-5D | HAQ |
| Группа 2 (БПВП с ПФТ), <i>n</i> =43 | 0,52 [0,06; 0,66] | 1,42±0,9 | 0,62 [0,52; 0,73] | 0,85±0,66 | н/д | 0,011 |
| Группа 3 (БПВП с ГИБП), <i>n</i> =32 | 0,33 [-0,04; 0,59] | 1,58±0,76 | 0,58 [0,52; 0,59] | 1,36±0,71 | н/д | н/д |
| Группа 4 (БПВП, ГИБП с ПФТ), <i>n</i> =9 | 0,08 [-0,07; 0,52] | 1,38±0,83 | 0,52 [0,19; 0,59] | 1,49±0,26 | н/д | н/д |
| <i>p</i> при сравнении между группами | н/д | н/д | н/д | $p_{1-2}<0,001$, $p_{2-3}=0,023$, $p_{2-4}=0,015$ | — | — |

Примечание: значения представлены как $M\pm SD$ или Me [25; 75%-е квартили]; $p_{1-2}<0,001$ и т. п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

Для уточнения различий в динамике показателей качества жизни и функционального состояния между группами мы рассчитали разности их конечных и исходных значений для каждой группы терапии (таблица 36). Согласно полученным данным, в 1-й группе динамика индексов EQ-5D и HAQ была значимо хуже, чем во 2-й и 3-й группах.

Таблица 36. Разности между значениями показателей качества жизни и функционального состояния через 5 лет и исходными значениями в зависимости от терапии

| Показатель | БПВП, <i>n</i> =24 | БПВП с ПФТ, <i>n</i> =29 | БПВП с ГИБП, <i>n</i> =21 | БПВП, ПФТ с ГИБП, <i>n</i> =9 | <i>p</i> |
|------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Δ EQ-5D | -0,13±0,19 | 0,29±0,41 | 0,24±0,45 | 0,08±0,56 | $p_{1-2}=0,01$; $p_{1-3}=0,027$ |
| Δ HAQ | 0,23±0,49 | -0,3±0,42 | -0,28±0,94 | 0±0,82 | $p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,033$ |

Примечание: значения представлены как $M\pm SD$; $p_{1-2}=0,01$ и т. п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами; н/д — различия не достоверны.

В соответствии с градацией улучшения функционального состояния больных РА по динамике индекса НАQ [172, 374, 430], больные из 1-й группы не достигали минимального клинически значимого изменения в 14 раз чаще, чем больные 2-й (95,8 против 34,5%, ОР=13,9, 95% ДИ=1,63–118,9, $p<0,001$), в 7 раз чаще, чем пациенты 3-й (95,8 против 52,4%, ОР=7,44, 95% ДИ=0,84–65,7, $p<0,001$) и в 6 раз чаще, чем пациенты 4-й (95,8 против 33,3%, ОР=6,19, 95% ДИ=0,54–70,7, $p<0,001$) групп. Значительного улучшения чаще достигали больные из 2-й группы (БПВП с ПФТ) по сравнению с 1-й (34,5 против 0, $p<0,001$) и 3-й (34,5 против 4,8%, ОР=1,86, 95% ДИ=0,21–16,0, $p=0,012$) группами, где ПФТ не назначалась, и больные из 4-й группы (БПВП, ГИБП с ПФТ) по сравнению с 1-й (33,3% против 0, $p=0,015$). Таким образом, наиболее значимый эффект в отношении функционального состояния по НАQ достигается при добавлении к терапии БПВП пациентам с РА ГИБП и ПФТ (таблица 37).

Таблица 37. Эффективность терапии РА по динамике индекса НАQ через 5 лет в зависимости от терапии

| Показатель | БПВП, $n=24$ | БПВП с ПФТ, $n=29$ | БПВП с ГИБП, $n=21$ | БПВП, ПФТ с ГИБП, $n=9$ | p |
|--|-----------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Эффект отсутствует (Δ НАQ<0,22 баллов) | 23 (95,8) | 10 (34,5) | 11 (52,4) | 3 (33,3) | $p_{1-2, 1-3, 1-4}$ <0,001 |
| Минимальное изменение (Δ НАQ \geq 0,22 и \leq 0,36 баллов) | 0 (0) | 6 (20,7) | 2 (9,5) | 2 (22,2) | н/д |
| Значительное улучшение (Δ НАQ>0,36 и <0,8 баллов) | 0 (0) | 10 (34,5) | 1 (4,8) | 3 (33,3) | $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-4}=0,015$; $p_{2-3}=0,012$ |
| Выраженное улучшение (Δ НАQ \geq 0,8 баллов) | 1 (4,2) | 3 (10,3) | 7 (33,3) | 1 (11,1) | н/д |

Примечание: значения представлены как количество (процент); $p_{1-2}<0,001$ — достоверность различия между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат; н/д — различия не достоверны.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз минимального клинически значимого изменения индекса НАQ был использован

метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции минимального клинически значимого изменения индекса HAQ с различными показателями, характеризующими РА и ПР (таблица 38).

Таблица 38. Коэффициенты корреляции минимального клинически значимого изменения индекса HAQ (разность баллов по HAQ \geq 0,22) через 5 лет с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

| Показатель | Коэффициент корреляции Пирсона (<i>r</i>) | <i>p</i> |
|--|---|----------|
| Ответ на терапию по DAS 28 через 5 лет | 0,539 | <0,001 |
| DAS 28 через 5 лет, балл | -0,469 | <0,001 |
| Терапия БПВП | -0,457 | <0,001 |
| Δ MADRS через 5 лет, балл | -0,345 | 0,006 |
| РТДС отсутствуют через 5 лет | 0,341 | 0,008 |
| HAQ исходно, балл | 0,323 | 0,006 |
| MADRS через год, балл | -0,323 | 0,011 |
| Ответ на терапию по DAS 28 через год | 0,309 | 0,037 |
| DAS 28 исходно, балл | 0,291 | 0,014 |
| ИМТ исходно, кг/м ² | -0,288 | 0,016 |
| Терапия БПВП с ПФТ | 0,272 | 0,022 |
| Терапия БПВП, ГИБП с ПФТ | 0,157 | 0,191 |
| ИМТ через 5 лет, кг/м ² | -0,154 | 0,307 |
| Терапия БПВП с ГИБП | 0,082 | 0,496 |
| вчСРБ исходно, мг/л, | 0,057 | 0,644 |
| Максимальная деструкция суставов исходно | -0,009 | 0,94 |

В результате корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, положительно связанным с минимальным клинически значимым изменением индекса HAQ, является ответ на терапию по DAS 28 через 5 лет, в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору ответ на терапию по DAS 28 через 5 лет был добавлен

следующий по силе фактор — DAS 28 через 5 лет и т. д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина поправленного квадрата коэффициента корреляции. Если полученная величина поправленного квадрата коэффициента корреляции не возрастала по сравнению с полученным ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [7].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой минимальное клинически значимое изменение индекса НАQ ассоциируется прежде всего с положительным ответом на терапию по DAS 28 через 5 лет, исходно высокими значениями НАQ, вчСРБ (отрицательный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), а также с добавлением к стандартной терапии РА ГИБП и/или ПФТ и отсутствием РТДС через 5 лет (таблица 39).

Таблица 39. Прогностическая регрессионная модель минимального клинически значимого изменения индекса НАQ через 5 лет наблюдения в зависимости от различных факторов, характеризующих РА и РТДС

| Факторы | Нестандартизованные коэффициенты | | Стандартизованные коэффициенты |
|--|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | B | Стандартная ошибка | β |
| Константа | -0,072 | 0,159 | — |
| Ответ на терапию по DAS 28 через 5 лет | 0,366 | 0,119 | 0,357 |
| Терапия БПВП | -0,184 | 0,116 | -0,187 |
| РТДС отсутствуют через 5 лет | 0,284 | 0,112 | 0,274 |
| НАQ исходно, балл | 0,202 | 0,067 | 0,321 |
| вчСРБ исходно, мг/л | -0,002 | 0,002 | -0,117 |

Характеристики регрессионной модели, представленные в таблице 40, позволяют сделать вывод о статистической значимости ($p < 0,001$) и хорошей прогностической ценности модели ($R=0,692$; $R^2=0,479$; скорректированный $R^2=0,430$).

Таблица 40. Характеристики регрессионной модели

| <i>R</i> | <i>R</i> -квадрат | Скорректированный <i>R</i> -квадрат | Стандартная ошибка оценки | <i>F</i> | Значимость |
|----------|-------------------|--|------------------------------|----------|------------|
| 0,692 | 0,479 | 0,430 | 0,374 | 9,76 | <0,001 |

На основе *b*-коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать минимальное клинически значимое изменение НАQ через 5 лет на основе показателей, характеризующих РА и ПР:

прогноз минимального клинически значимого изменения НАQ через 5 лет =
 $= -0,072 + \text{ответ на терапию по DAS 28 через 5 лет} \times 0,366 - \text{терапия БПВП} \times 0,184 +$
 $+ \text{РТДС отсутствуют через 5 лет} \times 0,284 + \text{НАQ исходно} \times 0,203 - \text{вчСРБ исходно} \times$
 $\times 0,002,$

где ответ на терапию по DAS 28 через 5 лет — наличие хорошего или удовлетворительного ответа по критериям EULAR (0 — нет, 1 — есть); терапия БПВП — в течение 5 лет пациент получает только БПВП (0 — нет, 1 — да); РТДС отсутствуют через 5 лет: 0 — РТДС нет, 1 — РТДС есть; НАQ исходно в баллах; вчСРБ исходно — концентрация СРБ в крови в мг/л.

Например, если у пациента с исходным баллом по НАQ=2, уровнем вчСРБ=32 мг/л, который получал терапию БПВП в сочетании с ГИБП и ПФТ, а через 5 лет у него был зарегистрирован хороший ответ на терапию по критериям EULAR и не было выявлено РТДС, то прогноз выявления у него минимального клинически значимого изменения НАQ будет равен:

$$-0,072 + 0,366 \times 1 - 0,184 \times 0 + 0,284 \times 1 + 0,203 \times 2 - 0,002 \times 32 = 0,918.$$

Чтобы сделать возможным расчет вероятности минимального клинически значимого изменения индекса НАQ через 5 лет в зависимости от характеристик РА и РТДС, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в две группы: $\leq 0,54$ и $> 0,54$. Значение коэффициента прогноза $\leq 0,54$ соответствует вероятности минимального клинически значимого изменения НАQ, равной 5,9%, и $> 0,54$ — 82,6%, различия статистически значимы — *p* (хи-квадрат Пирсона) $< 0,001$; чувствительность — 90,5%, специфичность — 88,9% (таблица 41).

Таблица 41. Преобразование величины прогноза в вероятность минимального клинически значимого изменения НАQ

| Величина прогноза минимального клинически значимого изменения НАQ через 5 лет, $n=57$ | Минимальное клинически значимое изменение НАQ, n | | Доля больных, достигших минимального клинически значимого изменения НАQ, % |
|---|--|------|--|
| | нет | есть | |
| $\leq 0,54$ | 32 | 2 | 5,9 |
| $> 0,54$ | 4 | 19 | 82,6 |

Полученное по формуле значение коэффициента прогноза (0,918) соответствует 82,6% вероятности минимального клинически значимого изменения НАQ (таблица 41).

Для оценки точности прогностической модели построен график ROC-кривой и рассчитана площадь под кривой (AUC) (рисунок 18). Для данной модели $AUC=0,929$ ($p<0,001$), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (таблица 42).

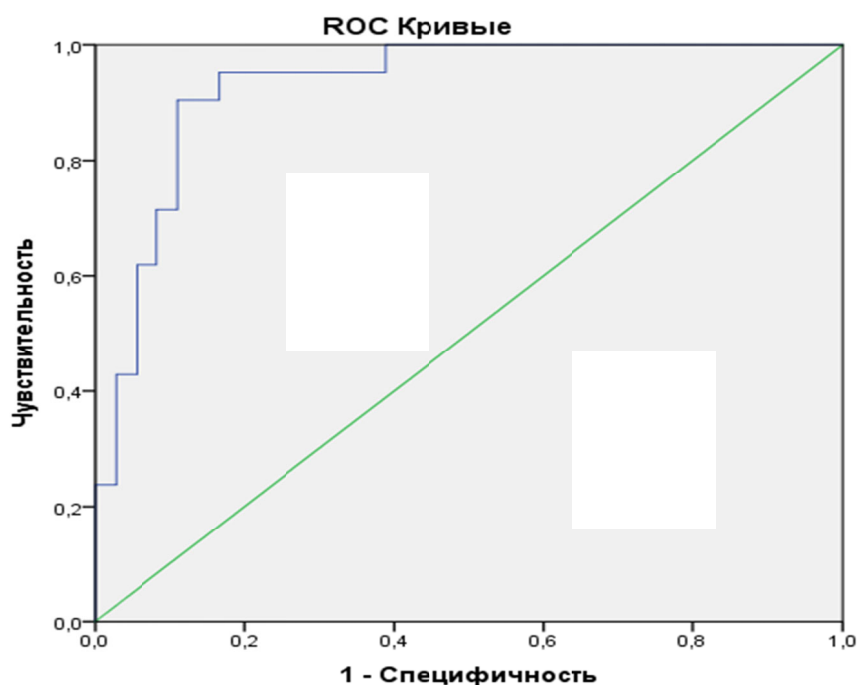


Рисунок 18. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза минимального клинически значимого изменения НАQ через 5 лет у больных РА (площадь под кривой — 0,929)

Таблица 42. Характеристики ROC-кривой

| Площадь под кривой | | | | |
|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| Область | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ | |
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| 0,929 | 0,034 | <0,001 | 0,862 | 0,995 |

Таким образом, минимальное клинически значимое изменение НАQ, т. е. улучшение функционального состояния больного через 5 лет наблюдения, наиболее вероятно у пациентов РА с изначально более высоким уровнем СРБ и выраженной функциональной недостаточностью по НАQ, достигших положительного ответа на терапию по критериям EULAR и получавших не только адекватную терапию РА БПВП в сочетании с ГИБП, но и адекватную ПФТ РТДС с полным регрессом симптомов тревожных и депрессивных расстройств.

3.7. Прогнозирование эффективности терапии ревматоидного артрита

С целью выявления факторов, влияющих на эффективность терапии РА, мы проанализировали исходные характеристики больных РА в зависимости от ответа на терапию по критериям EULAR (таблица 43). Пациенты, ответившие на терапию хорошо и удовлетворительно, значимо не различались между собой ни по одному из параметров. Те, кто не ответил на терапию, были значимо старше, имели меньшую активность РА (более низкие значения DAS 28, ЧБС, ЧПС, СОЭ и ВАШ ООСЗ), менее выраженную боль по шкале VPI_{max} , больший уровень РФ и более низкий ИМТ при включении в исследование. По сравнению с теми, кто имел удовлетворительный ответ на терапию, у не ответивших наблюдались значимо меньшие показатели ЧБС, ЧПС и СОЭ, а по сравнению со всеми ответившими на терапию — бóльшие длительность РА и частота встречаемости СД, ИБС и ИМ в анамнезе.

Таблица 43. Общая характеристика больных РА при включении в исследование в зависимости от ответа на терапию по критериям EULAR через 5 лет

| Показатели | Ответ на терапию | | | | p |
|--|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------|---|
| | хороший, n=22 | удовлетво- рительный, n=37 | все ответившие на терапию, n=59 | отсутствует, n=24 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Возраст, лет | 39,5±10,2 | 46,6±12,6 | 44,2±12,2 | 52,5±5,6 | $p_{1-4}<0,01$; $p_{2-4}=0,034$; $p_{3-4}<0,01$ |
| Пол, n (%) | | | | | н/д |
| - мужчины | 0 (0) | 4 (10,8) | 4 (6,8) | 5 (20,8) | |
| - женщины | 22 (100) | 33 (89,2) | 55 (93,2) | 19 (79,2) | |
| Длительность РА, мес. | 87,0 [19,5; 114] | 96,0 [48,0; 228] | 87,0 [42,0; 216] | 180,0 [48,0; 288] | $p_{3-4}=0,031$ |
| ЧПС | 7,38±5,0 | 11,1±6,8 | 9,83±6,45 | 5,35±4,65 | $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,01$ |
| ЧБС | 12,0±6,8 | 15,3±6,8 | 14,2±6,9 | 10,2±6,7 | $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}=0,019$ |
| ВРІ max, балл | 5,8±2,22 | 6,3±2,08 | 6,13±2,12 | 3,85±2,76 | $p_{1-4}=0,037$; $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,01$ |
| Индекс DAS 28, балл | 5,12±1,16 | 6,01±1,57 | 5,71±1,49 | 4,26±1,14 | $p_{1-4}=0,023$; $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,01$ |
| Индекс HAQ, балл | 1,46±0,75 | 1,55±0,78 | 1,52±0,76 | 1,25±0,72 | н/д |
| ВАШ ООСЗ пациент, мм | 56,2±18,5 | 59,7±22,0 | 58,5±20,7 | 42,8±20,6 | $p_{1-4}=0,039$; $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,01$ |
| Индекс EQ-5D | 0,56 [-0,08; 0,68] | 0,52 [-0,07; 0,59] | 0,52 [-0,07; 0,66] | 0,52 [0,41; 0,66] | н/д |
| Выраженность усталости по FSS, балл | 5,4 [3,6; 6,0] | 5,4 [5,0; 6,4] | 5,4 [4,3; 6,2] | 5,1 [4,0; 6,0] | н/д |
| Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%) | 12 (54,5) | 16 (43,2) | 28 (47,5) | 16 (66,7) | н/д |
| Серопозитивность по АЦЦП, n (%) | 13 (59,1) | 25 (67,6) | 38 (64,4) | 17 (70,8) | н/д |
| Серопозитивность по РФ, n (%) | 12 (54,5) | 26 (70,3) | 38 (64,4) | 18 (75) | н/д |
| Уровень РФ, МЕ/мл | 25 [9,5; 59] | 47,9 [9,5; 454,3] | 33,1 [9,5; 287,6] | 46,1 [9,5; 140,3] | $p_{1-4}=0,049$; $p_{3-4}=0,04$ |

| Показатели | Ответ на терапию | | | | <i>p</i> |
|--|--------------------------|--|--|------------------------------|--------------------------------------|
| | хороший, <i>n</i> =22 | удовлетво- рительный, <i>n</i> =37 | все ответившие на терапию, <i>n</i> =59 | отсутствует, <i>n</i> =24 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| вЧСРБ, мг/л | 9,8 [6,54; 39,9] | 20,4 [9,81; 43,5] | 19,4 [9,0; 42,0] | 8,9 [4,6; 22,7] | н/д |
| СОЭ по Вестергрену, мм/ч | 28,0 [13,0; 32,0] | 30,0 [17,0; 46,0] | 30,0 [15,0; 40,0] | 17,0 [10,0; 30,0] | $p_{2-4}<0,01$; $p_{3-4}=0,025$ |
| ИБС, <i>n</i> (%) | 3 (13,6) | 5 (13,5) | 8 (13,6) | 8 (33,3) | $p_{3-4}=0,042$ |
| ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%) | 0 | 0 | 0 | 3 (12,5) | $p_{3-4}=0,028$ |
| ИМТ | 21,8 [19,9; 24,2] | 24,2 [22,9; 27,9] | 23,7 [21,2; 27,2] | 25,7 [24,1; 30,4] | $p_{1-4}=0,034$; $p_{3-4}=0,025$ |
| СД, <i>n</i> (%) | 0 | 0 | 0 | 3 (12,5) | $p_{3-4}=0,028$ |
| Шизотипическое расстройство, <i>n</i> (%) | 3 (13,6) | 4 (10,8) | 7 (11,9) | 5 (20,8) | н/д |

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или количество (доля в процентах) или Me [25; 75%-е квартили]; $p_{1-4}<0,01$ и т.п. — достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом хи-квадрат.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз эффективности терапии по критериям EULAR через 5 лет был использован метод линейной регрессии. В качестве первого шага рассчитывали коэффициенты корреляции положительного эффекта терапии РА (хорошего и умеренного ответа по критериям EULAR) с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (таблица 44).

Таблица 44. Коэффициенты корреляции положительного (хорошего и умеренного по критериям EULAR) ответа на терапию РА с различными показателями, характеризующими РА и РТДС при включении в исследование (одномерный корреляционный анализ)

| Показатели | Коэффициент корреляции Пирсона (<i>r</i>) | <i>p</i> |
|---------------|--|----------|
| Терапия БПВП | -0,488 | <0,001 |
| DAS 28, балл | 0,456 | <0,001 |
| BPI max, балл | 0,423 | 0,010 |

| Показатели | Коэффициент корреляции Пирсона (r) | p |
|---------------------------------------|--|-------|
| Возраст, годы | -0,360 | 0,002 |
| Δ НАМ-А через год, балл | -0,328 | 0,006 |
| ИМ в анамнезе | -0,282 | 0,020 |
| ИМТ, балл | -0,273 | 0,024 |
| Δ MADRS через год, балл | -0,261 | 0,034 |
| ИБС | -0,259 | 0,027 |
| Длительность РА, мес. | -0,255 | 0,031 |
| Терапия БПВП, ГИВП с ПФТ | 0,242 | 0,039 |
| Терапия БПВП и ПФТ | 0,237 | 0,044 |
| СД | -0,226 | >0,05 |
| Женский пол | 0,197 | >0,05 |
| Рентгенологическая стадия | -0,181 | >0,05 |
| Внесуставные проявления РА в анамнезе | -0,178 | >0,05 |
| Шизотипическое расстройство | -0,152 | >0,05 |
| РФ (МЕ/мл) | -0,141 | >0,05 |
| Терапия БПВП с ГИВП | 0,135 | >0,05 |
| Положительный опыт применения ГК | -0,115 | >0,05 |
| Предыдущий опыт применения ГИВП | -0,110 | >0,05 |

В результате корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, отрицательно связанным с положительным ответом на терапию у больных РА, является принадлежность к терапевтической группе 1, т. е. лечение только БПВП, в связи с чем именно фактор терапии БПВП был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору терапии БПВП был добавлен следующий по силе фактор — DAS 28, и т. д.

