

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

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научные руководители:

Лисицына Татьяна Андреевна,
доктор медицинских наук,
Вельтищев Дмитрий Юрьевич,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Коршунов Николай Иванович,
доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры терапии института последипломного образования;
Иванов Станислав Викторович,
доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», главный научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 20.03.2020 на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан «...» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

И.С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Сегодня в качестве первостепенной цели лечения ревматоидного артрита (РА) рассматривают достижение ремиссии или минимальной активности заболевания: только в этих условиях замедляется суставная деструкция, сохраняется функциональный статус, качество жизни и трудоспособность больных [Smolen, 2017; Вакуленко].

Между тем даже с присоединением к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), через 6–12 мес. 50% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR) достигают лишь 40–60% больных [Hazlewood; Nam], а устойчивой ремиссии (более 2 лет) — лишь 6–16% [Cook; Svensson].

Среди предикторов ответа на терапию РА все чаще выделяют расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) [Matcham, 2015]. Распространенность РТДС и КН среди больных РА во много раз превышает таковую в общей популяции и достигает 63–93,6% и 30–85% соответственно [Лисицына, Вельтищев, 2015]. РТДС как в краткосрочном, так и в долгосрочном прогнозе ассоциируются со снижением эффективности терапии и приверженности лечению, более выраженной болью, усталостью и социальной дезадаптацией, низким качеством жизни, прогрессированием связанных с РА функциональных ограничений, более высоким риском преждевременной смерти [van den Hoek; Joshi, 2015; Margaretten; Matcham, 2015].

Результаты исследований, продемонстрировавших негативное влияние РТДС на активность и исходы РА, указывают на необходимость оценки эффективности терапии и исходов РА на фоне психофармакотерапии (ПФТ) РТДС. Установление особенностей течения РА в зависимости от динамики психических расстройств (ПР) и их коррекция является одним из основных компонентов персонифицированного подхода к ведению больных.

Степень разработанности темы. Согласно результатам исследований, ПФТ позволяет значительно снизить выраженность депрессии у больных РА [Fiest; Яльцева]. Между тем даже в отсутствие ПФТ регрессия симптомов депрессии сопровождается уменьшением выраженности боли, снижением активности заболевания и уменьшением выраженности функциональных ограничений по HAQ и AIMS-2 [Karpouzas, 2016; Pinto-Gouveia]. Однако работ, которые оценивали бы влияние ПФТ на течение и исходы РА в отдаленной перспективе, к настоящему времени опубликовано не было.

Цель исследования: определить особенности течения РА в зависимости от динамики коморбидных 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 исследования. Впервые в России в ретроспективно-проспективном пятилетнем исследовании продемонстрировано 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 работы. 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, клиничко-психопатологических и клиничко-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 удовлетворитель-

ного 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 клиничко-лабораторных данных, результатов скринингового, клиничко-психопатологического и клиничко-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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Общая характеристика обследованных больных. В исследование было включено 128 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с достоверным диагнозом РА, согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [Aletaha, 2010], подписавших информированное согласие на участие в исследовании в рамках научной темы № 354 с 2004 по 2011 г.

Все пациенты были обследованы автором в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также 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 1 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.

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. 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 $5,27 \pm 1,78$ балла, SDAI — $33,5 \pm 15,5$ (таблица 1). Средняя выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале VPI была умеренной ($5,4 \pm 2,4$ балла). Выраженность хронической усталости по шкале FSS была умеренной — 5,4 [4,0; 6,0]. Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил $1,42 \pm 0,78$. Качество жизни по шкале EQ-5D было низким, медиана значений EQ-5D оставила 0,52 [0,08; 0,66] балла. 96 (75,0%) больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 68 (53,1%) — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрелу составила 25,0 [12; 36,5] мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия) — 14,4 [5,7; 30,1] мг/л.

При включении в исследование 108 (84,4%) больных получали БПВП, в основном метотрексат (67 (52,3%)) и лефлуномид (29 (22,7%)), а также сульфасалазин (9 (7,0%)), метотрексат и лефлуномид (3 (2,3%)); длительность приема БПВП до включения в исследования не превышала 3 мес. Пациенты принимали БПВП не менее 60% от всего периода наблюдения.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных РА при включении в исследование ($n=128$)

Показатели	Значение
Возраст, лет	47,4±11,3
Пол, n (%)	
- мужчины	17 (13,3)
- женщины	111 (86,7)
Длительность РА, мес.	96 [48; 228]
ЧПС	8,4±6,3
ЧБС	12,4±7,0
Максимальная выраженность боли по VPI (VPI max), балл	5,4±2,39
Индекс DAS28, балл	5,27±1,78
Индекс SDAI, балл	33,5±15,5
Степень активности РА по индексу DAS28, 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)
Функциональный класс РА, n (%)	
- I	38 (29,7)
- II	62 (48,4)
- III	27 (21,1)
- IV	1 (0,8)
Число больных с внесуставными проявлениями РА, n (%)	57 (44,5)
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%)	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, n (%)	68 (53,1)
РФ позитивны, n (%)	96 (75,0)
РФ, МЕ/мл	58,2 [9,5; 232,0]
СОЭ по Вестергрону, 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% квантили].

Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг/сут., длительности приема — 8,5 [0; 60] мес., суммарной дозы — 1,75 [0; 12,8] г. ГИБП были назначены или продолжены 41 (32%) пациентом: ритуксимаб — 16 (12,5%), инфликсимаб — 10 (7,8%), тоцилизумаб — 8 (6,2%), абатацепт — 3 (2,3%), адалимумаб — 2 (1,6%), этанерцепт — 2 (1,6%). Длительность приема

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

Клинико-лабораторная характеристика больных в зависимости от выявленных ПР при включении в исследование. По результатам скрининга высокая вероятность ПР выявлена у 72,3% и 76,6% (скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики (В.Н. Краснов) и шкалы благополучия ВОЗ WBI-5 соответственно). По результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) высокая вероятность тревожного расстройства отмечалась у 52,3%, а депрессивного — у 23,4% пациентов с РА. Клинико-психопатологическим методом в соответствии с критериями МКБ-10 РТДС 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, у одного (0,8%) — биполярное аффективное расстройство. Среди 123 пациентов с РТДС у 13 (10,2%) также было диагностировано шизотипическое расстройство. Для единичного депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства ($n=52$) оценивалась тяжесть текущего депрессивного эпизода: у 10 пациентов (19,2%) 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 3 группы: большое депрессивное расстройство (41 (33,3%)), малое депрессивное расстройство (52 (42,3%)) и тревожные расстройства (30 (24,4%)). Помимо РТДС у 88 (68,8%) больных выявлены КН, представленные нарушениями логического мышления (у 63 (49,2%)), нарушениями механической (у 6 (4,7%)), ассоциативной (у 34 (26,6%)), механической и ассоциативной (у 42 (32,8%)) памяти.

Всем больным с диагностированными ПР ($n=123$) предложена ПФТ, подобранная индивидуально с учетом варианта и особенностей течения ПР. Психофармакотерапия включала назначение преимущественно антидепрессантов (сертралин до 50 мг/сут, агомелатин 25 мг/сут, миансерин 30 мг/сут, amitриптилин до 75 мг/сут), реже — нейролептиков (сульпирид до 300 мг/сут, флюпентиксол до 3 мг/сут, кветиапин до 200 мг/сут), в единичных случаях назначались анксиолитики (гидроксизин 25 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин до 2 мг/сут). Из 123 больных с ПР согласились на ПФТ 52 (42,3%), остальные пациенты, соответственно, не получили терапию психофармакологическими препаратами в связи с отказом или невозможностью динамического наблюдения у психиатра.

В зависимости от схемы лечения пациенты с ПР были разделены на 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

значимо больше мужчин, чем во 2-й. Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, длительности РА, рентгенологической стадии РА, серопозитивности по РФ/АЦЦП, индексу HAQ, числу болезненных суставов (ЧБС) и числу припухших суставов. Общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (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 и 2-й, а 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, чем в 1 и 2-й группах, получали пациенты 4-й группы. НПВП и БПВП получали практически все пациенты.

Исходно частота тревожных расстройств во всех группах значимо не различалась. Частота депрессивных расстройств, относящихся к малому депрессивному расстройству (легкий текущий депрессивный эпизод и дистимия), была меньше в группе 4 (БПВП, ГИБП с ПФТ) по сравнению с 1-й (БПВП), а большое депрессивное расстройство, напротив, чаще выявлялась у пациентов 4-й группы. Рекуррентная депрессия значимо чаще, чем в 1-й группе, встречалась в группах 2 (БПВП с ПФТ) и 4, где в последующем назначалась ПФТ (таблица 2).

Таблица 2. Частота и структура ПР при включении в исследование

Психиатрический диагноз	БПВП, n=39	БПВП с ПФТ, n=43	БПВП с ГИБП, n=32	БПВП, ПФТ с ГИБП, n=9	p
	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
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)	$p_{1-2}=0,013$; $p_{1-4}=0,018$
ЕДЭ	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
МДР	20 (51,3)	16 (37,2)	11 (34,4)	1 (11,1)	$p_{1-4}=0,03$
БДР	10 (25,6)	19 (44,2)	10 (31,3)	6 (66,7)	$p_{1-4}=0,027$

Примечание: ГТР — генерализованное тревожное расстройство; ЕДЭ — единичный депрессивный эпизод; БАР — биполярное аффективное расстройство; МДР — малое депрессивное расстройство; БДР — большое депрессивное расстройство. 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 шкале депрессии Монтегомери — Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale — MADRS)) в 4-й группе была значимо выше, чем в 1-й, а по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HAM-A) выраженность тревоги была значимо выше в группах 2 и 4. Стрессовые

факторы в течение года, предшествующего включению в исследование, выявлялись у 100% пациентов. Шизотипическое расстройство выявлено у 13 больных: 6 (46,1%) — в 1-й группе, 4 (30,8%) — во 2-й, и 3 (23,1%) — в 3-й, различия не значимы.

Методы исследования

Клинические методы исследования. Клиническое обследование проводилось в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России. При количественной оценке активности РА использовались индексы DAS 28 и SDAI [van Gestel; Smolen, 2003]. Эффективность терапии оценивалась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR (динамика DAS 28) и динамике SDAI [Aletaha, 2005; van Gestel].

