

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтищев², В.Н. Краснов², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва; ²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России

На основании данных литературы и результатов собственных исследований обоснована актуальность изучения проблемы психических расстройств у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) — ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ). Авторы обращают внимание на высокую частоту расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных РА и СКВ и общность провоцирующих стрессорных факторов, патогенетических звеньев и клинических проявлений депрессивных расстройств и РЗ. Особое значение придается связи выраженности депрессии с воспалительной активностью, выраженностью боли, усталости, наличием нарушений сна и более тяжелой функциональной недостаточности и плохого качества жизни у больных РА и СКВ. Подчеркнуто влияние депрессии и стрессорных факторов на выживаемость и смертность больных РА и СКВ и необходимость комплексного подхода с участием ревматологов, психиатров и медицинских психологов для улучшения течения и прогноза РЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; системная красная волчанка; стрессорные факторы; тревожно-депрессивные расстройства; воспаление; боль; усталость; функциональная недостаточность; качество жизни.

CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIPS BETWEEN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES AND PSYCHIC DISORDERS

Т.А. Lisitsina¹, D. Yu. Veltishchev², V.N. Krasnov², E.L. Nasonov¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Russia

Literature data and original observations have been used to develop the rationale for the necessity of studying psychic disorders (PD) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (RD), such as rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). Special attention is given to the high frequency of disturbances of the anxiety and depression profile (DADP) in patients having RA and SLE with reference to the common provoking stress and pathogenic factors, clinical manifestations, and RD. Great importance is attributed to the degree of depression associated with inflammatory activity, pain intensity, fatigue, sleep disorders, severe functional insufficiency and low quality of life in the patients with RA and SLE. Special emphasis is laid on the influence of depression and stress factors on the survival and morality of patients with these pathologies, the necessity of their combined treatment with the participation of rheumatologists, psychiatrists and medical psychologists for the improvement of clinical course and prognosis of RD.

Key words: rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; stress factors; anxiety and depression disorders; inflammation; pain; fatigue; functional insufficiency; quality of life.

Современная ревматология не только уделяет большое внимание вопросам ранней диагностики и высокоэффективных методов лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ), но и активно разрабатывает подходы к решению проблемы коморбидных расстройств. Одной из наиболее актуальных задач ревматологии в настоящее время является изучение причин, особенностей течения и взаимовлияния психических расстройств (ПР) и РЗ. Согласно результатам многочисленных исследований, характерными для РЗ ПР являются расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), частота которых достигает 89% и превышает таковую в общей популяции в 7—15 раз [1, 2]. Согласно результатам собственных исследований, РТДС встречаются у 93,6% больных ревматоидным артритом (РА) и 74,5% больных системной красной волчанкой (СКВ) [3]. При этом доля депрессивных расстройств (депрессивных эпизодов, единичных и рекуррентных, и дистимии) составляет 69,6% при РА и 50% при СКВ, а тревожных расстройств (генерализованного тревожного расстройства и расстройств адаптации с тревожно-депрессивной

и тревожной симптоматикой) — 24% при РА и 24,4% при СКВ (рис. 1). Таким образом, РТДС разной степени выраженности можно считать характерной чертой РА и СКВ.

Особенностью РТДС при РА и СКВ является преобладание хронических вариантов — дистимии (32,8% — РА, 25,6% — СКВ) и рекуррентного депрессивного расстройства (25,6% — РА, 14,4% — СКВ). Нам представляется важным тот факт, что развитие хронических вариантов депрессивных расстройств, как правило, на несколько лет опережает дебют РА и СКВ или совпадает с ним. Наши данные согласуются с результатами исследования J. Hanly и соавт. [4] и современными представлениями, в соответствии с которыми депрессия больше не рассматривается лишь в качестве последствия тяжелых соматических заболеваний, в данном случае РЗ, а является самостоятельным расстройством, развивающимся параллельно РЗ и имеющим сходные с ними провоцирующие факторы и патогенетические механизмы.