Из анализа исключались переменные, которые могли бы заведомо создать условия для возникновения мультиколлинеарности (нежелательного взаимодействия факторов друг с другом). При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации.

Если полученная величина не возростала по сравнению с рассчитанной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены статистически незначимые факторы, что повысило качество прогноза [7].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой более высокие показатели активности РА и выраженности боли, молодой возраст, меньшие уровень РФ, длительность РА и значения ИМТ, отсутствие внесуставных проявлений РА и ИМ в анамнезе, отсутствие шизотипического расстройства, СД и опыта приема ГК, а также комбинированная терапия БПВП с ГИБП и ПФТ, ассоциируются с более высокой вероятностью положительного ответа на терапию (таблица 45).

Таблица 45. Прогностическая регрессионная модель достижения ответа на терапию по критериям EULAR через 5 лет

| Факторы | Нестандартизованные коэффициенты | | Стандартизованные коэффициенты |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | B | Стандартная ошибка | β |
| Константа | 0,727 | 0,270 | – |
| DAS 28, балл | 0,070 | 0,025 | 0,258 |
| ВРІ max, балл | 0,060 | 0,019 | 0,300 |
| Возраст, годы | –0,004 | 0,004 | –0,102 |
| ИМ в анамнезе | –0,304 | 0,172 | –0,153 |
| ИМТ | –0,013 | 0,006 | –0,200 |
| Длительность РА | –0,001 | 0,000 | –0,181 |
| Терапия БПВП, ГИБП с ПФТ | 0,390 | 0,171 | 0,210 |
| Терапия БПВП с ПФТ | 0,343 | 0,116 | 0,267 |
| СД | –0,089 | 0,035 | –0,230 |
| Внесуставные проявления РА в анамнезе | –0,102 | 0,084 | –0,106 |
| Шизотипическое расстройство | –0,206 | 0,135 | –0,132 |
| РФ (МЕ/мл) | $-9,12 \times 10^{-5}$ | 0,000 | –0,176 |
| Терапия БПВП с ГИБП | 0,258 | 0,100 | 0,235 |
| Положительный опыт применения ГК | –0,240 | 0,092 | –0,230 |

Характеристики регрессионной модели, представленные в таблице 46, позволяют сделать вывод о статистической значимости ($p < 0,0001$) и хорошей прогностической ценности модели ($R^2 = 0,710$; скорректированный $R^2 = 0,618$).

Таблица 46. Характеристики регрессионной модели

| R | R -квадрат | Скорректированный R -квадрат | Стандартная ошибка оценки | F | Значимость |
|-------|--------------|--------------------------------|---------------------------|-------|------------|
| 0,843 | 0,710 | 0,618 | 0,2981 | 7,698 | <0,0001 |

На основе b -коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать достижение ответа на терапию РА:

прогноз ответа на терапию = $0,727 + 0,07 \times \text{DAS } 28 + 0,06 \times \text{ВРI}_{\text{max}} - 0,004 \times$
 $\times \text{возраст} - 0,304 \times \text{ИМ в анамнезе} - 0,013 \times \text{ИМТ} - 0,001 \times \text{длительность РА} +$
 $+ 0,390 \times \text{терапия БПВП, ГИБП с ПФТ} + 0,343 \times \text{терапия БПВП с ПФТ} - 0,089 \times$
 $\times \text{СД} - 0,102 \times \text{внесуставные проявления РА в анамнезе} - 0,206 \times \text{шизотипическое}$
 $\text{расстройство} - 9,12 \times 10^{-5} \times \text{РФ} + 0,258 \times \text{терапия БПВП с ГИБП} - 0,240 \times$
 $\times \text{положительный опыт применения ГК},$

где DAS 28 в баллах исходно; ВРI_{max} — выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале ВРI исходно; возраст в годах на момент включения; ИМ в анамнезе — наличие перенесенного ИМ (1 — есть, 0 — нет); ИМТ — значение индекса исходно в кг/м^2 ; длительность РА — в месяцах на момент включения; терапия БПВП, ГИБП с ПФТ: 1 — есть, 0 — нет; терапия БПВП с ПФТ: 1 — есть, 0 — нет; СД — наличие СД на момент включения: 1 — есть, 0 — нет; внесуставные проявления РА в анамнезе: 1 — есть, 0 — нет; шизотипическое расстройство — наличие шизотипического расстройства на момент включения: 1 — есть, 0 — нет; РФ — уровень РФ в МЕ/мл исходно; терапия БПВП с ГИБП — 1 — есть, 0 — нет; положительный опыт применения ГК — когда-либо принимал или принимает ГК внутрь: 1 — есть, 0 — нет.

Например, если пациент 63 лет с длительностью РА 54 мес., на момент включения в исследование имел высокую активность заболевания (DAS 28=5,9),

выраженную боль в суставах ($VPI_{max}=8$), умеренный уровень РФ (100 МЕ/мл), не имел внесуставных проявлений и ИМ в анамнезе, сопутствующего СД, имел нормальную массу тела (ИМТ=20,0), у него была выявлена хроническая депрессия (дистимия) и не было шизотипического расстройства, он никогда не принимал ГК внутрь и ему были назначены, помимо принимаемых БПВП, антидепрессанты, то прогноз ответа на терапию у него будет равен:

$$0,727 + 0,07 \times 5,9 + 0,06 \times 8 - 0,004 \times 63 - 0,304 \times 0 - 0,013 \times 20,0 - 0,001 \times 54 + 0,390 \times 0 + 0,343 \times 1 - 0,089 \times 0 - 0,102 \times 0 - 0,206 \times 0 - 9,12 \times 10^{-5} \times 100 + 0,258 \times 0 - 0,240 \times 0 = 1,64.$$

Чтобы сделать возможным расчет вероятности достижения положительного ответа на терапию РА, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в три группы: $\leq 0,45$; $0,45001-0,75$; $> 0,75$. Значение коэффициента прогноза $\leq 0,45$ соответствует вероятности ответа на терапию, равной 0%; от $0,45001$ до $0,75$ — 61,5%; $> 0,75$ — 100%, различия статистически значимы — p (хи-квадрат Пирсона) $< 0,001$ (таблица 47).

Таблица 47. Преобразование величины прогноза в вероятность ответа на терапию РА

| Величина прогноза ответа на терапию, $n=56$ | Ответ на терапию, n | | Доля больных, ответивших на терапию, % |
|---|-----------------------|------|--|
| | нет | есть | |
| $\leq 0,45$ | 14 | 0 | 0,0 |
| $0,45001-0,75$ | 5 | 9 | 64,3 |
| $> 0,75$ | 0 | 22 | 100,0 |

Полученное по формуле значение коэффициента прогноза (1,64) соответствует 100% вероятности положительного ответа (хорошего или умеренного) на назначенную терапию (таблица 47).

Для иллюстрации прогностической силы факторов, вошедших в многофакторную модель прогнозирования эффективности терапии РА, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов, и рассчитана площадь под кривой (AUC) (рисунок 19). Для

данной модели $AUC=0,995$ ($p<0,0001$), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (таблица 48).

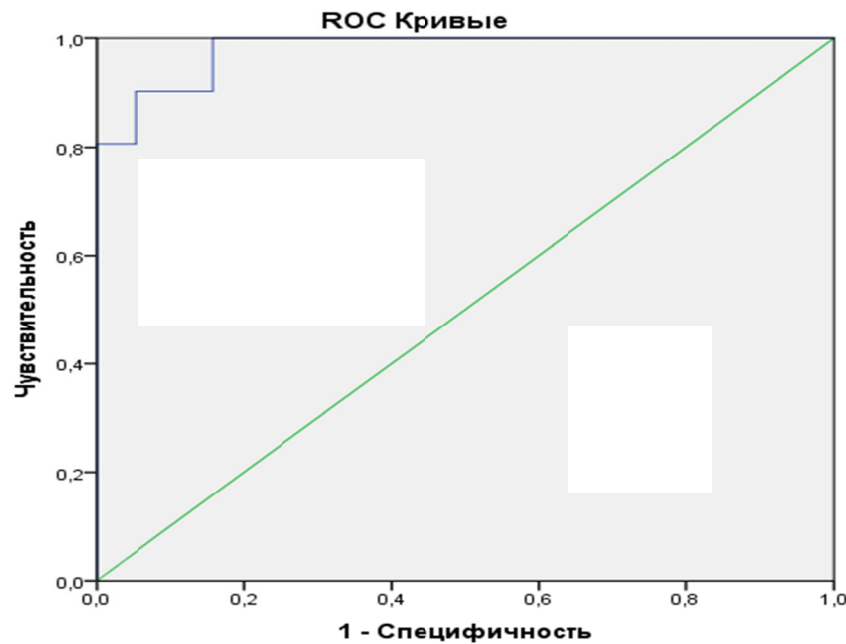


Рисунок 19. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза положительного ответа на терапию по критериям EULAR при РА (площадь под кривой — 0,995)

Таблица 48. Характеристики ROC-кривой

| Площадь под кривой | | | | |
|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| Область | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ | |
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| 0,995 | 0,006 | <0,001 | 0,983 | 1,000 |

Таким образом, в результате многофакторного анализа было показано, что положительно влияют на эффективность проводимой терапии молодой возраст, а также факторы, как связанные с РА (более высокие показатели активности РА и выраженности боли, меньшие уровень РФ и длительность РА, отсутствие внесуставных проявлений РА в анамнезе и опыта приема ГК, назначение комбинированной терапии БПВП и ГИБП), так и с коморбидной патологией (низкий ИМТ, отсутствие СД, ИМ в анамнезе и шизотипического расстройства, а также ПФТ РТДС). Именно отсутствие шизотипического расстройства и адекватная ПФТ РТДС

являются факторами, способными существенно улучшить приверженность пациентов с РА лечению и значимо положительно повлиять на его исход.

3.8. Прогнозирование достижения ремиссии больными ревматоидным артритом

Для оценки сочетанного влияния различных факторов, связанных с РА и ПР, на прогноз достижения ремиссии РА по DAS 28 через 5 лет с помощью метода линейной регрессии в качестве первого шага мы рассчитали коэффициенты корреляции достигнутой ремиссии по DAS 28 с различными показателями, характеризующими РА и ПР (таблица 49).

Таблица 49. Коэффициенты корреляции ремиссии по DAS 28 через 5 лет с различными показателями, характеризующими РА и ПР (одномерный корреляционный анализ)

| Показатель | Коэффициент корреляции Пирсона (r) | p |
|--|--|--------|
| DAS 28 исходно, балл | -0,416 | <0,001 |
| ВРImax через 5 лет, балл | -0,399 | 0,002 |
| Максимальная деструкция суставов через 5 лет | -0,386 | 0,001 |
| PSS-10 через 5 лет, балл | -0,371 | 0,098 |
| РТДС отсутствуют через 5 лет | 0,347 | 0,006 |
| ИБС через 5 лет | -0,313 | 0,011 |
| Терапия БПВП с ПФТ | 0,307 | 0,008 |
| HAQ исходно, балл | -0,27 | 0,021 |
| PSS-10 исходно, балл | -0,25 | 0,175 |
| Терапия БПВП | -0,236 | 0,043 |
| Женский пол | 0,077 | 0,514 |
| Длительность приема ГК, мес | -0,037 | 0,778 |

В результате корреляционного анализа установлено, что значимая отрицательная корреляционная связь обнаруживалась между ремиссией по DAS 28 через 5 лет и исходными баллами по DAS 28 и HAQ, выраженностью

максимальной боли по шкале VRI_{max}, максимальной суставной деструкцией и ИБС через 5 лет, принадлежностью к группе 1 (терапия БПВП), а положительная — с отсутствием РТДС через 5 лет, принадлежностью к группе 2 (терапия БПВП с ПФТ) и женским полом. Наиболее сильным фактором, связанным с достижением ремиссии РА по DAS 28 через 5 лет наблюдения, является DAS 28 исходно, в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору DAS 28 исходно был добавлен следующий по силе фактор — VRI_{max} через 5 лет, и т. д.

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой исходно более низкий балл по DAS 28, отсутствие максимальной суставной деструкции, РТДС и ИБС через 5 лет, терапия БПВП в сочетании с ГИБП и/или ПФТ, женский пол и меньшая длительность приема ГК (положительный коэффициент данного показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) ассоциируются с большей вероятностью достижения ремиссии РА по DAS 28 через 5 лет (таблица 50).

Таблица 50. Прогностическая регрессионная модель достижения ремиссии по DAS 28 через 5 лет в зависимости от показателей, характеризующих РА и ПР

| Факторы | Нестандартизованные коэффициенты | | Стандартизованные коэффициенты |
|--|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | B | Стандартная ошибка | β |
| Константа | 0,736 | 0,238 | – |
| DAS 28 исходно, балл | –0,096 | 0,026 | –0,413 |
| Максимальная деструкция суставов через 5 лет | –0,243 | 0,15 | –0,186 |
| РТДС отсутствуют через 5 лет | 0,262 | 0,105 | 0,302 |
| ИБС через 5 лет | –0,316 | 0,108 | –0,333 |
| Терапия БПВП | –0,127 | 0,098 | –0,154 |
| Женский пол | 0,211 | 0,136 | 0,174 |
| Длительность приема ГК, мес. | 0,001 | 0,001 | 0,161 |

Характеристики регрессионной модели, представленные в таблице 51, позволяют сделать вывод о статистической значимости ($p < 0,001$) и умеренной прогностической ценности модели ($R=0,778$; $R^2=0,605$; скорректированный $R^2=0,529$).

Таблица 51. Характеристики регрессионной модели

| R | R -квадрат | Скорректированный R -квадрат | Стандартная ошибка оценки | F | Значимость |
|------|--------------|--------------------------------|---------------------------|-------|------------|
| 0,71 | 0,504 | 0,427 | 0,314 | 6,544 | <0,001 |

На основе b -коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать достижение ремиссии РА по DAS 28 через 5 лет:

прогноз достижения ремиссии РА по DAS 28 = $0,736 - \text{DAS 28 исходно} \times 0,096 - \text{максимальная деструкция суставов через 5 лет} \times 0,243 + \text{РТДС отсутствуют через 5 лет} \times 0,262 - \text{ИБС через 5 лет} \times 0,316 - \text{терапия БПВП} \times 0,127 + \text{женский пол} \times 0,211 + \text{длительность приема ГК} \times 0,001$,

где DAS 28 исходно — значение индекса DAS 28 при включении в исследование в баллах; максимальная деструкция суставов через 5 лет — наличие III/IV рентгенологической стадии РА и/или асептический некроз костей (0 — нет, 1 — есть); РТДС отсутствуют через 5 лет: 0 — РТДС есть, 1 — РТДС нет; ИБС через 5 лет — наличие ИБС (0 — нет, 1 — есть); терапия БПВП — пациент получает только БПВП: 0 — нет, 1 — есть; женский пол — пол пациента (0 — мужской, 1 — женский); длительность приема ГК — суммарная длительность приема ГК в месяцах.

Например, у мужчины с исходно умеренной активностью РА (DAS 28=3,6), у которого на момент обследования через 5 лет не было диагностировано максимальной суставной деструкции (II рентгенологическая стадия РА) и ИБС, длительность приема ГК составила 14 мес., не было выявлено РТДС, и который

получал все эти годы терапию БПВП в сочетании с ГИБП и ПФТ, коэффициент прогноза ремиссии по DAS 28 будет равен:

$$0,736 - 0,096 \times 3,6 - 0,243 \times 0 + 0,262 \times 1 - 0,316 \times 0 - 0,127 \times 0 + 0,211 \times 0 + 0,001 \times 14 = 0,666.$$

Чтобы сделать возможным расчет вероятности достижения ремиссии по DAS 28 через 5 лет в зависимости от факторов, характеризующих РА и ПР, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в две группы: $\leq 0,52$ и $> 0,52$. Значение коэффициента прогноза $\leq 0,52$ соответствует вероятности достижения ремиссии по DAS 28, равной 5,1%, и $> 0,52$ — 90%, различия статистически значимы — p (хи-квадрат Пирсона) $< 0,001$; чувствительность — 97,4%, специфичность — 81,8% (таблица 52).

Таблица 52. Преобразование величины прогноза в вероятность достижения ремиссии РА через 5 лет

| Величина прогноза ремиссии по DAS 28 через 5 лет, $n=49$ | Ремиссии по DAS 28 нет | Ремиссия по DAS 28 есть | Доля больных, достигших ремиссии, % |
|--|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | Абсолютное количество больных, n | | |
| $\leq 0,52$ | 37 | 2 | 5,1 |
| $> 0,52$ | 1 | 9 | 90 |

Полученное по формуле значение коэффициента прогноза (0,666) соответствует 90% вероятности достижения ремиссии по DAS 28 (таблица 52).

Для иллюстрации прогностической силы факторов, связанных с РА и ПР, вошедших в многофакторную модель прогнозирования достижения ремиссии по DAS 28, построен график ROC-кривой, отражающей соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов, и рассчитана площадь под кривой (AUC) (рисунок 20). Для данной модели $AUC=0,931$ ($p<0,0001$), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (таблица 53).

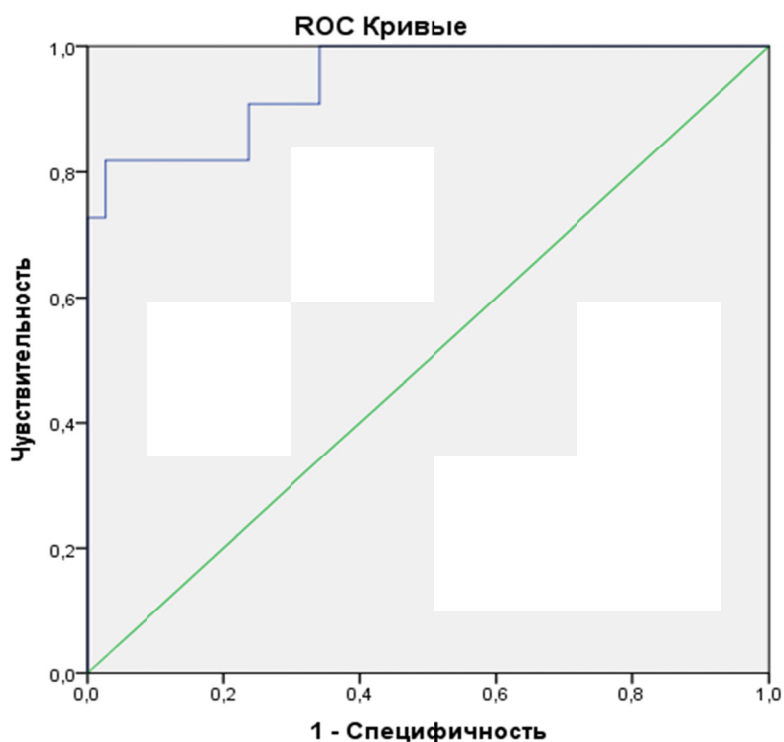


Рисунок 20. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза достижения ремиссии по DAS 28 через 5 лет (площадь под кривой — 0,945)

Таблица 53. Характеристики ROC-кривой

| Площадь под кривой | | | | |
|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| Область | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% ДИ | |
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| 0,945 | 0,038 | <0,001 | 0,871 | 1 |

Таким образом, проведенный многофакторный анализ позволил выделить факторы, связанные с возможностью достигнуть ремиссии РА через 5 лет наблюдения, а именно — исходно низкая воспалительная активность РА (по DAS 28), минимальные суставная деструкция и длительность терапии ГК, женский пол, отсутствие ИБС, терапия РА БПВП в сочетании с ГИБП и своевременной диагностикой и адекватным по эффективности и длительности лечением РТДС с полным регрессом симптоматики к 5-му году наблюдения.

3.9. Алгоритм ведения больных ревматоидным артритом с учетом вероятных психических расстройств

На рисунке 21 схематично представлен алгоритм диагностики и лечения коморбидных ПР у больных РА. Первым этапом предлагается потоковый скрининг больных РА на наличие ПР. Задача скрининга — выявление у больных РА признаков ПР при первичном и повторных обращениях пациента к врачу-ревматологу. В качестве основного средства определения вероятности наличия ПР предлагается использование скрининговых опросников HADS и WBI-5, которые зарекомендовали себя как надежные и простые инструменты [283, 378]. Также представляется целесообразным внедрение в практику рекомендаций Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) [91], согласно которым ревматолог в ходе каждого рутинного интервью задает пациенту два дополнительных вопроса, касающихся его психического состояния в течение последнего месяца. Вопросы сформулированы следующим образом:

Часто ли Вас беспокоило в течение последнего месяца:

- 1) плохое настроение, подавленность или безнадежность? (нет / да);
- 2) снижение интереса или удовольствия от деятельности? (нет / да).

Если балл по HADS и/или WBI-5 превосходит пороговые значения и/или при положительном ответе на один из вышеприведенных вопросов рекомендуется направить больного к профильному специалисту — психиатру или психотерапевту. При этом объясняют пациенту значимость лечения ПР для успешной терапии РА. Если же результат скрининга отрицателен, целесообразно продолжить динамическое скрининговое обследование при последующих визитах к ревматологу — вероятно развитие новых случаев или обострение хронических вариантов ПР. Также целесообразно не прекращать скрининговое обследование при отказе пациента от психолого-психиатрической помощи — пациент может

изменить свое решение с течением времени, в частности при усугублении симптомов ПР.