Функциональная недостаточность и качество жизни пациентов оценивались с помощью индексов HAQ [Амирджанова] и EQ-5D-3L [Hurst]. Улучшение функционального состояния пациента определялось по динамике индекса HAQ [Kosinski; Wells]: минимальным клинически значимым изменением считалась разница значений индекса (Δ HAQ) $\leq -0,22$ 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.

Функциональный класс больных РА устанавливался по критериям ACR [Hochberg], рентгенологическая стадия — по методике Штейнброекера [Steinbrocker]. Наличие внесуставных проявлений и осложнений РА определялось в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [Насонов, 2017]. Характер, выраженность и динамику боли оценивали по «Краткому опроснику для оценки выраженности боли» (Brief Pain Inventory (BPI)). Использовалась также шкала выраженности усталости FSS (Fatigue Severity Scale). Если счет по шкале FSS был равен или превышал 4, усталость считалась клинически значимой [Krupp].

Комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование. Скрининг и диагностика ПР проводились психиатром и медицинским психологом. 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 применялись: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [Zigmond], скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики [Краснов], шкалы благополучия ВОЗ WBI-5 [Торп].

Клинико-психопатологическая диагностика проводилась в ходе полуструктурированного интервью, ПР классифицировались по МКБ-10 [The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research, 1993], а также по DSM-5 [American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, 2013]. Для оценки выраженности тревоги и депрессии психиатром заполнялись шкала

НАМ-А [Hamilton] и MADRS [Montgomery]. При клинико-патофизиологическом 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, и Шкалы восприятия стресса (PSS-10) [Cohen, 1994].

Клинико-психологическая диагностика проводилась при участии клинического психолога с использованием блока патофизиологических 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 смысловых ориентаций) [Зейгарник; Лурия; Рубинштейн; Херсонский].

Лабораторные методы обследования. Клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи проводили унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

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 процентиль]), где Me — медиана, а 25 и 75% — верхний и нижний квартили. Соответствие распределения нормальному проверялось с помощью критерия Шапиро — Уилка. 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), клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-

кривой. Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 до 1,0 (отсутствие или максимальная прогностическая сила). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [Герасимов].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Динамика стрессовых факторов и ПР. Динамика частоты и выраженности РТДС подробно проанализирована в зависимости от вариантов терапии через год у 112 (91,0%), и через 5 лет — у 83 (67,5%) больных.

Установлено, что тревожные расстройства адаптации — единственная форма РТДС, которая демонстрирует выраженную положительную динамику на фоне терапии РА: доля пациентов с тревожными расстройствами за 5 лет значимо снизилась в 1-й группе с 23,1 до 4,2% ($p=0,045$) и в 3-й — с 28,1 до 0% ($p=0,01$). Доля же больных с депрессивными расстройствами статистически значимо не изменилась ($p > 0,05$): процент пациентов с большим депрессивным расстройством за 5 лет увеличился в первой 1-й группе с 25,6 до 33,3% и в 3-й группе с 31,3 до 42,9%, а доля больных с малым депрессивным расстройством — в 1-й группе не изменилась (51,3 и 50%) и в 3-й — увеличилась с 34,4 до 52,4% соответственно. Также в отсутствии ПФТ неуклонно, однако статистически не значимо, возрастала частота КН.

Напротив, индивидуально подобранная ПФТ антидепрессантами приводила к существенному и стойкому регрессу всех вариантов РТДС: в группе 2 через 5 лет доля больных с РТДС снизилась на 93,1% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным), и в группе 4 — на 66,7 ($p=0,004$ по сравнению с исходным). Хотя на фоне ПФТ и отмечалось небольшое снижение частоты КН, различия не достигли статистической значимости.

Динамика показателей активности РА в зависимости от терапии. Снижение показателей активности РА отмечено при всех вариантах терапии. Через год и 5 лет выявлено значимое снижение числа припухших суставов во всех группах, ЧБС снизилось во всех группах через год и во всех, кроме 1-й, через 5 лет. ВАШ ООСЗ достоверно снизился через год только в группе 2, а через 5 лет — во всех, кроме 1-й. Достоверное уменьшение СОЭ отмечалось лишь в группе ГИБП к 5-му году. ВчСРБ несколько снизился во всех группах, но значимое снижение отмечалось только во 2-й группе через год. Что немаловажно, 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.

Мы также сравнили разности средних значений показателей активности РА. Исходя из динамики DAS 28 через 5 лет, наименее эффективной оказалась терапия только БПВП, а терапия БПВП с ГИБП и ПФТ — более эффективной, чем только БПВП и БПВП с ПФТ. Необходимо отметить, что пациенты принимали БПВП не менее 60% от длительности всего пери-

ода наблюдения. При этом доля больных РА, регулярно получающих БПВП, во 2-й группе через год значительно увеличилась и через 5 лет не изменилась, а в 4-й группе несколько уменьшилась — снижение приема БПВП было обусловлено низкой активностью РА, что косвенно указывает на положительное влияние ПФТ на приверженность больных лечению БПВП.