На протяжении всей истории изучения РЗ при попытке объяснить причины их возникновения в качестве не-

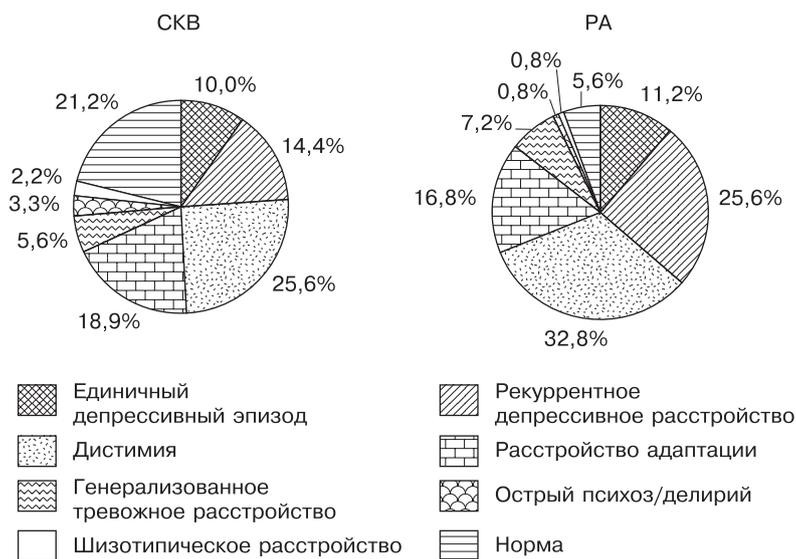


Рис. 1. Частота и структура психических расстройств у больных СКВ и РА.

оспоримого провоцирующего фактора рассматривался психосоциальный стресс. За последние 20 лет многочисленные исследования неоднократно доказывали ключевую роль хронических психотравмирующих факторов в провокации разных хронических расстройств, в том числе РТДС и РЗ [5—7]. Некоторые авторы указывают, что 83—86% пациентов с РЗ испытывают предшествующий заболеванию психосоциальный стресс [7]. Наши данные согласуются с результатами этих исследователей и указывают на то, что психотравмирующие стрессорные события предшествовали дебюту РЗ у 77,6% больных РА и 67,2% больных СКВ. Последующие обострения РЗ связывали с провоцирующими стрессорными факторами у 60,8% больных РА и 74,4% больных СКВ. Интересно, что как в нашей работе, так и по данным других исследований стрессорное событие, как правило, влечет за собой первоначально развитие РТДС и только спустя какое-то время появляется симптоматика РЗ.

Помимо хронических стрессорных факторов, провоцирующих РЗ и РТДС, особое внимание в последние годы уделяют изучению роли ранних детских психических травм, в частности родительской депривации, связанной прежде всего со смертью одного из родителей, длительной разлукой с матерью в раннем детстве, воспитанием дальними родственниками или в детском доме. Установлено, что родительская депривация влияет на формирование предрасположенности к развитию хронических соматических, в частности аутоиммунных, заболеваний во взрослом возрасте. В ряде работ продемонстрировано увеличение риска развития аутоиммунных заболеваний у взрослых, перенесших в детстве 2 психотравмирующих события и более, на 100% [8—10]. Доказано также влияние ранних детских психических травм на формирование предрасположенности к стрессорному реагированию с развитием депрессивных расстройств [8]. Анализ результатов собственных исследований показал наличие ранних детских психических травм, преимущественно депривации, у 81% пациентов с ювенильным РА [11], 77,6% больных РА и 48,8% больных СКВ в отличие

от 20% в общей популяции. Именно родительская депривация, особенно в возрасте до 3 лет, является мощнейшим стрессорным фактором, в условиях которого под влиянием стрессорных гормонов и медиаторов воспаления происходит нарушение формирования отдельных структур головного мозга, в частности гиппокампа, ответственных за реакцию на стрессорные факторы, регуляцию функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и адаптацию в целом [12, 13]. Таким образом, пациенты, перенесшие депривацию, более восприимчивы к стрессорным факторам и предрасположены к развитию хронических РТДС и соматических заболеваний, в том числе иммуновоспалительных РЗ, что подтверждается данными ряда авторов и результатами нашей работы [13, 14] (рис. 2).

Современные исследования в области психиатрии и психологии не позволяют сегодня рассматривать провоцирующую роль стрессорных событий в целом, без учета индивидуальной восприимчивости. В этой связи особенно актуальна аффективно-стрессовая модель развития РТДС, которую мы использовали в нашем исследовании для изучения индивидуальной восприимчивости больных РА и СКВ с разным типом аффективности. Аффективно-стрессовая модель развития РТДС предполагает, что фактором, определяющим восприимчивость к стрессу, и индивидуальные особенности восприятия жизненных событий, является тип аффективности или способ (модус) восприятия. В соответствии с исследованиями в области психопатологии и патопсихологии депрессии выделены 3 ядерных аффекта или типа аффективности: тревожный, тоскливый и апатический [15, 16]. Показано, что наиболее значимыми стрессорными факторами для тревожной аффективности являются события, разрушающие или меняющие внешние регулирующие рамки, например, все варианты разлуки с близкими, перемена работы и места жительства, другие варианты изменения семейного и социального статуса, иные ситуации, несущие в себе угрозу стабильности. Для тоскливой аффективности характерными психотравмирующими факторами являются ситуации, приводящие к внутреннему психологическому конфликту: утрата близкого человека, предательство, измена, разрыв с близким человеком. Для апатической аффективности наиболее травмирующими являются фрустрирующие ситуации, исключающие достижение поставленной цели, а также монотонные ситуации без перемен, без социального и иного роста, а также отсутствие внимания со стороны окружающих. Следует также отметить различное восприятие сходных по содержанию психотравмирующих ситуаций при разных типах аффективности [15, 17, 18]. Диагностика аффективности крайне важна прежде всего для понимания пускового стрессорного события и его связи с заболеванием, что позволяет выработать эффективную стратегию преодоления повторных структурно сходных ситуаций и рефлексии. Кроме того, диагностика аффективности позволяет определить не только жиз-