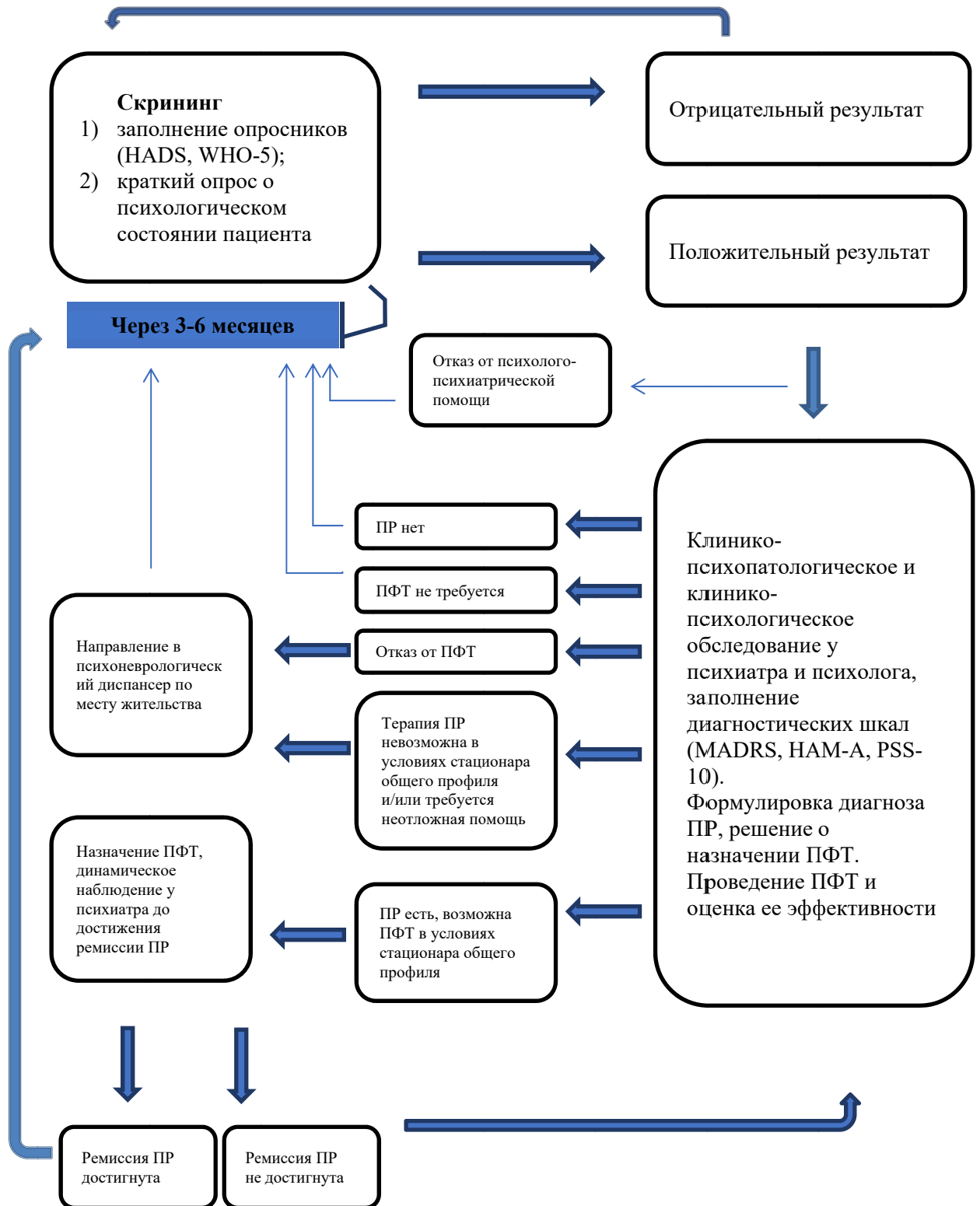


Рисунок 21. Алгоритм диагностики и лечения коморбидных ПР у больных РА

Вторым этапом предлагается психиатрическая помощь, оказываемая профильным специалистом — психиатром или психотерапевтом, знакомым с особенностями диагностики и лечения коморбидных ПР у больных ревматологического профиля. Первая задача на данном этапе — клиничко-психопатологическое и клиничко-психологическое обследование пациента с вероятным ПР в ходе полуструктурированного интервью, оценка тяжести РТДС с помощью диагностических шкал (MADRS, HAM-A, PSS-10), при необходимости — выполнение клиничским психологом патопсихологических и проективных методов обследования. Если ПР у пациента не выявлено, целесообразно продолжить скрининговое обследование пациента при последующих визитах к ревматологу для оценки динамики по шкалам HADS и WBI-5. Если ПР выявлено, второй задачей становится формулировка диагноза ПР и принятие решения о назначении ПФТ.

При легких формах РТДС, таких как расстройство адаптации, ПФТ может не требоваться. В таких случаях помощь ограничивается проведением курса психотерапии. Однако целесообразна оценка психического состояния пациента по динамике HADS и WBI-5 при последующих визитах к ревматологу. Если назначение ПФТ показано, но терапия невозможна в условиях стационара общего профиля и/или требуется срочная психиатрическая помощь (например, когда пациент высказывается о явных суицидальных намерениях и при других психотических состояниях), больной может быть направлен в психиатрический диспансер по месту жительства. При отказе от ПФТ больному также может быть рекомендовано обращение за психиатрической помощью в психоневрологический диспансер по месту жительства.

В том случае, когда терапия РТДС показана, ее проведение возможно в условиях стационара общего профиля и пациент дал добровольное согласие на ПФТ, третьей задачей становится назначение пациенту лечения одним психофармакологическим препаратом или комбинацией препаратов и оценка его эффективности. В процессе лечения пациент в течение необходимого времени

наблюдается у профильного специалиста, который оценивает состояние пациента в динамике, в том числе по шкалам MADRS, HAM-A и PSS-10, при необходимости корректирует дозу, заменяет или отменяет препарат. Психофармакологические препараты назначают с учетом особенностей соматического состояния пациента, возможных негативных эффектов и лекарственных взаимодействий. Целью ПФТ предлагается считать достижение клинической ремиссии РТДС.

Если ремиссии РТДС в течение необходимого времени достичь не удастся, профильный специалист оценивает эффективность терапии как неудовлетворительную и рекомендует пациенту обратиться в профильное учреждение по месту жительства для получения психиатрической помощи в необходимом объеме. В случае, когда ремиссия РТДС достигнута, эффективность терапии оценивается как удовлетворительная. При этом достижение ремиссии РТДС не должно рассматриваться как повод для прекращения дальнейшего участия пациента в скрининговом обследовании, поскольку с течением времени возможно обострение симптомов ПР.

Внедрение в практику представленного алгоритма потокового скрининга, диагностики и лечения ПР позволяет добиться сразу нескольких целей. Во-первых, становится возможным получение большого объема данных по распространенности, структуре и выраженности ПР в когорте больных РА. Во-вторых, квалифицированная психолого-психиатрическая помощь позволит вовремя выявить больных с высоким риском развития психотических расстройств и самоповреждающего поведения и направить их в профильные учреждения. В-третьих, как показало проведенное исследование, адекватная ПФТ РТДС в долгосрочной перспективе (5 лет) ассоциируется с более высокими показателями эффективности терапии, включая частоту достижения ремиссии, улучшение функционального состояния по HAQ, а также снижение выраженности боли, в то время как наличие РТДС через 5 лет наблюдения ассоциировалось с выраженной усталостью и прогрессией суставной деструкции.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Психические расстройства, прежде всего РТДС и КН, являются серьезной коморбидной проблемой больных РА ввиду высокой частоты и негативного влияния на течение и прогноз заболевания [238, 18]. Влияние эффективного лечения РТДС на терапевтическую динамику РА до настоящего времени практически не было изучено. Данная работа представляет собой междисциплинарное пятилетнее ретроспективно-проспективное когортное открытое параллельное одноцентровое контролируемое исследование эффективности различных схем фармакотерапии больных РА с РТДС. На выборке из 128 больных была продемонстрирована терапевтическая динамика депрессивных и тревожных расстройств, КН, а также показателей активности РА, боли, усталости, функционального состояния и качества жизни, проведена оценка влияния динамики ПР на эффективность терапии РА.

Полученные нами данные полностью согласуются и в чем-то дополняют выводы метаанализа К.М. Fiest и соавт. [116], в котором были суммированы результаты 8 существующих к настоящему времени исследований, оценивающих динамику ПР у больных РА на фоне ПФТ. И наше исследование, и метаанализ К.М. Fiest демонстрируют существенный регресс депрессивных расстройств на фоне ПФТ одновременно с отсутствием уменьшения выраженности симптомов депрессии без ПФТ. Кроме того, на момент окончания нашего исследования в группах 1 и 3, где больные не получали ПФТ, отмечен некоторый рост частоты депрессивных расстройств. В работе К.М. Fiest сообщается о том, что к настоящему времени нет исследований надлежащего качества, оценивающих влияние ПФТ непосредственно на расстройства тревожного спектра, и наши результаты впервые позволили оценить динамику тревожных расстройств (ГТР и расстройства адаптации) на фоне ПФТ. Результаты проведенного исследования показывают, что тревожные расстройства, так же как и депрессивные, хорошо

поддаются лечению антидепрессантами и анксиолитиками и полностью регрессируют к концу первого года лечения.

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

Интерес также представляет тот факт, что в группах 1 и 3, где ПФТ не назначалась, но проводилась активная иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия, в том числе ГИБП, выраженность депрессии по MADRS не изменилась, а частота депрессивных расстройств статистически незначимо увеличилась. Это наблюдение не соответствует данным литературы, в которых продемонстрировано небольшое, но значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии и тревоги у больных, получавших ГИБП (таблица 2). Так, в метаанализ R. Abbott и соавт. вошло 7 [34], а в метаанализ N. Kappelmann и соавт. — 20 работ, в которых изучалось, в частности, влияние иФНО- α на симптомы тревоги и депрессии. Важно, что только в одной из приведенных работ для оценки выраженности симптомов ПР использовался опросник Гамильтона, заполняемый врачом, в сочетании со шкалой депрессии Бека, в остальных — только опросники для самостоятельного заполнения больным (HADS, шкала депрессии Бека, шкала Цунга для самооценки депрессии, шкала депрессии центра эпидемиологических исследований США (CES-D) и индекс общего психологического благополучия. При этом встречаемость симптомов депрессии на момент включения в исследование, исходя из результатов оценки опросников, в

обоих метаанализах варьировалась в значительных пределах (от 16 до 47% в первом исследовании, без указания конкретных цифр во втором исследовании).

Частично расхождение результатов между нашим и вышеупомянутыми исследованиями может объясняться как разной длительностью наблюдения больных (в первой работе длительность наблюдения варьировалась от 12 до 52, во второй — от 4 до 54 нед., а в нашей работе составила 240 нед.), так и применением разных методов диагностики ПР. В большинстве исследований диагностика РТДС проводится с помощью опросников, которые, являясь достаточно субъективным инструментом оценки, как правило, занижают реальную частоту депрессивных и тревожных расстройств [20]. Более объективным методом диагностики является полуструктурированное интервью, которое состоит из тематических блоков и содержит перечень обязательных аспектов, относительно которых должна быть получена информация. Полуструктурированное интервью занимает гораздо больше времени, но позволяет объективно диагностировать РТДС в соответствии с МКБ-10 [22]. Наша работа относится к тем немногим исследованиям, в которых диагностика РТДС проводилась с использованием и скрининговых опросников, и полуструктурированного интервью. По всей вероятности, высокая частота РТДС (96,1%) в нашей работе может быть обусловлена именно способом диагностики ПР, и эта цифра включает в себя все варианты ПР — как большое и малое депрессивное расстройство, так и тревожные расстройства, которые часто не рефлексируются пациентами и не проявляются в виде жалоб на психическое состояние.

Еще одним немаловажным наблюдением является тот факт, что в группах, где пациенты получали ПФТ, улучшилась приверженность терапии РА. В частности, не было самостоятельных, без согласования с врачом, отмен противоревматических препаратов. На динамическое обследование из числа пациентов, которым назначалась ПФТ, явилась большая доля больных, чем из числа отказавшихся от ПФТ. Кроме того, через 5 лет доля регулярно принимавших

БПВП в группе 2, где больные получали БПВП в сочетании с ПФТ, была значимо выше, чем в группе 1, где больные отказались от ПФТ, что может быть связано с низкой комплаентностью последних на фоне длительно сохраняющихся коморбидных РТДС и КН.

Данный феномен, а именно низкая комплаентность больных с депрессией, является в определенной степени универсальным, наблюдается при многих хронических соматических заболеваниях и касается различных методов лечения, в том числе ГИБП [182, 240]. Определенную роль в снижении приверженности больных РА лечению могут играть часто выявляемые у них КН, в частности, нарушения памяти и внимания [215]. Между тем, хотя сама по себе проблема оценки комплаентности больных и влияния на нее ПФТ представляет большой интерес, ввиду своей сложности и многогранности она не может рассматриваться в рамках данной работы [274].

Насколько нам известно, динамика КН у больных РА на фоне ПФТ в литературе ранее освещена не была. При этом данные о влиянии ПФТ РТДС на выраженность КН в литературе весьма противоречивы и варьируются от снижения выраженности КН до отсутствия какого-либо эффекта и даже повышения выраженности КН на фоне приема отдельных антидепрессантов [190, 339, 346]. В то же время G. Raftery и соавт. на фоне 12-недельной терапии пациентов с РА иФНО- α АДА наблюдали значимое улучшение когнитивных функций [305]. В нашем исследовании ни в одной из групп статистически значимых различий в динамике КН получено не было, однако в группах 2 и 4, где проводилась ПФТ, процент больных с КН имеет тенденцию к уменьшению, а в группах без ПФТ — наоборот, со временем несколько возрастает. Эти данные позволяют предположить, что адекватная ПФТ за счет уменьшения выраженности симптомов тревоги и депрессии благоприятно сказывается и на состоянии когнитивных функций, однако с увеличением длительности РТДС и КН возможность их обратного развития на фоне ПФТ снижается, и когнитивные тренировки не позволяют достичь значимых положительных результатов. Такие

результаты указывают на доминирование стабильных, независимых от депрессии КН у больных РА, прежде всего — нарушений логического мышления [241, 17].

Существенный вклад в низкую приверженность больных РА лечению оказывает и шизотипическое расстройство без эпизодов шизофрении как в психическом состоянии, так и в анамнезе. Согласно нашим данным, доля пациентов с шизотипическим расстройством среди больных РА составила 10,2%. Хотя исследований, посвященных изучению частоты шизотипического расстройства при РА, обнаружить не удалось, существуют данные о встречаемости при РА шизофрении, и она составляет порядка 0,2–0,9% [72, 75]. И хотя грань между шизотипическим расстройством и шизофренией весьма тонка и является скорее условной, сравнение частоты этих расстройств представляется некорректным.

Наступление эры ГИБП дало возможность добиваться более высоких показателей эффективности терапии РА и замедлять его прогрессирование. Несмотря на это, около трети пациентов с РА не отвечают на ГИБП [414]. Среди прочих предикторов плохого ответа на лечение РА в последние годы особое внимание уделяется ПР. В систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. показали, что депрессия ассоциируется с усугублением как субъективных (ЧБС, ООСЗ), так и объективных (ЧПС) показателей, входящих в индексы активности РА, снижением приверженности терапии БПВП или ГИБП и ее эффективности [313]. F. Matcham и соавт. сделали те же выводы, а также показали, что депрессия приводит к снижению эффективности ГК у больных РА [238]. Проведенное нами исследование также демонстрирует, что хронические ПР при отсутствии ПФТ способствуют менее значимому снижению индексов воспалительной активности РА, преимущественно за счет субъективных компонентов — ЧБС и ООСЗ по ВАШ пациентом, а также уменьшают эффективность БПВП и ГИБП, оцениваемую по критериям EULAR и динамике индекса SDAI. Негативное влияние ПР на эффективность лечения РА было зафиксировано и в работе Ch. Leblanc-Trudeau и соавт., показавших, что пациенты с РА и персистирующей

депрессией реже достигают ремиссии по SDAI после 12 месяцев терапии БПВП и/или ГИБП, чем больные без депрессии (11,4 и 22,4% соответственно, $p < 0,05$); при этом время достижения ремиссии у пациентов с депрессией увеличивается в среднем с 22,9 до 33,8 мес. [211]. В нашем исследовании после 12 мес. наблюдения пациенты с депрессией ремиссии по SDAI не достигли вовсе, в то время как среди больных, получивших адекватную терапию ПР, ремиссия была достигнута в 6,9% случаев.

Необходимо отметить, что публикаций, в которых динамика ПР и их влияние на исходы РА прослеживались бы более двух лет, крайне мало. Проведенное исследование отличается от большинства работ в частности тем, что длительность его составила пять лет.

Как ни парадоксально, несмотря на большой интерес и значимость проблемы ПР при РА, попыток провести исследование, направленное на изучение влияния их адекватной ПФТ на эффективность стандартной терапии РА, практически не предпринималось, хотя большинство авторов отмечают необходимость проведения таких работ.

В доступных источниках нам удалось найти только две работы, в которых изучалось влияние терапии РТДС на эффективность терапии РА. В исследовании Н. Яльцевой и соавт. через 6 мес. сочетанной терапии РА и РТДС достижение ACR 20 наблюдалось у 66,7% пациентов [33], в нашей работе ответ на терапию по критериям EULAR через год наблюдался у 79% пациентов, получавших БПВП с ПФТ и 77,7% — получавших БПВП, ГИБП с ПФТ. Учитывая тот факт, что ACR 20 и удовлетворительный или хороший ответ на терапию по критериям EULAR хорошо согласуются между собой [94, 373], можно заключить, что результаты нашего исследования в отношении эффективности терапии РА на фоне ПФТ согласуются с таковыми Н. Яльцевой и соавт. [33]. В работе А. Jain и D. Bhaduria эффективность терапии РА оценивалась по шкале CGI, что не позволяет адекватно сравнить результаты [170]. И хотя клиническое улучшение по CGI (по оценке как врача, так и пациента) было намного более выраженным в группе

больных, получавших антидепрессанты (хороший и очень хороший эффект отмечен у 86%, в то время как во второй группе 56% вовсе не ответили на терапию), сделать заключение можно лишь в отношении субъективного улучшения состояния как эквивалента ООСЗ по ВАШ врачом и пациентом, что согласуется с хорошей динамикой ООСЗ по ВАШ в нашем исследовании у пациентов, получавших ПФТ.

В нашем исследовании едва ли не впервые предпринята попытка оценить и сравнить ближайшие (через год) и отдаленные (через 5 лет) результаты стандартной терапии РА у больных с коморбидными ПР, которые получили адекватную терапию ПФТ или отказались от ее назначения.

Через год больные из группы 2 (БПВП с ПФТ) вдвое чаще достигали удовлетворительного ответа и в три раза реже не отвечали на терапию по критериям EULAR, чем пациенты, сравнимые по активности РА и получавшие БПВП без ПФТ. Кроме того, на фоне терапии БПВП и ГИБП пациенты вдвое реже отвечали на терапию, чем больные, получавшие БПВП в комбинации с ПФТ. Хотя терапия БПВП и ГИБП в сочетании с ПФТ, так же как и БПВП с ПФТ, сопровождалась увеличением доли больных, ответивших на терапию, величина различий не достигла уровня статистической значимости. Через 5 лет у пациентов с ПР, получавших только БПВП, вероятность отсутствия ответа на проводимую терапию РА была в 3,6 раза выше по сравнению с больными, которым, помимо БПВП, была назначена ПФТ. Среди больных, получавших БПВП и ГИБП, хороший и удовлетворительный ответ на терапию РА при адекватном лечении ПР наблюдался в 1,3 раза чаще (100 и 76,2% соответственно, $p=0,14$), чем среди отказавшихся от ПФТ, однако различия были статистически незначимы в связи с малым количеством больных в группе БПВП, ГИБП с ПФТ. Терапия БПВП в сочетании с ГИБП была ожидаемо более эффективна, чем без ГИБП — вероятность ответа на лечение в группе БПВП с ГИБП была в 2,2 раза выше. Необходимо отметить, что улучшение ответа на лечение РА при адекватной терапии РТДС стало возможным преимущественно за счет субъективных

компонентов индексов активности РА — ЧБС и ВАШ ООСЗ, — хотя нельзя не отметить схожую тенденцию и для ЧПС (таблица 11).

Частота ремиссии по DAS 28 после первого года наблюдения у пациентов, получавших и не получавших ПФТ, существенно не различалась, однако через 5 лет в группе БПВП с ПФТ ремиссия наблюдалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП без ПФТ. На фоне сочетанной терапии БПВП с ГИБП ремиссия у больных, получавших ПФТ, встречалась несколько чаще, чем без ПФТ (33,3 и 19,0% соответственно, $OR=1,64$, 95% ДИ=0,28–9,57, $p=0,34$), однако различия были статистически незначимы. Ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 г. достигли только пациенты, получавшие БПВП с ПФТ (6,9% — через год и 13,8% — через 5 лет).

Клинические и демографические предикторы ответа на терапию БПВП и ГИБП изучались в работах многих авторов. Согласно литературным данным, среди предикторов ответа на БПВП наиболее значимыми являются мужской пол, молодой возраст, меньшая длительность РА, более низкие исходные значения индекса DAS 28 и меньшая выраженность функциональной недостаточности [185, 212, 425]. С достижением ремиссии и низкой активности РА на фоне терапии ГИБП в сочетании с БПВП или без них ассоциируются схожие факторы, а именно, молодой возраст, меньшая длительность РА, отсутствие в анамнезе терапии ГИБП. Данные, касающиеся влияния половой принадлежности, серопозитивности по РФ и АЦЦП, а также исходно более высоких показателей активности РА, достаточно противоречивы и варьируют от исследования к исследованию [135, 321, 414].