Оценка эффективности терапии РА. Оценка эффективности терапии РА проводилась в соответствии с изменениями показателей DAS 28 и SDAI через год и 5 лет после начала наблюдения и включала частоту достижения ремиссии (таблицы 3 и 4).

Таблица 3. 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 - по SDAI	3 (9,7) 3 (9,7)	9 (20,9) 9 (20,9)	5 (17,2) 16 (55,2)	3 (33,3) 5 (55,6)	н/д $p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$
Удовлетворительный - по DAS 28 - по SDAI	10 (32,3) 8 (25,8)	25 (58,1) 25 (58,0)	11 (37,9) 4 (13,8)	4 (44,4) 2 (22,2)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-2, 2-3} < 0,05$
Отсутствует - по DAS 28 - по SDAI	18 (58,1) 20 (64,5)	9 (21,0) 9 (21,0)	13 (44,8) 9 (31,0)	2 (22,3) 2 (22,3)	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$
Ремиссия - DAS 28 <2,6 - SDAI ≤3,3	7 (22,6) 0	3 (6,9) 3 (6,9)	2 (6,8) 0	0 0	н/д н/д

Таблица 4. Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через 5 лет после начала терапии

Ответ на терапию	БПВП, n=24	БПВП с ПФТ, n=29	БПВП с ГИБП, n=21	БПВП, ГИБП с ПФТ, n=9	p
	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

Удовлетворительный и хороший ответ на терапию РА, а также ремиссия чаще встречались среди пациентов, которые помимо БПВП и ГИБП прошли курс ПФТ. Эффективность проводимой терапии была сопоставима у пациентов, лечившихся ГИБП и у получавших БПВП в сочетании с ПФТ, что может быть обусловлено улучшением психического состояния, комплаентности пациентов на фоне ПФТ и, вероятно, противовоспалительным эффектом антидепрессантов.

Влияние динамики стрессовых факторов и ПР на восприятие боли. При включении в исследование жалобы на хроническую боль, локализирующуюся в области суставов, предъявляли 125 (97,7%) больных. Исходно показатели выраженности боли, а также ее влияния на различные аспекты жизни, были наиболее высокими в 4-й группе. По степени выраженности максимальной боли (VRI_{max}) пациенты исходно 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.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на вероятность выявления сильной боли по VRI_{max} через 5 лет использован метод линейной регрессии (рисунок 1). Максимальная выраженность боли 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. Кроме того, сильная боль не ассоциировалась с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ). Выраженность боли через 5 лет выше при лечении РА только базисными препаратами, без применения ГИБП и ПФТ, что говорит о значимой роли терапии ГИБП и своевременного лечения депрессии в снижении выраженности хронической боли у больных РА.

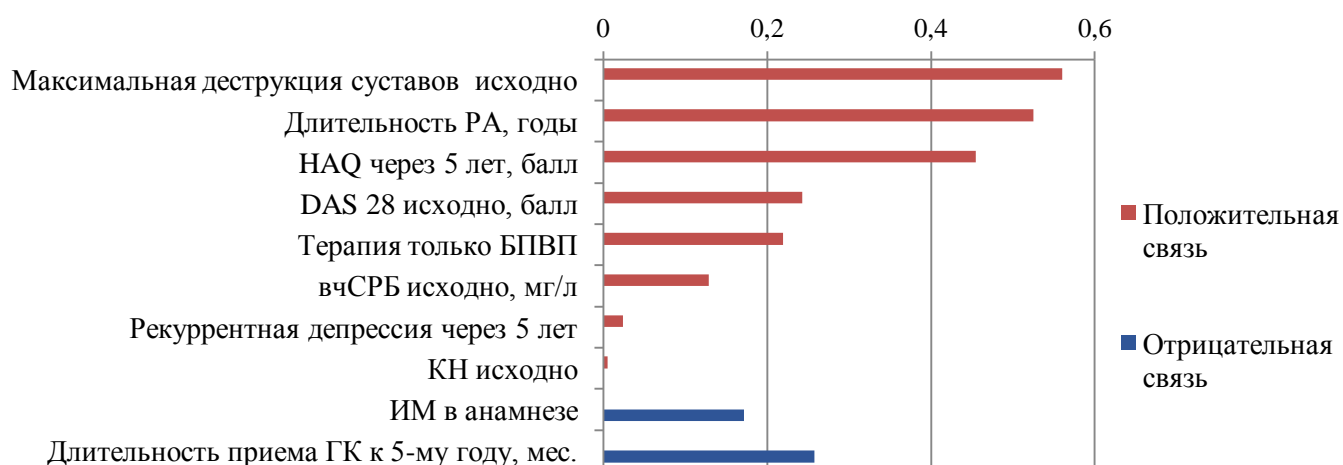


Рисунок 1. Прогностическая многофакторная модель сильной боли по VRI_{max} через 5 лет