Рис. 2. Диатез-стрессовая модель развития тревожно-депрессивных расстройств и иммуновоспалительных РЗ.

ненные задачи, но и психологические ресурсы пациента. Определение аффективности позволяет обосновать направленность психотерапевтической и фармакотерапевтической тактики: назначение препаратов разных фармакологических групп и в разных суточных дозах в связи с существенными различиями психобиологической реактивности при разных ядерных аффектах, что и является основой индивидуального терапевтического подхода.

Высокая частота РТДС при РЗ, а также общность провоцирующих стрессорных факторов предполагает наличие сходных патогенетических звеньев. Большое количество работ подтверждает патогенетическую связь депрессивных расстройств с дисфункцией ГГНС, нарушением регуляции иммунного ответа и хроническим системным воспалением, что объединяет РТДС с РЗ [19—22]. Работ, посвященных изучению связи выраженности депрессии и тревоги с выраженностью воспаления при РЗ, немного [23]. В нашем исследовании мы проанализировали эту связь. Несмотря на то что большинство больных РА, вошедших в исследование, по индексу DAS28 [24] имели высокую (52%) и умеренную (34,4%) степень воспалительной активности, была прослежена связь выраженности депрессии с выраженностью воспалительной активности РА: большая депрессия (выраженный и умеренный текущий депрессивный эпизод) почти в 2 раза чаще выявлялась у пациентов с высокой по индексу DAS28 степенью активности по сравнению с показателями у пациентов с низкой степенью активности РА [41,5% против 21,5%, отношение рисков (ОР)

1,93, $p=0,13$] и совсем не встречалась у больных РА в состоянии ремиссии. Из больных РА 57,1% пациентов с высокой и 58,3% с умеренной воспалительной активностью испытывали выраженную тревогу по шкале HADS (8 баллов и более) в отличие от 38,4% у больных с низкой активностью РА и больных в состоянии ремиссии, среди которых не было пациентов с высоким уровнем тревоги. Связь текущей воспалительной активности СКВ с большой депрессией, по данным литературы и результатам наших исследований, не столь очевидна [25—27]. Необходимо отметить, что средняя активность СКВ в исследуемой группе была высокой и составила $9,13 \pm 0,63$ балла по шкале SLEDAI. Высокую воспалительную активность имели 50% больных СКВ с большой депрессией, 40,7% — с малой депрессией, 27,3% — с тревожными расстройствами и 42,1% — без ПР, однако выявлено статистически значимое преобладание высокой воспалительной активности в дебюте СКВ у больных с большой депрессией по сравнению с пациентами без ПР [80,5% против 57,9%, ОР 1,39, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48—3,96, $p=0,031$], малой депрессией (80,5% против 55,6%, ОР 1,45, 95% ДИ 0,54—3,88, $p=0,012$) и тревожными расстройствами (80,5% против 59,1%, ОР 1,36, 95% ДИ 0,49—3,78, $p=0,033$). Кроме того, у больных с большой и малой депрессией в течение трех лет до включения в исследование было значимо больше обострений СКВ по сравнению с пациентами без ПР. В подтверждение связи РТДС с воспалением наше исследование продемонстрировало ассоциацию уровня провоспалительных цитокинов — фактора некроза опу-