Наши данные согласуются с результатами большинства работ в том, что касается негативного влияния на эффективность терапии возраста, длительности РА и концентрации РФ [195, 251, 425]. Также как в ряде других исследований, мы подтвердили отрицательное воздействие ИБС и ИМ в анамнезе, СД и высоких значений ИМТ на эффективность терапии РА [38, 297, 414]. S. Asai и соавторы показали, что применение ГК при РА ассоциируется с большей вероятностью

последующей неэффективности ГИБП [45], т. е. с худшим ответом на терапию, как и продемонстрировано в нашем исследовании.

Отмеченная нами связь более высоких значений DAS 28 и выраженности боли с лучшим ответом на последующую терапию согласуется с результатами ряда исследований, в которых изучались предикторы ответа на ГИБП. В частности, в работе M. Soliman и соавт. у пациентов с неэффективностью одного и более ГИБП высокие исходные значения DAS 28 и серопозитивность по РФ ассоциировались с бóльшим снижением активности РА через 6 мес. на фоне терапии ритуксимабом [351]. Согласно результатам исследования S. Kleinert и соавт., у больных, получавших АДА, с лучшим ответом на терапию по критериям EULAR через 12 мес. ассоциируются исходно более высокие показатели DAS 28, молодой возраст, меньшее ЧБС, меньшая выраженность функциональных нарушений, сопутствующая терапия МТ, мужской пол и отсутствие предыдущего опыта применения ГИБП и неселективных НПВП [195].

В дополнение к этому в нашем исследовании больные, не ответившие на терапию, были значимо старше, дольше болели РА и несколько чаще имели сопутствующее шизотипическое расстройство, что могло отрицательно сказаться на приверженности лечению и, как следствие, эффективности терапии РА (таблица 43). Косвенно подтверждает это предположение и тот факт, что больные, не ответившие на терапию РА, существенно реже соглашались на ПФТ при включении в исследование. A. Scheiman-Elazary и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе среди факторов, отрицательно влияющих на приверженность больных РА лечению, выделили старший возраст, неуверенность в пользе лекарств, принадлежность к европеоидной расе, терапию сульфасалазином или ЭТЦ (по сравнению с инфликсимабом и МТ) [331]. Авторы также указывают, что на приверженность могут негативно повлиять бóльшая длительность РА и количество принимаемых лекарств, в том числе и для лечения сопутствующих заболеваний.

Отдельный интерес представляет влияние на эффективность терапии РА шизотипического расстройства, поскольку ранее влияние этого фактора не оценивалось. В то время как о распространенности шизотипического расстройства в популяции больных РА практически ничего не известно, данные ряда исследований демонстрируют низкую (менее 50%) приверженность пациентов с этим диагнозом лечению антипсихотическими препаратами и антидепрессантами [131, 177]. В отсутствие иных данных можно допустить, что представленное наблюдение распространяется и на приверженность противоревматической терапии.

С достижением клинической ремиссии, как и с ответом на терапию РА, в нашем исследовании ассоциировались отсутствие ИБС и минимальная длительность или неприменение ГК, что согласуется с результатами работы S. Asai и соавт. [45], а также работ Н. Canhao и соавт. [66] и M.L. Hetland и соавт. [146] в отношении приема ГК. В ряде исследований среди предикторов ремиссии РА также упоминается отсутствие в анамнезе ИМ и факторов риска ИБС, таких как артериальная гипертензия, ожирение и курение [82, 217, 397, 410]. В работе К. Нугіч и соавт. [162], как и в нашей, с ремиссией ассоциировался женский пол. С достижением ремиссии в нашем исследовании ассоциировалось отсутствие РТДС к 5-му году наблюдения. В исследовании J. Kekow и соавт. также сообщается, что отсутствие тревоги и депрессии к концу 2-го года наблюдения значимо ассоциировалось с достижением ремиссии РА, в то время как исходное наличие этих симптомов обуславливало меньшую вероятность достижения ремиссии [191]. В двух других работах, N. Inanc и соавт. [167] и M. Cook [82] и соавт., также продемонстрировано негативное влияние персистирующей депрессии на вероятность достижения ремиссии РА.

Обращает на себя внимание тот факт, что если с ответом на терапию ассоциировались исходно более высокие значения DAS 28, то с достижением ремиссии — наоборот, более низкие. Данное наблюдение оказалось характерным не только для нашей работы, но и для нескольких других исследований. В

частности, в исследовании L. Kristensen и соавт. с достижением ACR 50 и ACR 70 ассоциировались более высокие значения DAS 28, а с хорошим ответом по критериям EULAR и ремиссией по DAS 28 — более низкие [203]. В свою очередь, в работе I. Vazquez и соавт. с достижением ремиссии по DAS 28 через 2 года ассоциировалось только достигнутое через 6 мес. ACR 50, тогда как с достижением ACR 20 или ответа на терапию по EULAR ассоциации выявлено не было [400]. Связь между ремиссией РА и исходно более низкими значениями DAS 28 была продемонстрирована и в работах других авторов [62, 67, 150, 185, 256, 410].

В нашем исследовании оценивались выраженность боли, усталости и показателей функционального состояния и качества жизни у больных РА исходно и в динамике, в зависимости от ПР и назначения ПФТ, а также с помощью регрессионного анализа были определены факторы, влияющие на эти показатели к 5-му году наблюдения.

Максимальная выраженность боли по шкале VPI через 5 лет наблюдения в нашем исследовании ассоциировалась не только с факторами, характеризующими РА — высокой активностью по DAS 28, уровнем вчСРБ, выраженностью суставной деструкции, степенью функциональных ограничений (HAQ), длительностью РА и меньшей длительностью приема ГК, но также с сохраняющимися депрессивными эпизодами в рамках рекуррентной депрессии и исходным наличием КН. Выраженность боли через 5 лет наблюдения была выше при лечении РА только базисными препаратами, без применения ГИБП и в отсутствие ПФТ сопутствующих РТДС, что говорит о значимой роли терапии ГИБП и своевременного лечения депрессии в уменьшении выраженности хронической боли у больных РА.

Интересным представляется тот факт, что расстройство адаптации — наиболее благоприятный вариант ПР — чаще встречалось у больных с минимальной болью, в то время как у больных со средней и сильной болью чаще встречалась большое депрессивное расстройство, что соответствует данным

литературы [48, 60, 204]. Это наблюдение указывает на важность боли как интегрального фактора, учитывающего как объективную воспалительную активность, так и субъективное влияние факторов, обуславливающих восприятие боли, таких как наличие и выраженность РТДС и вовлечение механизмов центральной сенситизации.

Через 5 лет выраженность боли в группах терапии различалась не так разительно, как исходно. Во второй группе (БПВП с ПФТ) выраженность боли была несколько меньшей, чем в группах 3 и 4, где назначались ГИБП, хотя исходно по этим параметрам группы существенно не различались. Влияние боли на различные аспекты жизни также не осталось без изменений: через 5 лет влияние боли на настроение и способность радоваться жизни в группе 3 (БПВП с ГИБП) было меньшим, чем в группе 2 (БПВП с ПФТ). То есть, несмотря на бóльшую выраженность боли, у получавших ГИБП она оказывала меньшее субъективное влияние на некоторые отдельные аспекты жизни пациентов, чем у получавших БПВП с ПФТ. Можно предположить, что данное наблюдение отчасти отражает улучшение качества жизни, наблюдаемое у больных РА на фоне терапии ГИБП, и в частности улучшение показателей эмоционального состояния и социального функционирования по шкале SF-36 [74, 143, 362]. Кроме того, повлиять на восприятие боли и ее выраженность могло такое состояние как алекситимия — нарушение, чрезвычайно характерное для больных РА, депрессией, хроническим болевым синдромом и другими психическими и соматическими заболеваниями, и поддающееся лечению антидепрессантами [154, 197, 218, 326, 95]. Для алекситимии, помимо трудностей в различении эмоций и телесных ощущений, характерен, в частности, недостаток способности к рефлексии, что естественным образом влияет на выраженность боли и ее восприятие [197, 95, 10, 28]. Иначе говоря, влияние боли на различные аспекты своей жизни пациент с депрессией и алекситимией может не воспринимать ввиду недостатка рефлексии, в то время как пациент, получавший ПФТ, потенциально способен более точно охарактеризовать влияние боли на свою жизнь. Тем не

менее данная гипотеза не подтверждена необходимыми данными, и проблема влияния психологических факторов на восприятие боли требует дальнейшего изучения.

Факторы, ассоциировавшиеся с выраженностью боли в нашем исследовании, совпадают с таковыми в работах других авторов. В исследовании D. McWilliams и соавт. с выраженностью боли через год ассоциировались активность РА по DAS 28 (преимущественно субъективные компоненты), выраженность функциональных ограничений по HAQ и наличие коморбидной патологии [242]. F. Wolfe и соавт. на большой выборке больных РА показали, что на фоне терапии БПВП выраженность боли через 6 лет существенно не меняется, и лишь несколько снижается при назначении ГИБП; с выраженностью боли через 6 лет ассоциировались: исходная выраженность боли по ВАШ, возраст, пол, курение и длительность РА [416]. В работе R. Altawil боль ассоциировалась с уровнем СРБ и баллом по HAQ. По данным систематического обзора T. Meade и соавт., выраженность боли ассоциируется с наличием КН, что было подтверждено и в нашей работе [243].

В исследованиях, рассматривающих длительность приема и дозы ГК в качестве предикторов выраженности боли, описывается положительное влияние ГК на выраженность боли и активность РА [189, 356]. Между тем в работе A. Van Everdingen и соавт. обезболивающее действие ГК сохранялось лишь на протяжении 3 мес., тогда как через 6 мес. и через 2 года у больных, принимавших и не принимавших ГК, показатели выраженности боли не различались [394]. Известно также, что прием ГК даже в низких дозах в отдаленном прогнозе ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД, остеопороза, КН, катаракты и других заболеваний [189], и таким образом может опосредованно повлиять на выраженность боли при длительном наблюдении. Рентгенологическая прогрессия РА как предиктор выраженности боли в литературе не фигурирует, в то время как среди наиболее важных

факторов, влияющих на выраженность боли, рассматриваются тревога, депрессия и ряд психологических характеристик пациентов [204, 280, 325, 334, 405].

Обращает на себя внимание и тот факт, что с меньшей выраженностью боли через 5 лет наблюдения в нашем исследовании ассоциировалась принадлежность к группам 2 и 4, где назначалась ПФТ. Действительно, назначение ПФТ оказывает влияние на механизмы, участвующие в патогенезе как тревоги и депрессии, так и хронического болевого синдрома, тем самым позволяя достичь стойкого уменьшения выраженности боли в отдаленной перспективе [56, 90, 172, 221, 234].

Усталость является значимым негативным исходом РА и часто встречается у больных. По данным ряда работ, усталость обнаруживается у 40–80%, а выраженная усталость — у 40–60% больных РА [102, 130, 188, 285, 301]. В нашем исследовании клинически значимая усталость исходно обнаруживалась у 80% пациентов, что соответствует результатам других работ.

Через 5 лет выраженность усталости снизилась во всех группах, кроме первой (БПВП). Схожая динамика была описана и в метаанализе К. Chauffier и соавт., согласно которому через 6 мес. на фоне терапии ГИБП усталость уменьшается в среднем на 10–20%, в то время как на фоне БПВП — на 1–10%, значимо уступая ГИБП [71]. Так же и в работе К. Druce и соавт. у получавших БПВП, по сравнению с получавшими БПВП с ГИБП, снижение выраженности усталости было меньшим на 40% [102]. Нам не удалось найти работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на усталость у больных РА, однако при таких состояниях, как депрессия, фибромиалгия и синдром хронической усталости, прием антидепрессантов ассоциируется с уменьшением выраженности усталости [140, 287, 386].

С помощью многофакторной модели было показано, что с клинически значимой усталостью через 5 лет наблюдения ассоциируются: исходно клинически значимая усталость, малое депрессивное расстройство, высокие выраженность функциональных ограничений по HAQ, уровень СРБ и активность РА по DAS 28 через 5 лет, а также ИМ в анамнезе и более старший возраст. Наши

результаты согласуются с систематическим обзором S. Madsen и соавт. [229] и другими работами [100, 102, 132, 237, 273, 397], в которых с выраженностью усталости ассоциировались более высокие клинические и лабораторные показатели активности РА вне зависимости от длительности заболевания. F. Matcham и соавт. в систематическом обзоре продемонстрировали, что депрессия является одним из наиболее значимых факторов, ассоциирующихся с выраженностью усталости [237]; схожие выводы приводятся в работах K. Druce и соавт. [100, 102] и P. Nicassio и соавт. [273]. K. Grøn и соавт. проанализировали данные масштабного исследования QUEST-RA: 29,4% дисперсии показателя выраженности усталости объяснялись числом коморбидных заболеваний, активностью РА по DAS 28 и выраженность функциональной недостаточности по HAQ [132]. В работах L. Gossec и соавт. [130] и K. Druce и соавт. [100, 102] функциональная недостаточность также ассоциировалась с выраженностью усталости. H. Van Steenberghe и соавт. на примере восьмилетнего наблюдения показали, что на фоне терапии БПВП выраженность усталости у больных РА, несмотря на статистически значимое снижение, по большей части остается стабильной, поэтому исходный ее уровень может рассматриваться как значимый фактор, ассоциирующийся с выраженностью усталости в отдаленном прогнозе [397]. В отдельных исследованиях также прослеживалась корреляционная связь между выраженностью усталости и возрастом [36, 371]. Таким образом, результаты нашего исследования в целом согласуются с данными литературы, и применение антидепрессантов может рассматриваться как один из возможных подходов к уменьшению усталости у больных РА.

По показателям функционального состояния и качества жизни, выраженным в баллах по индексам HAQ и EQ-5D, исходно группы между собой не различались. Через 5 лет значимое улучшение было отмечено только по HAQ в группе 2 (БПВП с ПФТ), и этот балл был наименьшим из четырех групп. Данное наблюдение может быть связано с тем, что выраженность функциональной недостаточности по HAQ в большей степени зависит от выраженности боли,

усталости и активности РА, чем, например, степени суставной деструкции [144, 257, 349, 385]. Так, во 2-й группе через 5 лет выраженность боли и усталости была наименьшей (различия статистически незначимы), и у трети больных наблюдалась ремиссия РА, что может обуславливать и более низкие значения индекса HAQ.

На фоне терапии ГИБП в ряде исследований демонстрируется значимое улучшение качества жизни и функционального состояния по EQ-5D и HAQ, которое превосходит таковое на фоне терапии БПВП, что согласуется с результатами нашего исследования [142, 363]. Отсутствие статистически значимого улучшения по обоим показателям в группе 4 (БПВП, ГИБП с ПФТ) вероятнее всего объясняется малочисленностью группы, поскольку выраженность усталости, боли и активность РА в этой группе существенно снизились по сравнению с исходными значениями.

Нам удалось обнаружить лишь одну работу, в которой оценивалось изменение функционального состояния на фоне приема антидепрессантов у больных РА. В исследовании Н. Яльцевой и соавт. у больных РА с коморбидной депрессией на фоне лечения антидепрессантами (сертралин) через 6 мес. после включения в исследование было отмечено значимое снижение среднего балла по HAQ с $1,2 \pm 0,07$ до $0,5 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), в то время как у больных с депрессией, не получавших антидепрессанты, средний бал по HAQ остался практически без изменений ($1,0 \pm 0,09$ — $1,0 \pm 0,12$, $p > 0,05$), что согласуется с результатами настоящего исследования [33].

Косвенно улучшение функционального состояния и качества жизни при РЗ на фоне терапии антидепрессантами продемонстрировано и в других работах. Е. Lin и соавт. на выборке из 1001 больного с заболеваниями суставов (преимущественно остеоартрозом) и сопутствующей депрессией после 12 мес. наблюдения продемонстрировали значительное улучшение ООСЗ по ВАШ на фоне психотерапии и лечения антидепрессантами [221]. Также значимое улучшение функционального состояния и качества жизни на фоне терапии

антидепрессантами наблюдалось у больных депрессией и фибромиалгией [140, 168, 328, 431].

Ответ на терапию (минимальное клинически значимое улучшение) по HAQ значимо ассоциируется с ответом на терапию по критериям EULAR, что наблюдалось и в нашем исследовании: по обоим критериям ответ на терапию отмечался значимо реже в группе 1 (БПВП) по сравнению с остальными [248]. Как и в нашем исследовании, среди факторов, ассоциирующихся с выраженностью функциональной недостаточности по HAQ в отдаленном прогнозе, выделяют исходный балл по HAQ, наличие усталости и депрессии, активность РА по DAS 28 и степень ее снижения, интенсивность боли по ВАШ, уровни СОЭ и СРБ, а также выраженность суставной деструкции [61, 81, 183, 184, 393]. Таким образом, назначение БПВП в сочетании с ГИБП, ПФТ или их комбинацией ассоциируется с более выраженным улучшением функционального состояния, чем терапия БПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы продемонстрировали существенное влияние динамики психических расстройств на течение и исходы РА. Было показано, что выраженная боль и усталость ассоциируются с сохраняющейся к 5-му году наблюдения депрессией, в то время как регресс тревожных и депрессивных расстройств к концу наблюдения ассоциируется с улучшением функционального состояния больных по HAQ и достижением ремиссии РА. Было продемонстрировано, что больные, получившие адекватную ПФТ РТДС, уже через год чаще отвечали на терапию РА, а через 5 лет реже испытывали клинически значимую усталость, характеризовались более выраженным улучшением функционального состояния и качества жизни, чаще отвечали на терапию и достигали ремиссии РА, чем получавшие только БПВП.

Различались между собой и группы больных, получавших БПВП и ГИБП в сочетании с ПФТ и без нее: у первых отмечалась лучшая динамика выраженности максимальной боли по шкале ВРІ, статистически значимое снижение доли больных с клинически значимой усталостью, более высокие (статистически незначимо) показатели эффективности терапии.

По всей вероятности, выявленная закономерность объясняется многими факторами, в частности, патогенетической общностью между РА и депрессией. Возможно также, что ПФТ оказывает влияние на центральные механизмы регуляции воспалительного ответа (ГГНС) и продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6). Не исключены и другие, еще не выясненные механизмы, объясняющие эту закономерность.

Вместе с тем, согласно имеющимся данным, даже в отсутствие ПФТ регресс симптомов депрессии сопровождается уменьшением активности заболевания по DAS 28, выраженности боли и функциональных ограничений по HAQ [184, 191]. Принимая во внимание результаты настоящего исследования, а также тот факт,

что ПР ассоциируются с более высокой активностью РА и низкой приверженностью лечению, можно небезосновательно утверждать, что регресс тревожных и депрессивных расстройств на фоне ПФТ действительно способствует повышению эффективности терапии и улучшению отдаленных исходов РА.

Комплексный партнерский подход к ведению пациентов с участием психолога и психиатра, включающий в себя обязательную диагностику и лечение ПР, может способствовать улучшению течения и прогноза РА. Кроме того, партнерский подход, вероятно, позволит избежать необоснованного усиления терапии РА, включая назначение второго БПВП или ГИБП, иначе говоря, будет препятствовать «перелечиванию» больных. Очевидным представляется необходимость дальнейшего и более детального изучения данной проблемы с расширением выборки пациентов, в особенности группы пациентов с РА, получающих БПВП в комбинации с ГИБП и ПФТ.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшие размеры групп, особенно группы 4, вследствие чего велика вероятность статистической ошибки второго рода. Во-вторых, определенные ограничения накладывает отсутствие промежуточных контрольных точек между 1-м и 5-м годами наблюдения, поскольку к 5-му году большинство больных уже завершили курс лечения ГИБП и ПФТ. В-третьих, в нашем исследовании отсутствовала рандомизация пациентов по виду ГИБП и ПФТ, что было связано с рядом объективных причин, в том числе с особенностями фармобеспечения.

У исследования есть и ряд сильных сторон. В первую очередь, это тот факт, что длительное междисциплинарное исследование эффективности лечения РА с учетом наличия и особенностей ПР и применением ПФТ проводится впервые. Также положительным образом на качестве исследования сказывается наличие групп сравнения (отказавшиеся от ПФТ) у пациентов, получающих стандартную терапию РА (БПВП и БПВП с ГИБП) в сочетании с ПФТ. Значительными преимуществами также являются комплексный подход к диагностике ПР по

критериям МКБ-10 с применением полуструктурированного интервью, диагностических шкал и клинико-психологических методик, персонифицированное назначение ПФТ, а также партнерский подход к ведению больных.

ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам проведенного пятилетнего ретроспективно-проспективного исследования, течение РА и его исходы значительно утяжеляются на фоне коморбидных хронических депрессивных и шизотипического расстройств.

2. Коморбидные РА РТДС и КН регрессируют только на фоне адекватной ПФТ. Среди больных РА с РТДС, получавших БПВП и БПВП в сочетании с ГИБП без ПФТ, вероятность выявления депрессивных или тревожных расстройств через 5 лет наблюдения была в 3–27 раз выше ($OR=2,62–27,3$, $p<0,001$) при сравнении с пациентами, получавшими аналогичную терапию РА в сочетании с ПФТ.

3. Вероятность хорошего и удовлетворительного ответа на терапию по критериям EULAR через 5 лет наблюдения у пациентов с РА и РТДС, получавших БПВП в сочетании с ПФТ, в 13 раз выше (96,6 против 33,3%, $OR=13,2$, 95% ДИ=1,51–115,5, $p<0,001$), чем у больных, получавших только БПВП. С хорошим и удовлетворительным ответом на терапию РА по критериям EULAR (в многофакторной модели) ассоциируется отсутствие шизотипического расстройства, наряду с более высокими исходными показателями активности РА и выраженности боли, молодым возрастом, меньшим уровнем РФ, длительности РА и ИМТ, отсутствием внесуставных проявлений РА и ИМ в анамнезе, СД и опыта приема ГК, а также комбинированная терапия БПВП с ГИБП и ПФТ.