Влияние динамики стрессовых факторов и ПР на выраженность хронической усталости. По исходной выраженности усталости пациенты были разделены на 2 группы — с клинически значимой усталостью (≥ 4 баллов по шкале FSS) и без клинически значимой усталости (< 4 баллов по шкале FSS). Исходно клинически значимую усталость испытывало большинство больных (79,7%), и значимо больше в 4-й группе при сравнении с остальными. В целом отмечено статистически значимое снижение выраженности усталости на фоне терапии, хотя группы в динамике значимо не различались между собой. Между тем во всех группах, кроме 1-й, наблюдалось значимое снижение балла по FSS по сравнению с исходными значениями, и в группах ПФТ (2 и 4) также отмечено снижение доли больных с клинически значимой усталостью.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на наличие клинически выраженной усталости через 5 лет использован метод линейной регрессии (рисунок 2). Согласно полученным результатам, выраженность усталости через 5 лет была в значительной степени обусловлена исходной выраженностью усталости, а также связана с ПР и стрессовыми факторами. Действительно, вошедшие в многофакторную модель показатели воспалительной активности РА (DAS 28, вчСРБ) и функциональной недостаточности (HAQ), пожилой возраст и наличие в анамнезе ИМ создают естественные предпосылки к возникновению усталости, однако хронический стресс и ПР, в особенности депрессия, усугубляют это состояние. Кроме того, 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, где проводилась ПФТ, и значимо снизилась частота РТДС. Можно предположить, что ПФТ, снижая частоту и выраженность РТДС у больных РА, способствовала и уменьшению выраженности усталости.

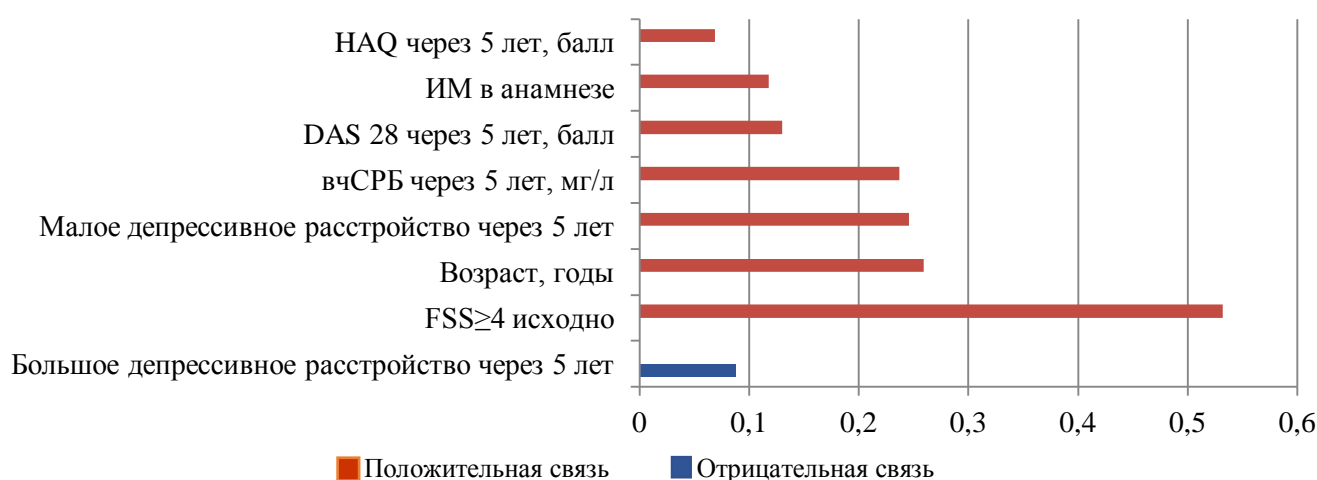


Рисунок 2. Прогностическая многофакторная модель клинически значимой усталости (FSS ≥ 4 баллов) через 5 лет наблюдения

Влияние динамики стрессовых факторов и ПР на функциональное состояние и качество жизни больных РА Исходно у пациентов во всех группах функциональное состояние по HAQ и качество жизни по EQ-5D были низкими. Через 5 лет качество жизни у больных во всех группах значимо не изменилось. Функциональное состояние в группах 1, 3 и 4 также значимо не изменилось, а в группе 2 — улучшилось и оказалось значимо выше, чем в остальных группах. Относительный риск сохранения функциональной недостаточности (отсутствия минимального клинически значимого изменения) у больных из 1-й группы был в 14 раз выше, чем у больных из 2-й, в 7 раз выше, чем у больных из 3-й, и в 6 раз выше, чем у больных из 4-й групп.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз улучшения (минимального клинически значимого изменения) индекса HAQ был использован метод линейной регрессии (рисунок 3). Согласно полученным данным, улучшение наиболее вероятно у пациентов РА с изначально более высоким уровнем СРБ и функциональной недостаточности по HAQ, 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.