4. Вероятность достижения ремиссии ($DAS\ 28<2,6$) через 5 лет наблюдения у больных РА и РТДС, получавших БПВП в сочетании с ПФТ, в 2 раза выше, чем у получавших только БПВП (34,5 против 8,3%, $OR=1,8$, 95% ДИ=0,35–9,25, $p=0,024$). Отсутствие РТДС, максимальной суставной деструкции и ИБС через 5 лет наблюдения вместе с исходно низкой активностью РА по DAS 28, терапией БПВП в сочетании с ГИБП и/или ПФТ, женским полом и меньшей

длительностью приема ГК ассоциируются с большей вероятностью достижения ремиссии РА по DAS 28 через 5 лет (в многофакторной модели).

5. Максимально выраженная боль через 5 лет наблюдения ассоциировалась с текущим депрессивным эпизодом в рамках рекуррентной депрессии, КН и выраженными функциональными ограничениями по HAQ, наряду с исходно высокими значениями DAS 28, вчСРБ, максимальной деструкцией суставов, большей длительностью РА и меньшей длительностью приема ГК, отсутствием ИМ в анамнезе, а также стандартной терапией РА без ГИБП и ПФТ психических расстройств (в многофакторной модели).

6. Клинически значимая усталость через 5 лет наблюдения ассоциировалась с исходной клинически значимой усталостью, малым депрессивным расстройством, более выраженными функциональными ограничениями по HAQ, бóльшими уровнем вчСРБ и активностью РА по DAS 28 через 5 лет, ИМ в анамнезе у пациентов более старшего возраста и отсутствием большого депрессивного расстройства к пятому году наблюдения (в многофакторной модели).

7. Минимальное клинически значимое улучшение функциональной недостаточности по индексу HAQ через 5 лет наблюдения ассоциировалось с отсутствием депрессивных и тревожных расстройств, наряду с положительным ответом на терапию РА БПВП в сочетании с ГИБП и/или ПФТ по критериям EULAR у пациентов с исходно высокими значениями HAQ и вчСРБ (в многофакторной модели).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую частоту психических расстройств и их существенное негативное влияние на эффективность лечения и прогноз РА, курация пациентов должна проводиться ревматологом совместно с психиатром и медицинским психологом в соответствии с принципами партнерской помощи.

2. Скрининг психических расстройств, их комплексная клиничко-психологическая и клиничко-психопатологическая диагностика показаны всем пациентам с РА на протяжении всего периода наблюдения.

3. Для улучшения адаптации пациентов, их приверженности лечению и эффективности стандартной терапии РА всем пациентам с выявленными психическими расстройствами показана индивидуально подобранная психиатром психофармакотерапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альманах психологических тестов. — 3-е изд. — М.: КСП, 1995. — 397 с.
2. Амирджанова, В.Н. Валидация русско-язычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ) / В.Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 59–64.
3. Ахунова, Р.Р. Пограничные психические расстройства при ревматоидном артрите (по данным опросника К.К. Яхина и Д.М. Менделевича) / Р.Р. Ахунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 50. — № 2. — С. 56–58.
4. Вакуленко, О.Ю. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом / О.Ю. Вакуленко [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 6. — С. 671–679.
5. Вельтищев, Д.Ю. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике / Д.Ю. Вельтищев [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2009. — Т. 11. — № 5 — С. 17–21.
6. Вельтищев, Д.Ю. Клинико-патогенетическая связь тревоги и воспаления: возможные терапевтические следствия / Д.Ю. Вельтищев, Т.А. Лисицына // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2013. — Т. 15. — № 3. — С. 49–52.
7. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 475 с.
8. Зейгарник, Б.В. Патология мышления / Б.В. Зейгарник. — М.: Издательство МГУ, 1962. — 244 с.
9. Зелтынь, А.Е. Ревматоидный артрит и депрессия: патогенетическая роль стрессовых факторов (обзор литературы) / А.Е. Зелтынь [и др.] // Психические расстройства в общей медицине. — 2010. — № 1. — С. 48–51.

10. Зелтынь, А.Е. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом / А.Е. Зелтынь [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — Т. 19. — № 2. — С. 69–75.

11. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 3. — С. 331–335.

12. Комиссинская, И.Г. Фармакоэкономические аспекты лечения ревматоидного артрита / И.Г. Комиссинская, А.А. Степченко, И.С. Ворона // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2008. — № 3. — С. 123–129.

13. Коршунов, Н.И. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание / Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 5. — С. 469–471.

14. Краснов, В.Н. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях, территориальной поликлиники / В.Н. Краснов. — М.: Ярославский печатный двор, 2006. — 36 с.

15. Кремлева, О.В. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни / О.В. Кремлева, Г.Б. Колотова // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 14–18.

16. Лисицына Т.А. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств / Т.А. Лисицына [и др.] // Клиническая медицина. — 2014. — № 1. — С. 12–20.

17. Лисицына, Т.А. Когнитивные нарушения и расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных ревматоидным артритом / Т.А. Лисицына [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — № 11. — С. 96–103.

18. Лисицына, Т.А. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите / Т.А. Лисицына [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 3. — С. 261–266.

19. Лисицына, Т.А. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 5. — С. 512–521.
20. Лисицына Т.А. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 5. — С. 30–37.
21. Лисицына, Т.А. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 98–103.
22. Лисицына Т.А. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите / Т.А. Лисицына [и др.] // Клиническая медицина. — 2013. — № 3. — С. 54–61.
23. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. — М.: Издательство МГУ, 1962. — 432 с.
24. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е.Л. Насонов [и др.]. // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 5. — С. 472–484.
25. Насонов, Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е.Л. Насонов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 464 с.
26. Олюнин, Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. — 2014. — № 2. — С. 4–9.
27. Панафидина, Т.А. Коморбидность при ревматоидном артрите / Т.А. Панафидина [и др.]. // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 3. — С. 283–289.

28. Потапова, Н.А. Проблемы изучения феномена алекситимии в психологии / Н.А. Потапова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного университета. — Сер. 11 «Естественные науки». — 2016. — № 2. — С. 65–73.
29. Рогоза, А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией: пособие для практикующих врачей / А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Н.М. Чихладзе. — М.: Атмосфера, 2008. — 72 с.
30. Рубинштейн, С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике / С.Я. Рубинштейн; под ред. Г. Бутенко. — М.: Издательство института психотерапии, 2010. — 384 с.
31. Старкова, А.С. Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом / А.С. Старкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 51. — № 6. — С. 680–685.
32. Херсонский, Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний / Б.Г. Херсонский. — Киев: Здоров'я, 1988. — 104 с.
33. Яльцева, Н.В. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией / Н.В. Яльцева, Е.А. Григорьева, Н.И. Коршунов // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 1. — С. 43–49.
34. Abbott, R. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety / R. Abbott [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. — 2015. — Vol. 79. — No 3. — P. 175–184.
35. Adlan, A.M. Cardiovascular autonomic regulation, inflammation and pain in rheumatoid arthritis / A.M. Adlan [et al.] // Autonomic Neuroscience. — 2017. — Vol. 208. — P. 137–145.
36. Albayrak, G.İ. Pain, depression levels, fatigue, sleep quality, and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis Albayrak G.İ. [et al.] // Turkish journal of medical sciences. — 2017. — Vol. 47. — No 3. — P. 847–853.

37. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabetic Medicine*. — 1998. — Vol. 15. — No 7. — P. 539–553.

38. Albrecht, K. Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis: Eine Analyse von Abrechnungsdaten und einer Versichertenbefragung / K. Albrecht [et al.] // *Zeitschrift für Rheumatologie*. — 2017. — Vol. 77. — No 1. — P. 1–9.

39. Albrecht, K. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data / K. Albrecht [et al.] // *Rheumatology*. — 2018. — Vol. 57. — No 2. — P. 329–336.

40. Aletaha, D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 9. — P. 2569–2581.

41. Aletaha, D. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations / D. Aletaha [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 10. — P. 1360–1364.

42. Ang, D.C. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis / D.C. Ang [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2005. — Vol. 32. — No 6. — P. 1013–1019.

43. Antipova, O.S. Changes in autonomic regulation in moderate depressive disorders / O.S. Antipova, V.N. Krasnov, O.S. Trofimova // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. — 2015. — Vol. 45. — No 4. — P. 404–412.

44. Appenzeller, S. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis / S. Appenzeller, M.B. Bertolo, L.T.L. Costallat // *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. — 2004. — Vol. 26. — No 5. — C. 339–343.

45. Asai, S. Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic

treatment: A multicenter observational cohort study / S. Asai [et al.] // *Modern Rheumatology*. — 2017. — Vol. 28. — No 2. — P. 1–6.

46. Ash, G. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression / G. Ash [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 1999. — Vol. 38. — No 10. — P. 959–967.

47. Aurrecoechea, E. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA / E. Aurrecoechea [et al.] // *Rheumatology International*. — 2017. — Vol. 37. — No 4. — P. 479–485.

48. Bagnato, G. Pain threshold and intensity in rheumatic patients: correlations with the Hamilton Depression Rating scale / G. Bagnato [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2015. — Vol. 34. — No 3. — P. 555–561.

49. Bannwarth, B. Antidepressants in rheumatic disorders: Do they act as analgesics or antidepressants? / B. Bannwarth [et al.] // *Joint, Bone, Spine*. — 2005. — Vol. 72. — No 5. — P. 351–353.

50. Bartolini, M. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study / M. Bartolini [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2002. — Vol. 20. — No 4. — P. 491–497.

51. Baumeister, H. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: An abridged Cochrane review / H. Baumeister, N. Hutter, J. Bengel // *Diabetic Medicine*. — 2014. — Vol. 31. — No 7. — P. 773–786.

52. Benka, J. Social participation in early and established rheumatoid arthritis patients / J. Benka [et al.] // *Disability and Rehabilitation*. — 2016. — Vol. 38. — No 12. — P. 1172–1179.

53. Beratis, S. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon- α treatment / S. Beratis [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. — 2005. — Vol. 58. — No 1. — P. 15–18.

54. Berman, N.C. Predicting anxiety: The role of experiential avoidance and anxiety sensitivity / N.C. Berman [et al.] // *Journal of Anxiety Disorders*. — 2010. — Vol. 24. — No 1. — P. 109–113.

55. Bernard, K. Maltreatment and diurnal cortisol regulation: A meta-analysis / K. Bernard [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. — 2017. — Vol. 78. — P. 57–67.

56. Bird, H. Paroxetine versus amitriptyline for treatment of depression associated with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, parallel group study / H. Bird, M. Brogginini // *The Journal of rheumatology*. — 2000. — Vol. 27. — No 12. — P. 2791–2797.

57. Boomershine, C.S. Effective rheumatoid arthritis treatment requires comprehensive management strategies / C.S. Boomershine [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — No 6. — Vol. 11. — P. 138.

58. Boyden, S.D. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis / S.D. Boyden [et al.] // *Current rheumatology reports*. — 2016. — Vol. 18. — No 6. — P. 30.

59. Braakman-Jansen, L.M. Productivity loss due to absenteeism and presenteeism by different instruments in patients with RA and subjects without RA / L.M. Braakman-Jansen [et al.] // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51. — No 2. — P. 354–361.

60. Brandstetter, S. Pain, social support and depressive symptoms in patients with rheumatoid arthritis: testing the stress-buffering hypothesis / S. Brandstetter [et al.] // *Rheumatology International*. — 2017. — Vol. 37. — No 6. — P. 931–936.

61. Breedveld, F.C. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis / F.C. Breedveld [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2005. — Vol. 64. — No 1. — P. 52–55.

62. Burmester, G.R. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study /

G.R. Burmester [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 59. — No 1. — P. 32–41.

63. Butchart, J. Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial / J. Butchart [et al.] // *Neurology*. — 2015. — Vol. 84. — No 21. — P. 2161–2168.

64. Cabrera-Marroquín, R. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: The impact on disease outcomes / R. Cabrera-Marroquín [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2014. — Vol. 32. — No 6. — P. 904–913.

65. Caneo, C. Examining the relationship between physical illness and depression: Is there a difference between inflammatory and non inflammatory diseases? A cohort study / C. Caneo [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. — 2016. — Vol. 43. — P. 71–77.

66. Canhão, H. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis / H. Canhão [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51. — No 11. — P. 2020–2026.

67. Cannon, G.W. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: Clinical practice and clinical trial experience / G.W. Cannon [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2013. — Vol. 31. — No 6. — P. 919–925.

68. Carpenter, M.T. Physical and sexual abuse in female patients with fibromyalgia / M.T. Carpenter [et al.] // *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic and musculoskeletal diseases*. — 1998. — Vol. 4. — No 6. — P. 301–306.

69. Carroll, D. Symptoms of depression and cardiovascular reactions to acute psychological stress: Evidence from a population study / D. Carroll [et al.] // *Biological Psychology*. — 2007. — Vol. 75. — No 1. — P. 68–74.

70. Carroll, D. The behavioural, cognitive, and neural corollaries of blunted cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress / D. Carroll [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2017. — Vol. 77. — P. 74–86.

71. Chauffier, K. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature and meta-analysis / K. Chauffier [et al.] // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51. — No 1. — C. 60–68.

72. Chemerinski, E. Schizotypal personality disorder / E. Chemerinski [et al.] // *Journal of Personality Disorders*. — 2013. — Vol. 27. — No 5. — P. 652–679.

73. Chen, C.-Y. Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder / C.-Y. Chen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. — 2018. — Vol. 87. — P. 108–118.

74. Chen, M.-H. Health-related quality of life outcomes in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis after tapering biologic treatment / M.-H. Chen [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2018. — Vol. 37. — No 2. — P. 429–438.

75. Chen, S.-J. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: Nationwide population-based study / S.-J. Chen [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. — 2012. — Vol. 200. — No 5. — P. 374–380.

76. Chen, X. HPA-axis and inflammatory reactivity to acute stress is related with basal HPA-axis activity / X. Chen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. — 2017. — Vol. 78. — P. 168–176.

77. Chuck, A.J. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression / A.J. Chuck [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2000. — Vol. 39. — No 12. — P. 1425–1427.

78. Clark, I.A. The roles of TNF in brain dysfunction and disease / I.A. Clark, L.M. Alleva, B. Vissel // *Pharmacology and Therapeutics*. — 2010. — Vol. 128. — No 3. — P. 519–548.

79. Cocchi, M. Depression, osteoporosis, serotonin and cell membrane viscosity between biology and philosophical anthropology / M. Cocchi [et al.] // *Annals of General Psychiatry*. — 2011. — Vol. 10. — P. 9.

80. Cohen, S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // *Journal of Health and Social Behavior*. — 1983. — Vol. 24. — No 4. — P. 386–396.

81. Combe, B. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis / B. Combe [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2003. — Vol. 30. — No 11. — P. 2344–2349.

82. Cook, M.J. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register / M.J. Cook [et al.] // *Rheumatology*. — 2016. — Vol. 55. — No 9. — P. 1601–1609.

83. Cordingley, L. Impact of psychological factors on subjective disease activity assessments in patients with severe rheumatoid arthritis / L. Cordingley [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2014. — Vol. 66. — No 6. — P. 861–868.

84. Couzin-Frankel, J. Inflammation bares a dark side / J. Couzin-Frankel // *Science*. — 2010. — Vol. 330. — No 6011. — P. 1621–1621.

85. Curtis, J.R. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review / J.R. Curtis [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No 11. — P. 1997–2009.

86. Cutolo, M. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint / M. Cutolo, G.D. Kitas, P.L. van Riel // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2014. — Vol. 43. — No 4. — P. 479–488.

87. Dalal, K. Economic Burden of Disability Adjusted Life Years (DALYs) of Injuries / K. Dalal, L. Svanström // *Health*. — 2015. — Vol. 7. — No 04. — P. 487–494.

88. Danese, A. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study / A. Danese [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2007. — Vol. 104. — No 4. — P. 1319–1324.

89. Davis, M.C. Stress-related clinical pain and mood in women with chronic pain: moderating effects of depression and positive mood induction / M.C. Davis, K. Thummala, A.J. Zautra // *Annals of behavioral medicine*. — 2014. — Vol. 48. — No 1. — P. 61–70.

90. de Heer, E.W. Comparative effect of collaborative care, pain medication, and duloxetine in the treatment of major depressive disorder and comorbid (sub)chronic pain: results of an exploratory randomized, placebo-controlled, multicenter trial (CC:PAINDIP) / E.W. de Heer [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. — 2018. — Vol. 9. — P. 118.

91. *Depression in adults with a chronic physical health problem: Treatment and Management*. — London, 2010. — 422 c.

92. de Rooij, S.R. Depression and anxiety: Associations with biological and perceived stress reactivity to a psychological stress protocol in a middle-aged population / S.R. de Rooij [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. — 2010. — Vol. 35. — No 6. — P. 866–877.

93. Dersh, J. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations / J. Dersh // *Psychosomatic Medicine*. — 2002. — Vol. 64. — No 5. — P. 773–786.

94. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. — Arlington: American Psychiatric Association, 2013. — 947 p.

95. Di Tella, M. Alexithymia in chronic pain disorders / M. Di Tella, L. Castelli // *Current Rheumatology Reports*. — 2016. — Vol. 18. — No 7. — P. 41.

96. Donahue, K.E. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis / K.E. Donahue [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2008. — Vol. 148. — No 2. — P. 124–134.

97. Doria, A. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus / A. Doria [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2003. — Vol. 62. — No 11. — P. 1071–1077.

98. Dougados, M. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No 1. — P. 62–68.

99. Drosselmeyer, J. Depression risk in patients with late-onset rheumatoid arthritis in Germany / J. Drosselmeyer [et al.] // *Quality of Life Research*. — 2017. — Vol. 26. — No 2. — P. 437–443.

100. Druce, K.L. Determining pathways to improvements in fatigue in rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis / K.L. Druce [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2015. — Vol. 67. — No 9. — P. 2303–2310.

101. Druce, K.L. Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / K.L. Druce [et al.] // *Rheumatology*. — 2016. — Vol. 55. — No 10. — P. 1786–1790.

102. Druce, K.L. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / K.L. Druce [et al.] // *Rheumatology*. — 2015. — Vol. 54. — No 6. — P. 964–971.

103. Duivis, H.E. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the netherlands study of depression and anxiety (NESDA) / H.E. Duivis [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. — 2013. — Vol. 38. — No 9. — P. 1573–1585.

104. Einarsson, J.T. Sustained remission improves physical function in patients with established rheumatoid arthritis, and should be a treatment goal: A prospective

observational cohort study from Southern Sweden / J.T. Einarsson [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No 6. — P. 1017–1023.

105. Englbrecht, M. High prevalence of depression in patients with rheumatoid arthritis — data from the large cross-sectional vadera II study / M. Englbrecht [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl 2. — P. 479–480.

106. Engler, H. Selective increase of cerebrospinal fluid IL-6 during experimental systemic inflammation in humans: association with depressive symptoms / H. Engler [et al.] // *Molecular Psychiatry*. — 2017. — Vol. 22. — No 10. — P. 1448–1454.

107. Esteve, R. Experiential avoidance and anxiety sensitivity as dispositional variables and their relationship to the adjustment to chronic pain / R. Esteve, C. Ramírez-Maestre, A.E. López-Martínez // *European Journal of Pain*. — 2012. — Vol. 16. — No 5. — P. 718–726.

108. Euesden, J. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders — New perspectives from the National Child Development Study / J. Euesden [et al.] // *PLoS ONE*. — 2017. — Vol. 12. — No 3. — P. e0173015.

109. Euesden, J. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early rheumatoid arthritis / J. Euesden [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. — 2017. — Vol. 79. — No 6. — P. 638–645.

110. Farmer, A. Medical disorders in people with recurrent depression / A. Farmer [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. — 2008. — Vol. 192. — No 5. — P. 351–355.

111. Favalli, E.G. Structural integrity versus radiographic progression in rheumatoid arthritis / E.G. Favalli, A. Becciolini, M. Biggioggero // *RMD Open*. — 2015. — Vol. 1. — Suppl 1. — P. e000064 c.

112. Feldthusen, C. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study / C. Feldthusen [et al.] // *Journal of Rehabilitation Medicine*. — 2016. — Vol. 48. — No 5. — P. 469–476.

113. Felger, J.C. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications / J.C. Felger, F.E. Lotrich // *Neuroscience*. — 2013. — Vol. 246. — P. 199–229.

114. Felitti, V.J. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study / V.J. Felitti [et al.] // *American journal of preventive medicine*. — 1998. — Vol. 14. — No 4. — P. 245–258.

115. Felson, D.T. American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials / D.T. Felson [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No 3. — P. 573–586.

116. Fiest, K.M. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis / K.M. Fiest [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. — 2017. — Vol. 23. — No 8. — P. 425–434.

117. Fishbain, D.A. Chronic Pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A Review / D.A. Fishbain [et al.] // *Journal of Pain*. — 1997. — Vol. 13. — No 2. — P. 116–137.

118. Flodin, P. Intrinsic brain connectivity in chronic pain: a resting-state fMRI study in patients with rheumatoid arthritis / P. Flodin [et al.] // *Frontiers in Human Neuroscience*. — 2016. — Vol. 10. — P. 107.

119. Forsgren, S. Measurements in the blood of BDNF for RA patients and in response to Anti-TNF treatment help us to clarify the magnitude of centrally related pain and to explain the relief of this pain upon treatment / S. Forsgren [et al.] // *International Journal of Inflammation*. — 2011. — Vol. 2011. — Art. ID 650685.

120. Franzen, J. Blunted cardiovascular reactivity in dysphoria during reward and punishment anticipation / J. Franzen, K. Brinkmann // *International Journal of Psychophysiology*. — 2015. — Vol. 95. — No 3. — P. 270–277.