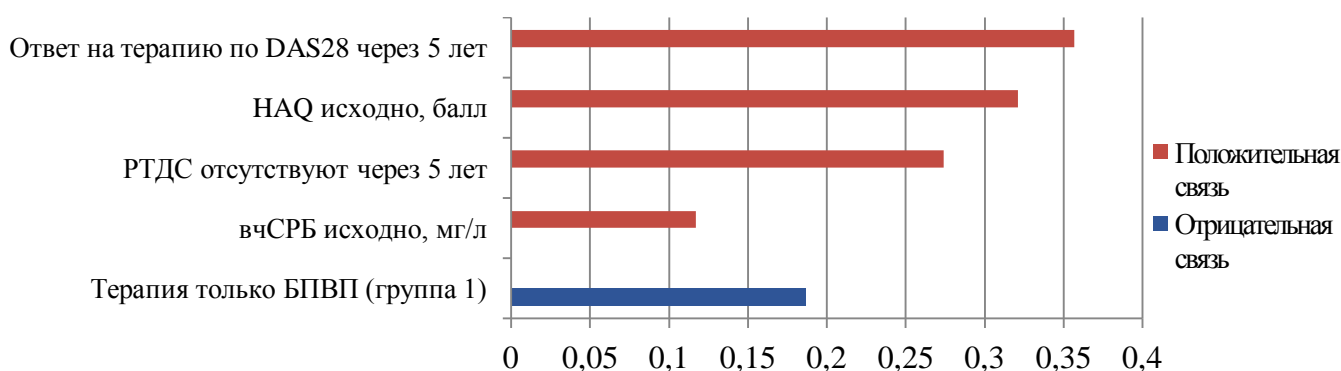


Рисунок 3. Прогностическая многофакторная модель минимального клинически значимого улучшения индекса HAQ через 5 лет

Прогнозирование эффективности терапии РА. Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз эффективности терапии по критериям EULAR через 5 лет использован метод линейной регрессии (рисунок 4). В результате многофакторного анализа показано, что положительно влияют на эффективность проводимой терапии молодой возраст, ПФТ РТДС, 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 индекс массы тела, отсутствие сахарного диабета, ИМ в анамнезе и шизотипическое расстройство).

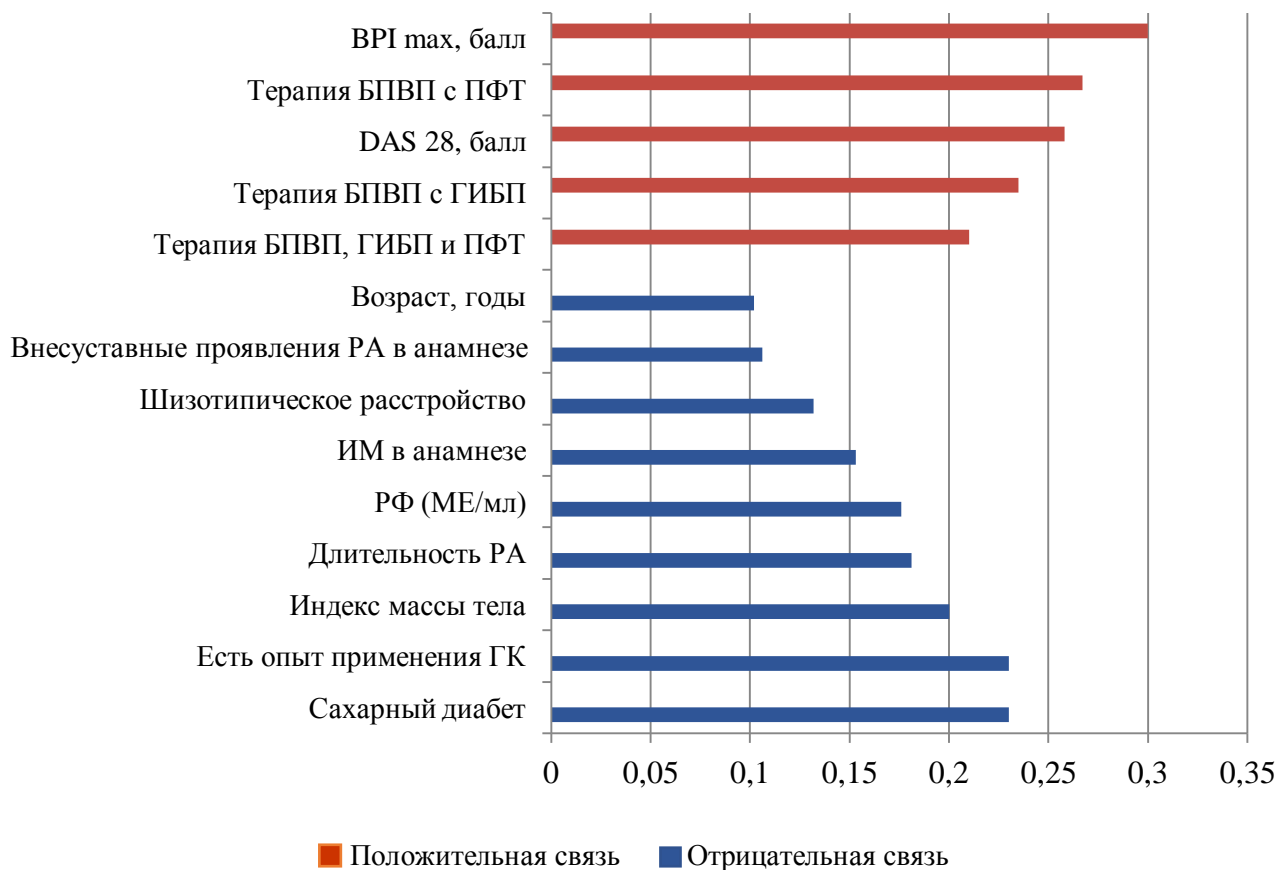


Рисунок 4. Прогностическая многофакторная модель достижения ответа на терапию по критериям EULAR через 5 лет

Прогнозирование достижения ремиссии больными РА. Проведенный многофакторный анализ (рисунок 5) позволил выделить факторы, связанные с возможностью достигнуть ремиссии РА через 5 лет наблюдения: исходно низкая воспалительная активность РА (по DAS 28), минимальная суставная деструкция и меньшая длительность терапии ГК, женский пол, отсутствие ишемической болезни сердца, терапия РА БПВП в сочетании с ГИБП и/или ПФТ, а также отсутствие РТДС к 5-му году наблюдения.