121. Fransen, J. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria / J. Fransen, P.L. van Riel // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. — 2009. — Vol. 35. — No 4. — P. 745–757.
122. Fuller-Thomson, E. Factors associated with depression and suicidal ideation among individuals with arthritis or rheumatism: Findings from a representative community survey / E. Fuller-Thomson, Y. Shaked // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 61. — No 7. — P. 944–950.
123. Furtado, M. Examining the role of neuroinflammation in major depression / M. Furtado, M.A. Katzman // *Psychiatry Research*. — 2015. — Vol. 229. — No 1–2. — P. 27–36.
124. Gåfvæls, C. Depression and anxiety after 2 years of follow-up in patients diagnosed with diabetes or rheumatoid arthritis / C. Gåfvæls [et al.] // *Health Psychology Open*. — 2016. — Vol. 3. — No 2. — P. 205510291667810.
125. Gagnon, L.M. Major depression and its association with long-term medical conditions / L.M. Gagnon, S.B. Patten // *Canadian Journal of Psychiatry*. — 2002. — Vol. 47. — No 2. — P. 149–152.
126. Gawęda, J. Analysis of adherence and compliance to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients / J. Gawęda, I. Konieczna // *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. — 2017. — Vol. 70. — No 2. — Pt 2. — P. 340–344.
127. Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. — 2012. — Vol. 4. — No 4. — P. 225–233.
128. Gimeno, D. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study / D. Gimeno [et al.] // *Psychological Medicine*. — 2009. — Vol. 39. — No 3. — P. 413.
129. Goodwin, R.D. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States / R.D. Goodwin, M.B. Stein // *Psychological medicine*. — 2004. — Vol. 34. — No 3. — P. 509–520.

130. Gossec, L. Fatigue in rheumatoid arthritis: Quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS study / L. Gossec [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2015. — Vol. 33. — No 5. — P. 664–670.
131. Gray, R. Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis / R. Gray [et al.] // *BMC psychiatry*. — 2016. — Vol. 16. — P. 90.
132. Grøn, K.L. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA programme / K.L. Grøn [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2014. — Vol. 32. — No 6. — P. 869–877.
133. Gururajan, A. Molecular biomarkers of depression / A. Gururajan [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2016. — Vol. 64. — P. 101–133.
134. Haapakoski, R. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Haapakoski [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2015. — Vol. 49. — P. 206–215.
135. Hamann, P. Factors associated with sustained remission in rheumatoid arthritis in patients treated with anti-tumor necrosis factor / P. Hamann [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2017. — Vol. 69. — No 6. — P. 783–793.
136. Hamed, S.A. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis / S.A. Hamed [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2012. — Vol. 31. — No 1. — P. 123–132.
137. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *The British journal of medical psychology*. — 1959. — Vol. 32. — No 1. — P. 50–55.
138. Hanly, J. Cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis assessed by computerized neuropsychological tests / J. Hanly, A. Omisade, L. Su // *Arthritis and Rheumatology*. — 2010. — Vol. 62. — No 5. — P. 1478–1486.

139. Hannestad, J. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis / J. Hannestad, N. Dellagioia, M. Bloch // *Neuropsychopharmacology*. — 2011. — Vol. 36. — No 12. — P. 2452–2459.
140. Häuser, W. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis / W. Häuser [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2009. — Vol. 301. — No 2. — P. 198–209.
141. Hayden, K.M. Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly?: The Cache County Study / K.M. Hayden [et al.] // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69. — No 3. — P. 275–282.
142. Hazlewood, G.S. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis / G.S. Hazlewood [et al.] // *BMJ*. — 2016. — Vol. 353. — i1777.
143. Heiberg, M.S. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: A six-month, longitudinal, observational, multicenter study / M.S. Heiberg [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 8. — P. 2506–2512.
144. Heinemann, K. Long-term increase of radiographic damage and disability in patients with RA in relation to disease duration in the era of biologics. Results from the SCQM Cohort / K. Heinemann [et al.] // *Journal of clinical medicine*. — 2018. — Vol. 7. — No 3 — P. 57.
145. Heneka, M.T. Neuroinflammation in Alzheimer's disease / M.T. Heneka [et al.] // *The Lancet. Neurology*. — 2015. — Vol. 14. — No 4. — P. 388–405.
146. Hetland, M.L. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish / M.L. Hetland [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 1. — P. 22–32.

147. Hewlett, S. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model / S. Hewlett [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2011. — Vol. 50. — No 6. — P. 1004–1006.
148. Hider, S.L. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic / S.L. Hider [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48. — No 9. — P. 1152–1154.
149. Hiles, S.A. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity / S.A. Hiles [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2012. — Vol. 26. — No 7. — P. 1180–1188.
150. Hmamouchi, I. Prevalence and concordance of early and sustained remission assessed by various validated indices in the early arthritis «ESPOIR» cohort / I. Hmamouchi [et al.] // *Joint, Bone, Spine*. — 2014. — Vol. 81. — No 5. — P. 409–415.
151. Ho, P.-S. Changes in cytokine and chemokine expression distinguish dysthymic disorder from major depression and healthy controls / P.-S. Ho [et al.] // *Psychiatry Research*. — 2017. — Vol. 248. — P. 20–27.
152. Hochberg, M.C. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis / M.C. Hochberg [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — No 5. — P. 498–502.
153. Holmes, C. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease / C. Holmes [et al.] // *Neurology*. — 2009. — Vol. 73. — No 10. — P. 768–774.
154. Honkalampi, K. Depression is strongly associated with alexithymia in the general population / K. Honkalampi [et al.] // *Journal of psychosomatic research*. — 2000. — Vol. 48. — No 1. — P. 99–104.
155. Hoving, J.L. 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 / J.L. Hoving [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 2009. — Vol. 38. — No 4. — P. 246–250.

156. Howren, M.B. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis / M.B. Howren, D.M. Lamkin, J. Suls // *Psychosomatic Medicine*. — 2009. — Vol. 71. — No 2. — P. 171–186.

157. Huber, A.M. Amitriptyline to relieve pain in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study using Bayesian metaanalysis of multiple N-of-1 clinical trials / A.M. Huber [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2007. — Vol. 34. — No 5. — P. 1125–1132.

158. Hulejová, H. Novel adipokine fibroblast growth factor 21 is increased in rheumatoid arthritis / H. Hulejová [et al.] // *Physiological Research*. — 2012. — Vol. 61. — No 5. — P. 489–494.

159. Hurst, N.P. Validity of Euroqol — a generic health status instrument — in patients with rheumatoid arthritis. Economic and Health Outcomes Research Group / N.P. Hurst [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1994. — Vol. 33. — No 7. — P. 655–662.

160. Husberg, M. Non-medical costs during the first year after diagnosis in two cohorts of patients with early rheumatoid arthritis, enrolled 10 years apart / M. Husberg, T. Davidson, E. Hallert // *Clinical Rheumatology*. — 2017. — Vol. 36. — No 3. — P. 499–506.

161. Huscher, D. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany / D. Huscher [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2006. — Vol. 65. — No 9. — P. 1175–1183.

162. Hyrich, K.L. Predictors of response to anti-TNF-therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / K.L. Hyrich [et al.] // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — No 12. — P. 1558–1565.

163. Iaquinta, M. An integrative review of correlates and predictors of depression in patients with rheumatoid arthritis / M. Iaquinta, S. McCrone // *Archives of Psychiatric Nursing*. — 2015. — Vol. 29. — No 5. — P. 265–278.

164. Ibn Yacoub, Y. Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis / Y. Ibn Yacoub [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2012. — Vol. 31. — No 10. — P. 1471–1477.

165. Iking-Konert, C. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria / C. Iking-Konert [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 11. — P. 1986–1990.

166. Imran, M.Y. Depression in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity / M.Y. Imran [et al.] // *Pakistan journal of medical sciences*. — 2015. — Vol. 31. — No 2. — P. 393–7.

167. Inanc, N. The role of depression, anxiety, fatigue, and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis / N. Inanc [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2014. — Vol. 41. — No 9. — P. 1755–1760.

168. IsHak, W.W. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up / W.W. IsHak [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. — 2015. — Vol. 131. — No 1. — P. 51–60.

169. Ishikawa, H. The latest treatment strategy for the rheumatoid hand deformity / H. Ishikawa // *Journal of Orthopaedic Science*. — 2017. — Vol. 22. — No 4. — P. 583–592.

170. Jain, A. Evaluation of efficacy of fluoxetine in the management of major depression and arthritis in patients of Rheumatoid Arthritis / A. Jain, D. Bhadauria // *Indian Journal of Rheumatology*. — 2013. — Vol. 8. — No 4. — P. 165–169.

171. Jamshidi, A.R. Anxiety and depression in rheumatoid arthritis: an epidemiologic survey and investigation of clinical correlates in Iranian population / A.R. Jamshidi [et al.] // *Rheumatology International*. — 2016. — Vol. 36. — No 8. — P. 1119–1125.

172. Jann, M.W. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression / M.W. Jann, J.H. Slade // *Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 27. — No 11. — P. 1571–1587.

173. Jensen Hansen, I.M. The reliability of Disease Activity Score in 28 joints-C-reactive protein might be overestimated in a subgroup of rheumatoid arthritis patients, when the score is solely based on subjective parameters: a cross-sectional, exploratory study / I.M. Jensen Hansen [et al.] // *Journal of clinical rheumatology*. — 2017. — Vol. 23. — No 2. — P. 102–106.

174. Ji, B. Doxepin protects cultured neurons against oxidative stress-induced injury / B. Ji, H. Ji, G. Liu // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2004. — Vol. 25. — No 3. — P. 297–300.

175. Jo, P. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods / P. Jo // *Clinical and Molecular Hepatology*. — 2014. — Vol. 20. — No 4. — P. 327.

176. Joplin, S. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: the effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound / S. Joplin [et al.] // *BioMed Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — Art. No 150658.

177. Joshi, K. Treatment patterns and antipsychotic medication adherence among commercially insured patients with schizoaffective disorder in the United States. [et al.] Joshi K. // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2016. — Vol. 36. — No 5. — P. 429–435.

178. Joshi, N. Relationship between depression and physical activity, disability, burden, and health-related quality of life among patients with arthritis / N. Joshi, R. Khanna, R.M. Shah // *Population Health Management*. — 2015. — Vol. 18. — No 2. — P. 104–114.

179. Kadriu, B. Acute ketamine administration corrects abnormal inflammatory bone markers in major depressive disorder / B. Kadriu [et al.] // *Molecular psychiatry*. — 2018. — Vol. 23. — No 7. — P. 1626–1631.

180. Kalkan, A. Costs of rheumatoid arthritis during the period 1990-2010: A register-based cost-of-illness study in Sweden / A. Kalkan [et al.] // *Rheumatology*. — 2014. — Vol. 53. — No 1. — P. 153–160.

181. Kalyadina, S.A. Russian brief pain inventory: validation and application in cancer pain / S.A. Kalyadina [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. — 2008. — Vol. 35. — No 1. — P. 95–102.
182. Kardas, P. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews / P. Kardas, P. Lewek, M. Matyjaszczyk // *Frontiers in Pharmacology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 91.
183. Karpouzas, G.A. Correlates and predictors of disability in vulnerable US Hispanics with rheumatoid arthritis / G.A. Karpouzas [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2012. — Vol. 64. — No 9. — P. 1274–1281.
184. Karpouzas, G.A. Trends in functional disability and determinants of clinically meaningful change over time in Hispanics with Rheumatoid arthritis in the United States / G.A. Karpouzas [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2016. — Vol. 69. — No 2. — P. 294–298.
185. Katchamart, W. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review / W. Katchamart [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2010. — Vol. 62. — No 8. — P. 1128–1143.
186. Kato, M. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder / M. Kato, A. Serretti // *Molecular Psychiatry*. — 2010. — Vol. 15. — No 5. — P. 473–500.
187. Katon, W.J. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses / W.J. Katon [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2010. — Vol. 363. — No 27. — P. 2611–2620.
188. Katz, P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis / P. Katz // *Current Rheumatology Reports*. — 2017. — Vol. 19. — No 5. — 25 c.
189. Kavanaugh, A. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis / A. Kavanaugh, A.F. Wells // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53. — No 10. — P. 1742–1751.

190. Keefe, R.S. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: A systematic review / R.S. Keefe [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2014. — Vol. 75. — No 8. — P. 864–876.

191. Kekow, J. 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 / J. Kekow [et al.] // *Rheumatology*. — 2011. — Vol. 50. — No 2. — P. 401–409.

192. Kemp, A.H. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: An ELSA-Brasil cohort baseline study / A.H. Kemp [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. — 2014. — Vol. 171. — No 12. — P. 1328–1334.

193. Keystone, E.C. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: Secondary analyses from the RA-BEAM study / E.C. Keystone [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 11. — P. 1853–1861.

194. Kiadaliri, A. Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region, 1990–2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015 / A. Kiadaliri, L. Kristensen, M. Englund // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 2018. — Vol. 47. — No 2. — P. 1–101.

195. Kleinert, S. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: Data from a German noninterventional observational study / S. Kleinert [et al.] // *Rheumatology International*. — 2012. — Vol. 32. — No 9. — P. 2759–2767.

196. Köhler, C.A. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis / C.A. Köhler [et al.] // *Molecular Neurobiology*. — 2018. — Vol. 55. — No 5. — P. 4195–4206.

197. Kojima, M. Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis / M. Kojima [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2014. — Vol. 66. — No 5. — P. 679–686.

198. Kojima, M. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis / M. Kojima [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2009. — Vol. 61. — No 8. — P. 1018–1024.

199. Kojima, M. Patient-reported outcomes as assessment tools and predictors of long-term prognosis: a 7-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis / M. Kojima [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 20. — No 9. — P. 1193–1200.

200. Koopman, F.A. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis / F.A. Koopman [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. — 2017. — Vol. 282. — No 1. — P. 64–75.

201. Kosinski, M. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis / M. Kosinski [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — No 7. — P. 1478–1487.

202. Krasselt, M. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology [electronic resource] / M. Krasselt, C. Baerwald // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. — 2017. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12016-017-8631-6>.

203. Kristensen, L.E. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: Results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register / L.E. Kristensen [et al.] // *Rheumatology*. — 2008. — Vol. 47. — No 4. — P. 495–499.

204. Kroenke, K. Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care / K. Kroenke [et al.] // *The journal of pain*. — 2011. — Vol. 12. — No 9. — P. 964–973.

205. Kronisch, C. Brief report: predicting functional disability: one-year results from the Scottish early rheumatoid arthritis inception cohort / C. Kronisch [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2016. — Vol. 68. — No 7. — P. 1596–1602.
206. Krupp, L.B. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus / L.B. Krupp [et al.] // *Archives of neurology*. — 1989. — Vol. 46. — No 10. — P. 1121–1123.
207. Kuhlman, K.R. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease / K.R. Kuhlman [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2017. — Vol. 80. — P. 166–184.
208. Kumar, K. Determinants of adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in White British and South Asian patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study / K. Kumar [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2015. — Vol. 16. — No 1. — P. 396.
209. Lapčević M. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients / M. Lapčević [et al.] // *Revista Brasileira de Reumatologia*. — 2017. — Vol. 57. — No 6. — P. 545–556.
210. Lathia, U. Impact of adherence to biological agents on health care resource utilization for patients over the age of 65 years with rheumatoid arthritis / U. Lathia, E. Ewara, F. Nantel // *Patient Preference and Adherence*. — 2017. — Vol. 11. — P. 1133–1142.
211. Leblanc-Trudeau, C. 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 / C. Leblanc-Trudeau [et al.] // *Rheumatology*. — 2015. — Vol. 54. — No 12. — P. 2205–2214.
212. Lee, K.-E. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis / K.-E. Lee [et al.] // *Rheumatology International*. — 2017. — Vol. 37. — No 12. — P. 2027–2034.

213. Lee, Y.C. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors / Y.C. Lee [et al.] // *Arthritis and rheumatology* (Hoboken). — 2014. — Vol. 66. — No 8. — P. 2006–2014.

214. Lee, Y.C. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis / Y.C. Lee [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — No 1. — P. 59–68.

215. Lehane, E. Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper / E. Lehane, G. McCarthy // *International Journal of Nursing Studies*. — 2007. — Vol. 44. — No 8. — P. 1468–1477.

216. Lerman, S.F. The role of catastrophising in rheumatic diseases / S.F. Lerman, J.A. Haythornthwaite // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2017. — Vol. 35. — No 5. — P. S32–S36.

217. Levitsky, A. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial / A. Levitsky [et al.] // *RMD Open*. — 2017. — Vol. 3. — No 2. — P. e000458.

218. Leweke, F. Is Alexithymia associated with specific mental disorders? / F. Leweke [et al.] // *Psychopathology*. — 2012. — Vol. 45. — No 1. — P. 22–28.

219. Li, L. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Li [et al.] // *Patient preference and adherence*. — 2017. — Vol. 11. — P. 1343–1356.

220. Li, X. The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work / X. Li, M.A. Gignac, A.H. Anis // *Medical care*. — 2006. — Vol. 44. — No 4. — P. 304–310.

221. Lin, E.H. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis / E.H. Lin [et al.] // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — No 18. — P. 2428.

222. Liu, Y. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis / Y. Liu, R.C. Ho, A. Mak // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 15. — No 2. — P. 183–187.

223. Lopez-Olivo, M.A. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis / M.A. Lopez-Olivo [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — No 6. — Art. No. CD000957.

224. Lu, M.-C. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study / M.-C. Lu [et al.] // *Scientific reports*. — 2016. — No 6. — Art. No. 20647.

225. Lu, Y. Chronic administration of fluoxetine and pro-inflammatory cytokine change in a rat model of depression / Y. Lu [et al.] // *PLOS ONE*. — 2017. — Vol. 12. — No 10. — P. e0186700.

226. Lustman, P.J. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P.J. Lustman [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. — 2006. — Vol. 63. — No 5. — P. 521–529.

227. Macer, B.J. Antidepressants in inflammatory bowel disease: a systematic review / B.J. Macer, S.L. Prady, A. Mikocka-Walus // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2017. — Vol. 23. — No 4. — P. 534–550.

228. Machado, D.A. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the Latin American Region / D.A. Machado [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. — 2014. — Vol. 20. — No 1. — P. 25–33.

229. Madsen, S.G. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review / S.G. Madsen [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 45. — No 4. — P. 255–261.

230. Margaretten, M. Socioeconomic determinants of disability and depression in patients with rheumatoid arthritis / M. Margaretten [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2011. — Vol. 63. — No 2. — P. 240–246.

231. Markenson, J.A. Comparison of physician and patient global assessments over time in patients with rheumatoid arthritis / J.A. Markenson [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. — 2013. — Vol. 19. — No 6. — P. 317–323.
232. Marrie, R.A. Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease / R.A. Marrie [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. — 2017. — Vol. 101. — P. 17–23.
233. Marrie, R.A. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease / R.A. Marrie [et al.] // *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. — 2019. — Vol. 28. — No 3. — P. 333–342.
234. Martin, S.L. 5-HT modulation of pain perception in humans / S.L. Martin [et al.] // *Psychopharmacology*. — 2017. — Vol. 234. — No 19. — P. 2929–2939.
235. Masood, A. Are we missing the diagnosis of depression in patients with rheumatoid arthritis at a tertiary care facility? A. Masood [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. — 2017. — Vol. 33. — No 2. — P. 300–305.
236. Matcham, F. Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis? A prospective study / F. Matcham [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2016. — Vol. 17. — No 1. — P. 155.
237. Matcham, F. Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review / F. Matcham [et al.] // *Clinical Psychology Review*. — 2015. — Vol. 39. — P. 16–29.
238. Matcham, F. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial / F. Matcham [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2016. — Vol. 55. — No 2. — P. 268–278.
239. Matcham, F. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham [et al.] // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 12. — P. 2136–2148.

240. Matthey, D.L. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis / D.L. Matthey [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No 10. — P. 2021–2024.

241. McIntyre, R.S. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions / R.S. McIntyre [et al.] // *Depression and Anxiety*. — 2013. — Vol. 30. — No 6. — P. 515–527.

242. McWilliams, D.F. Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: Results from the British society for rheumatology biologics register / D.F. McWilliams, D.A. Walsh // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2016. — Vol. 17. — P. 337.

243. Meade, T. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review / T. Meade [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2018. — Vol 70. — No 1. — P. 39–52.

244. Meeus, M. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / M. Meeus [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2012. — Vol. 41. — No 4. — P. 556–567.

245. Mehta, S. Mood, disability, and quality of life among a subgroup of rheumatoid arthritis individuals with experiential avoidance and anxiety sensitivity / S. Mehta [et al.] // *Pain Research and Management*. — 2016. — Vol. 2016. — Art. ID 7241856.

246. Meneses, F.M. Patients with rheumatoid arthritis and chronic pain display enhanced alpha power density at rest / F.M. Meneses [et al.] // *Frontiers in human neuroscience*. — 2016. — Vol. 10. — P. 395.

247. Mennini, F.S. Economic burden of rheumatoid arthritis in Italy: possible consequences on anti-citrullinated protein antibody-positive patients / F.S. Mennini [et al.] // *Clinical drug investigation*. — 2017. — Vol. 37. — No 4. — P. 375–386.

248. Mian, A.N. Optimal responses in disease activity scores to treatment in rheumatoid arthritis: Is a DAS28 reduction of >1.2 sufficient? / A.N. Mian [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 142.

249. Michelsen, B. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study / B. Michelsen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 11. — P. 1906–1910.

250. Mikocka-Walus, A.A. «It doesn't do any harm, but patients feel better»: A qualitative exploratory study on gastroenterologists' perspectives on the role of antidepressants in inflammatory bowel disease / A.A. Mikocka-Walus [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 38.

251. Mikuls, T.R. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody / T.R. Mikuls [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2004. — Vol. 50. — No 12. — P. 3776–3782.

252. Miller, G.E. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity / G.E. Miller, S.W. Cole // *Biological psychiatry*. — 2012. — Vol. 72. — No 1. — P. 34–40.

253. Miwa, Y. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients achieving functional remission with six months of biological DMARDs treatment / Y. Miwa [et al.] // *Internal Medicine*. — 2017. — Vol. 56. — No 8. — P. 903–906.

254. Miwa, Y. Comparative study of infliximab therapy and methotrexate monotherapy to improve the clinical effect in rheumatoid arthritis patients / Y. Miwa [et al.] // *Internal medicine*. — 2016. — Vol. 55. — No 18. — P. 2581–2585.

255. Miwa, Y. The relationship between the serum oxytocin levels, disease activity, the ADLs and the QOL in Patients with rheumatoid arthritis / Y. Miwa [et al.] // *Internal Medicine*. — 2017. — Vol. 56. — No 23. — P. 3167–3172.

256. Mohammed, R.H. Predictors of European League Against Rheumatism (EULAR) good response, DAS-28 remission and sustained responses to TNF-inhibitors

in rheumatoid arthritis: a prospective study in refractory disease / R.H. Mohammed [et al.] // SpringerPlus. — 2015. — Vol. 4. — P. 207.

257. Molenaar, E.T. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission / E.T. Molenaar, A.E. Voskuyl, B.A. Dijkmans // The Journal of rheumatology. — 2002. — Vol. 29. — No 2. — P. 267–270.

258. Montgomery, S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // The British journal of psychiatry. — 1979. — Vol. 134. — P. 382–389.

259. Moreland, L.W. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis / L.W. Moreland [et al.] // Arthritis Care and Research. — 2006. — Vol. 55. — No 2. — P. 287–293.

260. Morris, A. Long-term patterns of depression and associations with health and function in a panel study of rheumatoid arthritis / A. Morris [et al.] // Journal of Health Psychology. — 2013. — Vol. 16. — No 4. — P. 667–677.

261. Müller, N. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression / N. Müller, M.J. Schwarz // Current pharmaceutical design. — 2008. — Vol. 14. — No 14. — P. 1452–1465.

262. Murphy, J. Alexithymia is associated with a multidomain, multidimensional failure of interoception: evidence from novel tests / J. Murphy, C. Catmur, G. Bird // Journal of Experimental Psychology: General. — 2018. — Vol. 147. — No 3. — P. 398–408.

263. Murphy, J. Interoception and psychopathology: A developmental neuroscience perspective / J. Murphy [et al.] // Developmental Cognitive Neuroscience. — 2017. — Vol. 23. — P. 45–56.

264. Murray, C.J. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // Lancet. — 2017. — Vol. 390. — No 10100. — P. 1460–1464.

265. Musselman, D.L. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa / D.L. Musselman [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2001. — Vol. 344. — No 13. — P. 961–966.

266. Nam, J.L. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / J.L. Nam [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 1113–1136.

267. Naragon-Gainey, K. Meta-analysis of the relations of anxiety sensitivity to the depressive and anxiety disorders / K. Naragon-Gainey // *Psychological Bulletin*. — 2010. — Vol. 136. — No 1. — P. 128–150.

268. Nas, K. Psychological status is associated with health related quality of life in patients with rheumatoid arthritis / K. Nas [et al.] // *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. — 2011. — Vol. 24. — No 2. — P. 95–100.

269. Nasonov, E.L. Does Russia need a treat-to-target initiative? / E.L. Nasonov, D.E. Karateev // *Rheumatology*. — 2015. — Vol. 54. — No 3. — P. 381–382.

270. Nazimek, K. Repeatedly administered antidepressant drugs modulate humoral and cellular immune response in mice through action on macrophages / K. Nazimek [et al.] // *Experimental biology and medicine*. — 2016. — Vol. 241. — No 14. — P. 1540–1550.

271. Nazimek, K. The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs / K. Nazimek [et al.] // *Immunobiology*. — 2017. — Vol. 222. — No 6. — P. 823–830.

272. Newcomer, J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review / J.W. Newcomer // *CNS drugs*. — 2005. — Vol. 19. — Suppl 1. — P. 1–93.

273. Nicassio, P.M. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis / P.M. Nicassio [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2012. — Vol. 39. — No 9. — P. 1807–1813.

274. Nieuwlaat, R. Interventions for enhancing medication adherence / R. Nieuwlaat [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — No 11. — Art. No CD000011.

275. Nikiphorou, E. Biologics registers in RA: Methodological aspects, current role and future applications / E. Nikiphorou, M.H. Buch, K.L. Hyrich // *Nature Reviews Rheumatology*. — 2017. — Vol. 13. — No 8. — P. 503–510.

276. Nikolaus, S. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review / S. Nikolaus [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2013. — Vol. 65. — No 7. — P. 1128–1146.

277. Nordin, Å. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures — a systematic review / Å. Nordin [et al.] // *BMC Medical Research Methodology*. — 2016. — Vol. 16. — No 1. — P. 62.

278. Novaes, G.S. Correlation of fatigue with pain and disability in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, respectively / G.S. Novaes [et al.] // *Revista Brasileira de Reumatologia*. — 2011. — Vol. 51. — No 5. — P. 447–455.

279. Numakawa, T. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition / T. Numakawa [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. — 2014. — Vol. 5. — P. 136.

280. Odegård, S. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis / S. Odegård [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 9. — P. 1195–1201.

281. Ohayon, M.M. Chronic pain and major depressive disorder in the general population / M.M. Ohayon, A.F. Schatzberg // *Journal of Psychiatric Research*. — 2010. — Vol. 44. — No 7. — P. 454–461.

282. Olsen, C.L. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis patients in remission or in a low disease activity state / C.L. Olsen [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2016. — Vol. 68. — No 7. — P. 1043–1048.

283. Olsson, I. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice / I. Olsson, A. Mykletun, A.A. Dahl // *BMC psychiatry*. — 2005. — Vol. 5. — P. 46.

284. Ormseth, S.R. Multidimensional model of disability and role functioning in rheumatoid arthritis / S.R. Ormseth [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2015. — Vol. 67. — No 12. — P. 1686–1692.

285. Overman, C.L. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study / C.L. Overman [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2016. — Vol. 35. — No 2. — P. 409–415.

286. Ozgonenel, L. The relation of serum vascular endothelial growth factor level with disease duration and activity in patients with rheumatoid arthritis / L. Ozgonenel [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2010. — Vol. 29. — No 5. — P. 473–477.

287. Pae, C.-U. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants / C.-U. Pae [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. — 2009. — Vol. 10. — No 10. — P. 1561–1570.

288. Pan, Z. Pharmacological treatment of cognitive symptoms in major depressive disorder / Z. Pan [et al.] // *CNS and neurological disorders drug targets*. — 2017. — Vol. 16. — No 8. — P. 891–899.

289. Pariante, C.M. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments / C.M. Pariante, S.L. Lightman // *Trends in Neurosciences*. — 2008. — Vol. 31. — No 9. — P. 464–468.

290. Pasma, A. Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease / A. Pasma [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2015. — Vol. 17. — No 1. — P. 281.

291. Patten, S.B. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low / S.B. Patten [et al.] // *BMC psychiatry*. — 2009. — Vol. 9. — P. 19.

292. Patten, S.B. An analysis of data from two general health surveys found that increased incidence and duration contributed to elevated prevalence of major depression in persons with chronic medical conditions / S.B. Patten [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. — 2005. — Vol. 58. — No 2. — P. 184–189.

293. Patten S.B. Long-term medical conditions and major depression in the Canadian population / S.B. Patten [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry*. — 1999. — Vol. 44. — No 2. — P. 151–157.

294. Pedard, M. Brain-derived neurotrophic factor in adjuvant-induced arthritis in rats. Relationship with inflammation and endothelial dysfunction / M. Pedard [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2017. — Vol. 82. — P. 249–254.

295. Pereira, D.F. Is articular pain in rheumatoid arthritis correlated with ultrasound power Doppler findings? / D.F. Pereira [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2015. — Vol. 34. — No 11. — P. 1975–1979.

296. Perrot, S. Guidelines for the use of antidepressants in painful rheumatic conditions / S. Perrot [et al.] // *European Journal of Pain*. — 2006. — Vol. 10. — No 3. — P. 185–192.

297. Pers, Y.-M. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice / Y.-M. Pers [et al.] // *Rheumatology*. — 2014. — Vol. 53. — No 1. — P. 76–84.

298. Petersen, L.E. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors / L.E. Petersen [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2018. — Vol. 37. — No 5. — P. 1171–1181.

299. Pinho De Oliveira Ribeiro, N. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, flunomide and biological drugs / N. Pinho De Oliveira Ribeiro [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. — 2013. — Vol. 54. — No 8. — P. 1185–1189.

300. Pinto-Gouveia, J. The first 2 years of rheumatoid arthritis: The influence of acceptance on pain, physical limitation and depression / J. Pinto-Gouveia, J. Costa,

J. Marôco // *Journal of Health Psychology*. — 2015. — Vol. 20. — No 1. — P. 102–112.

301. Pollard, L.C. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity / L.C. Pollard [et al.] // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — No 7. — P. 885–889.

302. Radner, H. Remission in rheumatoid arthritis: Benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs / H. Radner, J.S. Smolen, D. Aletaha // *Arthritis Research and Therapy*. — 2014. — Vol. 16. — No 1. — P. R56.

303. Radojkovic, J. Improvement of glycemic control in insulin-dependent diabetics with depression by concomitant treatment with antidepressants / J. Radojkovic [et al.] // *Medical Science Monitor*. — 2016. — Vol. 22. — P. 2133–2143.

304. Raedler, T.J. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder / T.J. Raedler // *Current Opinion in Psychiatry*. — 2011. — Vol. 24. — No 6. — P. 519–525.

305. Raftery, G. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study / G. Raftery [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2012. — Vol. 14. — No 6. — P. R263.

306. Raison, C.L. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression / C.L. Raison [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — Vol. 70. — No 1. — P. 31–41.

307. Ramsey-Goldman, R. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / R. Ramsey-Goldman, N. Rothrock // *PM and R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. — 2010. — Vol. 2. — No 5. — P. 384–392.

308. Ranzolin, A. 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 / A. Ranzolin [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2009. — Vol. 61. — No 6. — P. 794–800.

309. Rapaport, E. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World

Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature / E. Rapaport, R. Bernard, E. Corday // *Circulation*. — 1979. — Vol. 59. — No 3. — P. 607–609.

310. Rasmussen, S. Vagal influences in rheumatoid arthritis / S. Rasmussen [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 2017. — Vol. 47. — No 1. — P. 1–11.

311. Rathbun, A.M. A Prospective evaluation of the effects of prevalent depressive symptoms on disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with biologic response modifiers / A.M. Rathbun, L.R. Harrold, G.W. Reed // *Clinical Therapeutics*. — 2016. — Vol. 38. — No 7. — P. 1759-1772.e3.

312. Rathbun, A.M. Temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity / A.M. Rathbun, L.R. Harrold, G.W. Reed // *Arthritis Care and Research*. — 2015. — Vol. 67. — No 6. — P. 765–775.

313. Rathbun, A.M. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: A systematic review / A.M. Rathbun, G.W. Reed, L.R. Harrold // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 10. — P. 1785–1794.

314. Ravelli, A.C. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine / A.C. Ravelli [et al.] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — No 9097. — P. 173–177.

315. Ream, E. Fatigue: A concept analysis / E. Ream, A. Richardson // *International Journal of Nursing Studies*. — 1996. — Vol. 33. — No 5. — P. 519–529.

316. Réus G.Z. Mechanism of synergistic action on behavior, oxidative stress and inflammation following co-treatment with ketamine and different antidepressant classes / G.Z. Réus [et al.] // *Pharmacological Reports*. — 2017. — Vol. 69. — No 5. — P. 1094–1102.

317. Rezaei F. Depression and pain in patients with rheumatoid arthritis: Mediating role of illness perception / F. Rezaei [et al.] // *The Egyptian Rheumatologist*. — 2014. — Vol. 36. — No 2. — P. 57–64.

318. Richards, B.L. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis / B.L. Richards, S.L. Whittle, R. Buchbinder // Cochrane database of systematic reviews. — 2011. — No 11. — Art. No CD008920.

319. Richards, B.L. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis / B.L. Richards, S.L. Whittle, R. Buchbinder // The Cochrane database of systematic reviews. — 2012. — No 1. — Art. No CD008921.

320. Richards, B.L. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review / B.L. Richards [et al.] // Journal of Rheumatology. Supplement. — 2012. — Vol. 90. — P. 21–27.

321. Romão, V.C. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? / V.C. Romão [et al.] // Arthritis research and therapy. — Vol. 19. — 2017. — No 1. — P. 239 c.

322. Rongen-van Dartel, S.A. A multidimensional «path analysis» model of factors explaining fatigue in rheumatoid arthritis / S.A. Rongen-van Dartel [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. — Vol. 34. — No 2. — P. 200–206.

323. Ross, K.M. Close relationship qualities and maternal peripheral inflammation during pregnancy / K.M. Ross [et al.] // Psychoneuroendocrinology. — 2017. — Vol. 77. — P. 252–260.

324. Roubille, C. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative / C. Roubille [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2015. — Vol. 42. — No 10. — P. 1767–1780.

325. Rupp, I. Poor and good health outcomes in rheumatoid arthritis: The role of comorbidity / I. Rupp [et al.] // Journal of Rheumatology. — 2006. — Vol. 33. — No 8. — P. 1488–1495.

326. Saariaho, A.S. Alexithymia and depression in a chronic pain patient sample / A.S. Saariaho [et al.] // General Hospital Psychiatry. — 2013. — Vol. 35. — No 3. — P. 239–245.

327. Sambamoorthi, U. Healthcare burden of depression in adults with arthritis / U. Sambamoorthi, D. Shah, X. Zhao // *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. — 2017. — Vol. 17. — No 1. — P. 53–65.

328. Saragoussi, D. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study / D. Saragoussi [et al.] // *Neuropsychiatric disease and treatment*. — 2018. — Vol. 14. — P. 1339–1350.

329. Sarkar, S. Antidepressant pretreatment for the prevention of interferon alfa-associated depression: A systematic review and meta-analysis / S. Sarkar, M. Schaefer // *Psychosomatics*. — 2014. — Vol. 55. — No 3. — P. 221–234.

330. Sato, H. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) in patients with rheumatoid arthritis / H. Sato [et al.] // *Internal medicine*. — 2016. — Vol. 55. — No 2. — P. 121–126.

331. Scheiman-Elazary, A. The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis / A. Scheiman-Elazary [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No 3. — P. 512–523.

332. Schmidt, F.M. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity / F.M. Schmidt [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. — 2014. — Vol. 55. — No 1. — P. 29–34.

333. Scublinsky, D. Quantifying disease in challenging conditions: incidence and prevalence of rheumatoid arthritis / D. Scublinsky, C.D. Gonzalez // *The Journal of Rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No 7. — P. 1263–1264.

334. Serafini, G. Extreme sensory processing patterns show a complex association with depression, and impulsivity, alexithymia, and hopelessness / G. Serafini [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. — 2017. — Vol. 210. — P. 249–257.

335. Sergeant, J.C. OP0013 Prediction of non-response to methotrexate therapy in The Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS) / J.C. Sergeant [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl 2. — P. 57.2-58.

336. Shahouri, S.H. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: Application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria / S.H. Shahouri [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No 11. — P. 3204–3215.

337. Shaw, Y. Rheumatoid arthritis patients' motivations for accepting or resisting disease-modifying antirheumatic drug treatment regimens / Y. Shaw [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2017. — Vol. 70. — No 4. — P. 533-541.

338. Sheehy, C. Depression in rheumatoid arthritis — Underscoring the problem / C. Sheehy, E. Murphy, M. Barry // *Rheumatology*. — 2006. — Vol. 45. — No 11. — P. 1325–1327.

339. Shilyansky, C. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: A randomised longitudinal study / C. Shilyansky [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. — 2016. — Vol. 3. — No 5. — P. 425–435.

340. Shin, S.Y. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis / S.Y. Shin [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2012. — Vol. 64. — No 8. — P. 1144–1150.

341. Slaughter, J.R. Clinical outcomes following a trial of sertraline in rheumatoid arthritis / J.R. Slaughter [et al.] // *Psychosomatics*. — 2002. — Vol. 43. — No 1. — P. 36–41.

342. Slavich, G.M. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression / G.M. Slavich, M.R. Irwin // *Psychological bulletin*. — 2014. — Vol. 140. — No 3. — P. 774–815.

343. Smolen, J.S. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J.S. Smolen [et al.] // *Rheumatology*. — 2003. — Vol. 42. — No 2. — P. 244–257.

344. Smolen, J.S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J.S. Smolen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 960–977.

345. Smolen, J.S. Rheumatoid arthritis / J.S. Smolen, D. Aletaha, I.B. McInnes // *The Lancet*. — 2016. — Vol. 388. — No 10055. — P. 2023–2038.

346. Snyder, H.R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review / H.R. Snyder // *Psychological Bulletin*. — 2013. — Vol. 139. — No 1. — P. 81–132.

347. Søgaaard, R. The significance of presenteeism for the value of lost production: The case of rheumatoid arthritis / R. Søgaaard [et al.] // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. — 2010. — Vol. 2. — No 1. — P. 105–112.

348. Sokka, T. Remission and rheumatoid arthritis data on patients receiving usual care in twenty-four countries / T. Sokka [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 9. — P. 2642–2651.

349. Sokka, T. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores / T. Sokka, A. Kankainen, P. Hannonen // *Arthritis and Rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — No 2. — P. 386.

350. Sokka, T. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study / T. Sokka [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2010. — Vol. 12. — No 2. — P. R42.

351. Soliman, M.M. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register / M.M. Soliman [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 2012. — Vol. 39. — No 2. — P. 240–246.

352. Son, K.M. Contribution of subjective Disease Activity Score 28 (DAS28) components to the response to treatment of rheumatoid arthritis / K.M. Son [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2017. — Vol. 36. — No 6. — P. 1221–1227.

353. Soósová, M.S. Anxiety and depression in Slovak patients with rheumatoid arthritis / M.S. Soósová [et al.] // *Journal of Mental Health*. — 2017. — Vol. 26. — No 1. — P. 21–27.

354. Souto, A. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases / A. Souto, J.R. Maneiro, J.J. Gómez-Reino // *Rheumatology*. — 2015. — Vol. 55. — No 3. — P. 523–534.

355. Sowden, S. The specificity of the link between alexithymia, interoception, and imitation / S. Sowden [et al.] // *Journal of experimental psychology: human perception and performance*. — 2016. — Vol. 42. — No 11. — P. 1687–1692.

356. Spies, C.M. Prednisone chronotherapy / C.M. Spies [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — Vol. 29. — No 5. — Suppl 68. — P. S42-5.

357. Spitzer, C. Gender-specific association between childhood trauma and rheumatoid arthritis: A case-control study / C. Spitzer [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. — 2013. — Vol. 74. — No 4. — P. 296–300.

358. Steger, M.F. Depression and everyday social activity, belonging, and well-being / M.F. Steger, T.B. Kashdan // *Journal of Counseling Psychology*. — 2009. — Vol. 56. — No 2. — P. 289–300.

359. Steinbrocker, O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C.H. Traeger, R.C. Batterman // *Journal of the American Medical Association*. — 1949. — Vol. 140. — No 8. — P. 659–662.

360. Stojanovich, L. Stress and autoimmunity / L. Stojanovich // *Autoimmunity reviews*. — 2010. — Vol. 9. — No 5. — P. A271–A276.

361. Strain, J. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st century / J. Strain, M. Blumenfield // *Psychosomatics*. — 2008. — Vol. 49. — No 2. — P. 93–96.

362. Strand, V. Impact of tocilizumab monotherapy on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from two randomised controlled trials / V. Strand [et al.] // *RMD Open*. — 2017. — Vol. 3. — No 2. — P. e000496.

363. Strand, V. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials / V. Strand, J.A. Singh // *American Journal of Managed Care*. — 2007. — Vol. 13. — Suppl 9. — P. S237-51.

364. Strand, V. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis / V. Strand [et al.] // *Rheumatology*. — 2016. — Vol. 55. — No 6. — P. 1031–1041.

365. Strand, V. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate / V. Strand [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 1999. — Vol. 159. — No 21. — P. 2542–2550.

366. Strawbridge, R. Biomarkers for depression: Recent insights, current challenges and future prospects / R. Strawbridge, A.H. Young, A.J. Cleare // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2017. — Vol. 13. — P. 1245–1262.

367. Sturgeon, J.A. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways / J.A. Sturgeon, P.H. Finan, A.J. Zautra // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2016. — Vol. 12. — No 9. — P. 532–542.

368. Su, W.-J. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment / W.-J. Su, Z.-Y. Cao, C.-L. Jiang // *Sheng li xue bao [Acta physiologica Sinica]*. — 2017. — Vol. 69. — No 5. — P. 715–722.

369. Sugimoto, N. Incidence of comprehensive hospitalization due to infection, cardiovascular disease, fractures, and malignancies in patients with rheumatoid arthritis / N. Sugimoto [et al.] // *Rheumatology International*. — 2017. — Vol. 37. — No 11. — P. 1871–1878.

370. Svensson, B. Long-term sustained remission in a cohort study of patients with rheumatoid arthritis: Choice of remission criteria / B. Svensson [et al.] // *BMJ Open*. — 2013. — Vol. 3. — No 9. — P. e003554.

371. Szady, P. Fatigue and sleep quality in rheumatoid arthritis patients during hospital admission / P. Szady, G. Bączyk, K. Kozłowska // *Reumatologia*. — 2017. — Vol. 55. — No 2. — P. 65–72.