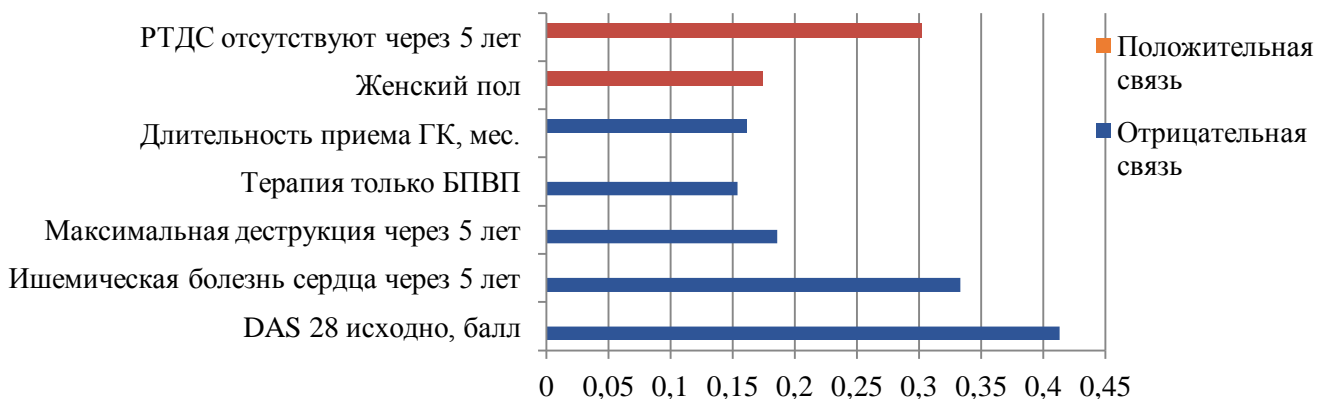


Рисунок 5. Прогностическая многофакторная модель достижения ремиссии РА (DAS 28 < 2,6) через 5 лет

Алгоритм ведения больных РА с учетом вероятных ПР. На рис. 6 приведен алгоритм диагностики и лечения коморбидных ПР у больных РА. Внедрение в практику этого алгоритма потокового скрининга, диагностики и лечения ПР позволяет добиться нескольких целей.