372. Szekanecz, Z. VEGF as an activity marker in rheumatoid arthritis / Z. Szekanecz, A.E. Koch // *International journal of clinical rheumatology*. — 2010. — Vol. 5. — No 3. — P. 287–289.

373. Taylor-Gjevre, R.M. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients / R.M. Taylor-Gjevre [et al.] // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. — 2011. — Vol. 3. — No 5. — P. 227–233.

374. Tegethoff, M. Chronology of onset of mental disorders and physical diseases in mental-physical comorbidity — A national representative survey of adolescents / M. Tegethoff [et al.] // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11. — No 10. — P. e0165196.

375. Tektonidou, M.G. Suicidal ideation among adults with arthritis: Prevalence and subgroups at highest risk. Data from the 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Survey / M.G. Tektonidou, A. Dasgupta, M.M. Ward // *Arthritis Care and Research*. — 2011. — Vol. 63. — No 9. — P. 1322–1333.

376. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. — Geneva: WHO, 1993. — 263 p.

377. Tobinick, E.L. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration / E.L. Tobinick, H. Gross // *Journal of neuroinflammation*. — 2008. — Vol. 5. — P. 2.

378. Topp, C.W. The WHO-5 well-being index: a systematic review of the literature / C.W. Topp [et al.] // *Psychotherapy and Psychosomatics*. — 2015. — Vol. 84. — No 3. — P. 167–176.

379. Traki, L. Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab / L. Traki [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2014. — Vol. 33. — No 8. — P. 1055–1060.

380. Treharne, G.J. Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk / G.J. Treharne, A.C. Lyons, G.D. Kitas // *BMJ*. — 2000. — Vol. 321. — No 7271. — P. 1290.

381. Tristano, A.G., Impact of rheumatoid arthritis on sexual function / A.G. Tristano // *World journal of orthopedics*. — 2014. — Vol. 5. — No 2. — P. 107–111.

382. Tunks, E.R. Epidemiologic perspective on chronic pain treatment / E.R. Tunks, R. Weir, J. Crook // *The Canadian Journal of Psychiatry*. — 2008. — No 4. — Vol. 53. — P. 235–242.

383. Turchetti, G. The social cost of rheumatoid arthritis in Italy: The results of an estimation exercise / G. Turchetti, S. Bellelli, M. Mosca // *Reumatismo*. — 2013. — Vol. 65. — No 6. — P. 271–277.

384. Tweehuysen, L. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab / L. Tweehuysen [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2018. — Vol. 70. — No 1. — P. 60–68.

385. Twigg, S. Effect of fatigue, older age, higher body mass index, and female sex on disability in early rheumatoid arthritis in the treatment-to-target era / S. Twigg [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2018. — Vol. 70. — No 3. — P. 361–368.

386. Üçeyler, N. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome / N. Üçeyler, W. Häuser, C. Sommer // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 59. — No 9. — P. 1279–1298.

387. Uguz, F. Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis / F. Uguz [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. — 2009. — Vol. 63. — No 1. — P. 50–55.

388. Uhlig, T. The burden of disease in rheumatoid arthritis / T. Uhlig, R.H. Moe, T.K. Kvien // *Pharmacoeconomics*. — 2014. — Vol. 32. — No 9. — P. 841–851.

389. Valkanova, V. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / V. Valkanova, K.P. Ebmeier, C.L. Allan // *Journal of Affective Disorders*. — 2013. — Vol. 150. — No 3. — P. 736–744.

390. Van Dartel, S.A. Association between fatigue and pain in rheumatoid arthritis: Does pain precede fatigue or does fatigue precede pain? / S.A. Van Dartel [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2013. — Vol. 65. — No 6. — P. 862–869.

391. Van Den Hoek, J. Association of somatic comorbidities and comorbid depression with mortality in patients with rheumatoid arthritis: A 14-year prospective cohort study / J. Van Den Hoek [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2016. — No 8. — Vol. 68. — P. 1055–1060.

392. Van Der Kooi, E. A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in health assessment questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from the BeSt study / E. van der Kooi [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 1. — P. 168–171.

393. Van Everdingen, A.A. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies / A.A. Van Everdingen [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2004. — Vol. 51. — No 2. — P. 233–238.

394. Van Gestel, A.M. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology / A.M. van Gestel [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1999. — Vol. 26. — No 3. — P. 705–711.

395. Van Hoogmoed, D. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis / D. van Hoogmoed [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49. — No 7. — P. 1294–1302.

396. Van Onna, M. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities / M. van Onna, A. Boonen // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2016. — Vol. 17. — No 1. — P. 1–9.

397. Van Steenbergen, H.W. Fatigue in rheumatoid arthritis; A persistent problem: A large longitudinal study / H.W. Van Steenbergen [et al.] // *RMD Open*. — 2015. — Vol. 1. — P. e000041.

398. Van Tuyl, L.H. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review / L.H. van Tuyl [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2010. — Vol. 62. — No 1. — P. 108–117.

399. Van Vilsteren, M. Productivity at work and quality of life in patients with rheumatoid arthritis / M. van Vilsteren [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2015. — Vol. 16. — No 1. — P. 107.

400. Vazquez, I. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting / I. Vazquez [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2007. — Vol. 25. — No 2. — P. 231–238.

401. Vazquez-Villegas, M.L. Prognostic factors for permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis who received combination therapy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs / M.L. Vazquez-Villegas [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. — 2017. — Vol. 23. — No 7. — P. 376–382.

402. Vladimirova, N. Pain sensitisation in women with active rheumatoid arthritis: a comparative cross-sectional study / N. Vladimirova [et al.] // *Arthritis*. — 2015. — Vol. 2015. — Art. ID 434109.

403. Waimann, C.A. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence / C.A. Waimann [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — No 6. — P. 1421–1429.

404. Walker, E.A. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect / E.A. Walker [et al.] // *Psychosomatic medicine*. — 1997. — Vol. 59. — No 6. — P. 572–577.

405. Waltz, M. The social environment and health in rheumatoid arthritis: marital quality predicts individual variability in pain severity / M. Waltz, W. Kriegel, P. van't Pad Bosch // *Arthritis care and research*. — 1998. — Vol. 11. — No 5. — P. 356–374.

406. Wan, S.W. Health-related quality of life and its predictors among patients with rheumatoid arthritis / S.W. Wan [et al.] // *Applied Nursing Research*. — 2016. — Vol. 30. — P. 176–183.

407. Wang, B.C. Estimating the economic burden of rheumatoid arthritis in Taiwan using the national health insurance database / B.C. Wang [et al.] // *Drugs — Real World Outcomes*. — 2016. — Vol. 3.— No 1. — P. 107–114.

408. Ward, M.M. Origins of discordant responses among 3 rheumatoid arthritis improvement criteria / M.M. Ward [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2018. — Vol. 45. — No 6. — P. 745–752.

409. Wells, G.A. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective / G.A. Wells [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1993. — Vol. 20. — No 3. — P. 557–560.

410. Wevers-De Boer, K. Extended report: Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study) / K. Wevers-De Boer [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 9. — P. 1472–1477.

411. White, J. Association of inflammation with specific symptoms of depression in a general population of older people: The English Longitudinal Study of Ageing / J. White [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2017. — Vol. 61. — P. 27–30.

412. Widdifield, J. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis / J. Widdifield [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2013. — Vol. 65. — No 3. — P. 353–361.

413. Więdołcha, M. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers — A meta-analysis / M. Więdołcha [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2018. — Vol. 80. — Pt C. — P. 217–226.

414. Wijbrandts, C.A. Prediction of response to targeted treatment in rheumatoid arthritis / C.A. Wijbrandts, P.P. Tak // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2017. — Vol. 92. — No 7. — P. 1129–1143.

415. Withers, M.H. Identification and Treatment optimization of comorbid depression in rheumatoid arthritis / M.H. Withers, L.T. Gonzalez, G.A. Karpouzas // *Rheumatology and Therapy*. — 2017. — Vol. 4. — No 2. — P. 281–291.

416. Wolfe, F. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: Minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy / F. Wolfe, K. Michaud // *Journal of Rheumatology*. — 2007. — Vol. 34. — No 8. — P. 1674–1683.

417. Wolfe, F. Fatigue, rheumatoid arthritis, and anti-tumor necrosis factor therapy: An investigation in 24,831 patients / F. Wolfe, K. Michaud, T. Pincus // *Journal of Rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — No 11. — P. 2115–2120.

418. Wong, M. The influence of medication beliefs and other psychosocial factors on early discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs / M. Wong, D. Mulherin // *Musculoskeletal care*. — 2007. — Vol. 5. — No 3. — P. 148–159.

419. Xia, Y. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis / Y. Xia [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. — 2016. — Vol. 10. — P. 735–742.

420. Yalınay Dikmen, P. Relationship between MIDAS, depression, anxiety and alexithymia in migraine patients [electronic recourse] / P. Yalınay Dikmen [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. — 2017. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13760-017-0856-x>.

421. Yilmaz, N. Dysexecutive Syndrome / N. Yilmaz [et al.] // *Cognitive And Behavioral Neurology*. — 2012. — Vol. 25. — No 2. — P. 57–62.

422. Yilmaz, V. Rheumatoid Arthritis: Are psychological factors effective in disease flare? / V. Yilmaz [et al.] // *European Journal of Rheumatology*. — 2017. — Vol. 4. — No 2. — P. 127–132.

423. Yoon, B.Y. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis / B.Y. Yoon, J.-H. Lee, S.Y. Shin // *Rheumatology International*. — 2017. — Vol. 37. — No 10. — P. 1635–1641.

424. Younger, J. Personal mastery predicts pain, stress, fatigue, and blood pressure in adults with rheumatoid arthritis / J. Younger [et al.] // *Psychology and health*. — 2008. — Vol. 23. — No 5. — P. 515–535.

425. Yu, M.B. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients / M.B. Yu, A. Firek, W.H. Langridge // *Inflammopharmacology*. — 2018. — Vol. 26. — No 3. — P. 600–708.

426. Zautra, A.J. Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with and without history of recurrent depression / A.J. Zautra [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. — 2008. — Vol. 76. — No 3. — P. 408–421.

427. Zautra, A.J. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / A.J. Zautra, B.W. Smith // *Psychosomatic medicine*. — Vol. 63. — No 4. — P. 687–696.

428. Zautra, A.J. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis / A.J. Zautra [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — No 3. — P. 457–463.

429. Zhang, L. Treatment adherence and disease burden of individuals with rheumatic diseases admitted as outpatients to a large rheumatology center in Shanghai, China / L. Zhang [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. — 2017. — Vol. 11. — P. 1591–1601.

430. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta psychiatrica Scandinavica*. — 1983. — Vol. 67. — No 6. — P. 361–370.

431. Zilcha-Mano, S. Changes in well-being and quality of life in a randomized trial comparing dynamic psychotherapy and pharmacotherapy for major depressive

disorder / S. Zilcha-Mano [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. — 2014. — Vol. 152–154. — P. 538–542.

432. Żołnierczyk-Zreda, D. The relationship between work, mental health, physical health, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study [electronic resource] / D. Żołnierczyk-Zreda [et al.] // *Journal of Health Psychology*. — 2017. — URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1359105317727842>.

433. Zong, J.C. Gut-derived serotonin induced by depression promotes breast cancer bone metastasis through the RUNX2/PTHrP/RANKL pathway in mice / J.C. Zong [et al.] // *Oncology Reports*. — 2016. — Vol. 35. — No 2. — P. 739–748.

434. Zorn, J.V. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis / J.V. Zorn [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. — 2017. — Vol. 77. — P. 25–36.

435. Zwikker, H.E. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis / H.E. Zwikker [et al.] // *Patient preference and adherence*. — 2014. — Vol. 8. — P. 1635–1645.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

КРАТКАЯ ШКАЛА ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ (Brief Pain Inventory)

Краткая оценка боли


Дата: ___/___/___ Время: _____

Имя: _____
Фамилия Имя Отчество


1) В течение жизни большинство из нас время от времени испытывает боль, (такую как небольшая головная боль, растяжение связок и зубная боль). Испытываете ли Вы в настоящее время боль другую, не похожую на эти каждодневные боли?
 1. Да 2. Нет

2) На рисунке заштрихуйте область, в которой Вы испытываете боль; там, где она самая сильная поставьте «Х».

право лево



лево право



3) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает **САМУЮ СИЛЬНУЮ** боль, которую Вы испытали за последние 24 часа.

| | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Нет боли | | | | | | | | | | Боль настолько сильная, насколько можно представить |

4) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает **НАИМЕНЬШУЮ** боль, которую Вы испытали за последние 24 часа.

| | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Нет боли | | | | | | | | | | Боль настолько сильная, насколько можно представить |

5) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает Вашу боль **В СРЕДНЕМ**.

| | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Нет боли | | | | | | | | | | Боль настолько сильная, насколько можно представить |

6) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает Вашу боль **В ДАННЫЙ МОМЕНТ**.

| | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Нет боли | | | | | | | | | | Боль настолько сильная, насколько можно представить |

7) Какое лечение или лекарства Вы получаете для облегчения боли?

8) Насколько Ваша боль стала меньше от лечения или лекарств за последние 24 часа? Пожалуйста, обведите процент, который лучше всего соответствует тому, насколько меньше стала Ваша боль.

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------|
| 0% | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% | 100% |
| Не стала меньше | | | | | | | | | | Полное облегчение |

9) Обведите число, которое описывает, в какой степени за последние 24 часа боль ПОВЛИЯЛА на:

A. Общую активность:

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

B. Настроение:

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

C. Способность ходить:

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

D. Обычную работу (включая работу вне дома и по дому)

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

E. Отношения с другими людьми

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

F. Сон

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

G. Способность радоваться жизни

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Не повлияла | | | | | | | | | | Полностью повлияла |

СКРИНИНГОВАЯ КАРТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИИ¹

Уважаемый пациент! Вам предлагается заполнить опросник, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы каждый пункт был заполненным.

Ф. И. О.

Пол: Мужской

Женский

Год рождения / Возраст

Дата _____

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАНЯТОСТЬ

Работаю

Временно не работаю

Инвалид вследствие заболевания

Пенсионер по возрасту

СЕМЕЙНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ

Состою в браке

Вдовец / Вдова

В разводе либо расстались

В браке никогда не состоял(а)

ОБРАЗОВАНИЕ

Незаконченное среднее

Среднее

Незаконченное высшее

Высшее

ВЫ ОЦЕНИВАЕТЕ СВОЕ ЗДОРОВЬЕ В ЦЕЛОМ КАК:

(1) Хорошее

(2) Удовлетворительное

(3) Плохое

¹ См.: Краснов В.Н. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники. М.: Ярославский печатный двор, 2006.

В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА ВЫ ЧАСТО ИСПЫТЫВАЛИ:

| | ДА | НЕТ |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Ощущение слабости, упадка сил | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Нарушения сна | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Снижение интереса к привычным занятиям | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Снижение удовольствия от того, что ранее было приятно | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Чувство подавленности, угнетенности | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Чувство беспокойства, напряженности | <input type="checkbox"/> | |

ШКАЛА БЛАГОПОЛУЧИЯ ВОЗ (WHO-WBI-5)²

Пожалуйста, отметьте в каждом из пяти утверждений наиболее подходящий ответ о Вашем самочувствии в течение двух последних недель.

Пример: если у Вас было хорошее настроение и чувство бодрости более половины всего времени в течение двух последних недель, отметьте пункт 3 для первого утверждения.

| | В течение двух последних недель | 1 Все Время | 2 Большую часть времени | 3 Более половины всего времени | 4 Менее половины всего времени | 5 Иногда | 6 Никогда |
|---|---|-------------------|----------------------------------|--|--|-------------|--------------|
| 1 | У меня было хорошее настроение и чувство бодрости | | | | | | |
| 2 | Я чувствовал себя спокойно и раскованно | | | | | | |
| 3 | Я чувствовал себя активным и энергичным | | | | | | |
| 4 | Я просыпался бодрым и отдохнувшим | | | | | | |
| 5 | Моя жизнь была наполнена интересными событиями | | | | | | |

Обработка: складываются цифры, соответствующие пяти утверждениям. Результат представлен рядом от 0 (наихудшая возможность) до 25 (наилучшее состояние). Чтобы получить процентное выражение от 0 до 100, необходимо умножить полученную сумму на 4.

² См.: *Topp C.W., et al. The WHO-5 Well-Being Index: A Systematic Review of the Literature // Psychotherapy and Psychosomatics. 2015. Vol. 84. No 3. P. 167–176.*

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS)³

Прочтите каждый пункт и отметьте ответы, которые больше всего соответствуют Вашему самочувствию в течение прошедшей недели. Не думайте слишком долго, так как непосредственные ответы больше отражают Ваше состояние, чем результаты длительных раздумий

(Т) Я напряжен (-а) и мне не по себе

- 3 Большую часть времени
- 2 Часто
- 1 Иногда
- 0 Никогда

(Д) Я чувствую себя заторможенным (-ой)

- 3 Практически постоянно
- 2 Очень часто
- 1 Иногда
- 0 Никогда

(Д) Мне доставляет удовольствие, все, что раньше его приносило

- 0 Как всегда
- 1 Не так сильно
- 2 Немного
- 3 Совсем нет

(Т) Внутри все дрожит и сжимается

- 0 Никогда
- 1 Иногда
- 2 Довольно часто
- 3 Очень часто

(Т) У меня неприятное предчувствие, будто должно случиться что-то ужасное

- 3 Очень сильное
- 2 Не очень сильное
- 1 Небольшое
- 0 Совсем нет

(Д) Мне безразлична моя внешность

- 3 Верно
- 2 Почти, я гораздо меньше уделяю ей внимания, чем следует
- 1 Немного, но это меня не волнует
- 0 Нет

(Д) Я могу смеяться и видеть смешную сторону событий

- 0 Как всегда
- 1 Не так много
- 2 Очень редко
- 3 Совсем нет

(Т) Я суетлив, как будто должен (-а) постоянно двигаться

- 3 Очень сильно
- 2 Сильно
- 1 Не очень сильно
- 0 Совсем нет

³ См.: *Olsson I., Mykletun A., Dahl A.A.* The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice // *BMC psychiatry*. 2005. Vol. 5. P. 46.

(Т) Беспокойные мысли не дают мне покоя **(Д) Я думаю, что все будет хорошо**
 3 Большую часть времени 0 Как всегда думал
 2 Часто 1 Реже, чем обычно
 1 Иногда 2 Значительно реже
 0 Очень редко 3 Нет, я так не думаю

(Д) У меня хорошее настроение **(Т) У меня бывает внезапное чувство паники**
 3 Никогда 3 Очень часто
 2 Редко 2 Довольно часто
 1 Иногда 1 Иногда
 0 Большую часть времени 0 Никогда

(Т) Я могу спокойно сидеть и чувствовать себя расслабленным (-ой) **(Д) Мне доставляет удовольствие хорошая книга, музыка или кинофильм**
 0 Всегда 0 Часто
 1 Чаще всего 1 Иногда
 2 Редко 2 Не часто
 3 Никогда 3 Нет

Отметьте, пожалуйста, Ваш: пол М Ж, возраст: ____ лет,
 профессию _____

Диагноз: _____

Длительность тревоги/депрессии: _____

Предшествующие стрессовые события: _____

Результаты оцениваются отдельно для подшкал Т — тревога и Д — депрессия:

При сумме баллов ≥ 8 необходима диагностика тревожного, депрессивного расстройства или тревожной депрессии.

КАРТА ОЦЕНКИ ПСИХОТРАВМИРУЮЩИХ СИТУАЦИЙ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

По формальному содержанию.

1. Тяжелая болезнь и смерть близкого.
2. Изменение семейного статуса.
3. Изменение социального статуса (работы, места жительства).
4. Тяжесть собственной болезни и лечения.
5. Предательства, измены, тяжелые отношения с близкими людьми.
6. Постановка диагноза, дебют соматического заболевания.
7. Другие/комбинация:

По отношению к болезни:

1. Связанные с болезнью.
2. Независимые психосоциальные факторы.
3. Другие/комбинация:

По остроте:

1. Острые.
2. Острые с последующей хронификацией.
3. Обострение хронических.
4. Хронические.

Тип фиксации конфликта:

1. Препятствие в достижении поставленной цели.
2. Этический конфликт.
3. Конфликт изменения/разрушения внешних рамок.

ШКАЛА ВОСПРИЯТИЯ СТРЕССА (PSS 10)⁴

Инструкция: вопросы данной шкалы относятся к Вашим чувствам и переживаниям, которые у Вас могли возникать в течение последнего месяца. Отметьте, пожалуйста, для каждого из вопросов, как часто они возникали.

| | | никогда | почти никогда | иногда | довольно часто | очень часто |
|----|--|---------|------------------|--------|-------------------|----------------|
| 1 | В течение последнего месяца, как часто Вы были огорчены в связи с тем, что произошло что-то неожиданное? | | | | | |
| 2 | Как часто Вы чувствовали, что не в состоянии контролировать важные аспекты своей жизни? | | | | | |
| 3 | Как часто Вы чувствовали нервозность и напряженность? | | | | | |
| 4 | Как часто Вы чувствовали уверенность в том, что справляетесь со своими личными проблемами? | | | | | |
| 5 | Как часто Вы чувствовали, что все складывается по-вашему? | | | | | |
| 6 | Как часто Вы обнаруживали, что не справляетесь со всем тем, что должны были сделать? | | | | | |
| 7 | Как часто Вы могли контролировать свою раздражительность? | | | | | |
| 8 | Как часто Вы чувствовали, что Вы на высоте? | | | | | |
| 9 | Как часто Вы раздражались в связи с событиями, которые находятся вне Вашего контроля? | | | | | |
| 10 | Как часто Вы чувствовали, что не можете преодолеть обилие трудностей? | | | | | |

⁴ См.: Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress // Journal of Health and Social Behavior. 1983. Vol. 24. No 4. P. 386–396.