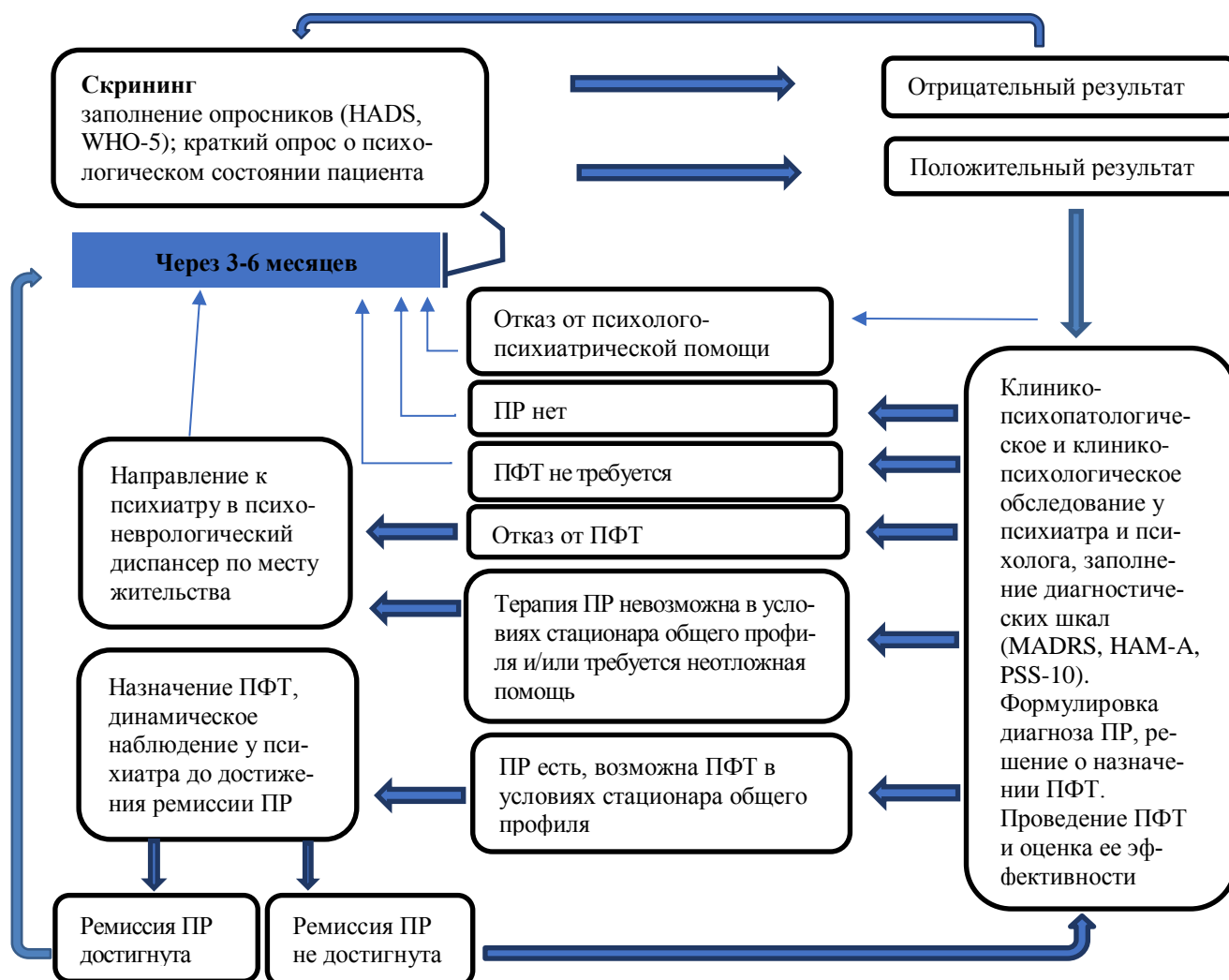


Рисунок 6. Алгоритм диагностики и лечения коморбидных ПР у больных РА

Во-первых, становится возможным получение большого объема данных по распространенности, структуре и выраженности ПР в когорте больных РА. Во-вторых, квалифицированная партнерская психолого-психиатрическая помощь позволит вовремя выявить больных с высоким риском психотических расстройств и суицидального поведения и направить их в профильные учреждения. В-третьих, адекватная ПФТ РТДС в долгосрочной перспективе (5 лет) ассоциируется со значительно более высокой эффективностью терапии, включая частоту достижения ремиссии, улучшение функционального состояния по НАQ, а также снижение выраженности боли, в то время как наличие РТДС через 5 лет наблюдения ассоциировалось с выраженной усталостью и прогрессией суставной деструкции.

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, большими 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 ПР 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 ПР, 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 ПР показана индивидуально подобранная психиатром психофармакотерапия.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы: статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом / **А.А. Абрамкин**, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 2. — С. 173–183.

2. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом / **А.А. Абрамкин** // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 3. — С. 339–345.

3. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом / **А.А. Абрамкин**, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 4. — С. 393–402.

4. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, **А.А. Абрамкин**, П.С. Овчаров, В.И. Васильев, З.С. Алекберова, В.Н. Краснов, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 5. — С. 30–37.

5. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии / **А.А. Абрамкин**, Т.А. Лисицына,

Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 4. — С. 439–448.

6. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения / Т.А. Лисицына, **А.А. Абрамкин**, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, А.Е. Зелтынь, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов, В.Н. Краснов // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91. — № 5. — С. 8–18.

Другие публикации

7. Влияние базисной, биологической и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом / **А.А. Абрамкин**, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — Прил. 1. — С. 3.

8. Сравнительный анализ психических расстройств при ревматических заболеваниях / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, М.Н. Старовойтова, О.В. Де-синова, **А.А. Абрамкин**, П.С. Овчаров, В.И. Васильев, З.С. Алекберова, В.Н. Краснов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — Прил. 1. — С. 76.

9. Anxiety-depressive spectrum and cognitive disorders rates in inflammatory rheumatic diseases / D. Veltishchev, T. Lisitsyna, O. Kovalevskaya, O. Seravina, **A. Abramkin**, P. Ovcharov // European Psychiatry. — 2018. — Vol. 48. — P. 266.

10. The comparison of mental disorders in Behcet's disease and Rheumatoid arthritis patients / T. Lisitsyna, D. Veltishchev, P. Ovcharov, **A. Abramkin**, D. Ishchenko, O. Seravina, O. Kovalevskaya, Z. Alekberova, E. Nasonov // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2016. — Vol. 34. — No. 5 (Suppl). — P. 45.

11. The dynamics of mental disorders frequency in complex DMARDs, Biologics and antidepressants treatment of rheumatoid arthritis patients / **A. Abramkin**, T. Lisitsyna, D. Veltishchev, O. Seravina, O. Kovalevskaya, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2017. — Vol. 76. — Suppl. 2. — P. 249.

12. Treatment response in antidepressants-treated RA patients with depressive and anxiety disorders receiving DMARDs and biologics on a five-year follow-up / **A. Abramkin**, T. Lisitsyna, D. Veltishchev, O. Seravina, O. Kovalevskaya, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 77. — Suppl. 2. — P. 293–294.

13. Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improves rheumatoid arthritis remission rate at five years follow-up / **A. Abramkin**, T. Lisitsyna, D. Veltishchev, O. Seravina, O. Kovalevskaya, S. Glukhova, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2019. — Vol. 77. — Suppl. 2. — P. 332.

АБРАМКИН

Антон Анатольевич

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____ . _____ .2019.

Формат 60x90 1/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.