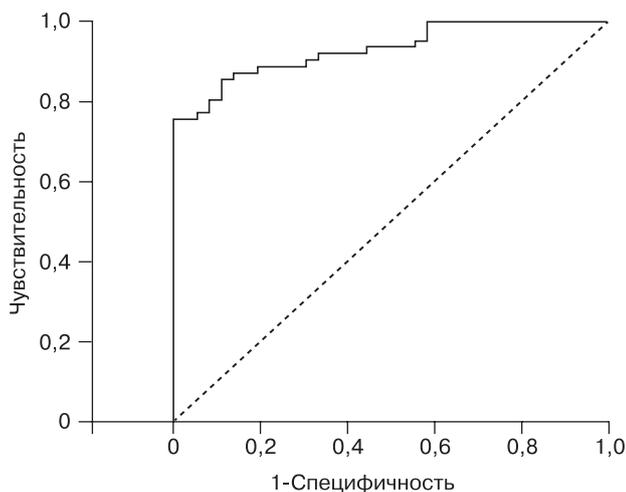


Рис. 3. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза выявления максимальной деструкции суставов при РА (площадь под ROC-кривой 0,930).

холей α , интерлейкина (ИЛ) 1β и ИЛ-6 — с наличием и выраженностью РТДС при РА [28], что также согласуется с данными немногочисленных исследований по этому вопросу [29, 30].

Известно, что депрессия уменьшает функциональные возможности (способность к самообслуживанию, непрофессиональную и профессиональную деятельность) пациентов с РЗ [31]. По данным Н. Lee и соавт. [32], депрессия наряду с длительностью и рентгенологической стадией РА является фактором, определяющим степень функциональной недостаточности (ФН) у больных. G. Kagrourzas и соавт. [33] показали, что наиболее важными предикторами ФН являются необратимое повреждение суставов, депрессия и активность РА. В работе S. Feigenbaum и соавт. [34] отмечено, что у больных РА с высоким уровнем повседневного стресса 5-летний исход заболевания был хуже и отмечалось значительно больше костных эрозий. В своей работе мы проследили, как связаны необратимые изменения систем и органов при РА и СКВ с наличием и выраженностью РТДС. С помощью многофакторного анализа с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,93) удалось показать, что наличие и длительность дистимии наряду с длительностью РА, наличием остеопороза, ишемической болезни сердца (ИБС), низким индексом массы тела (ИМТ) и высоким уровнем сывороточного ревматоидного фактора (РФ) являются основными факторами, определяющими степень деструкция суставов при РА (наличие III — IV рентгенологической стадии и/или остеонекроза; табл. 1, рис. 3). При СКВ с помощью многофакторного анализа выявлены факторы риска формирования высокого (2 балла и более) индекса повреждения (ИП). С высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,873) показано, что выраженный хронический повседневный стресс по шкале PSS-10 (20 баллов и более [35]), высокий уровень депрессии по шкале HADS [36] (8 баллов и более) наряду с длительностью СКВ, продолжительностью терапии циклофосфаном, косвенно отражающей тяжесть СКВ, наличием остеопороза, артериальной ги-

Таблица 1. Коэффициенты прогноза максимальной деструкции суставов при РА (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	Std. Error	Beta
Constant	0,368	0,200	
Длительность РА, мес	0,0021	0,00040	0,520
Длительность РТДС, мес	-0,00047	0,00039	-0,124
Остеопороз	0,193	0,081	0,196
ИБС	0,216	0,097	0,181
ИМТ, кг/м ²	-0,010	0,007	-0,108
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	0,070	0,046	0,121
Малая депрессия	0,233	0,081	0,235

пертензии (АГ), высокого ИМТ являются факторами риска формирования высокого ИП при СКВ (табл. 2, рис. 4).

Боль является самой частой жалобой больных РА и СКВ. Чаще пациенты жалуются на боль в суставах, околосуставных тканях и распространенную боль без четкой локализации. Основными причинами боли при РЗ являются хроническое воспаление и связанная с ним деструкция костей и суставов. Многочисленные исследования показывают, что депрессия существенно усугубляет восприятие боли, в том числе при РЗ, за счет общих с РЗ провоспалительных звеньев патогенеза, приводящих к сенситизации периферических и центральных ноцицепторов, снижения концентрации нейротрансмиттеров и связанного с этим уменьшения их модулирующего влияния на нисходящие антиноцицептивные пути и снижения болевого порога, а также за счет усиления влияния провоспалительных цитокинов на резорбцию костной ткани [37—39]. В нашем исследовании в результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая с высокой точностью утверждать, что выраженность депрессивной симптоматики по шкале HADS наряду с выраженностью индекса функционального статуса и качества жизни HAQ [40], общей оценки состояния здоровья по визуально-аналоговой шкале, уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, индексом DAS28, выраженностью усталости по шкале FSS [41], количеством тромбоцитов в периферической крови и женским полом является основным показателем, влияющим на восприятие боли при РА [42]. Многофакторный анализ с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,812) позволил определить, что боль у пациентов с СКВ в первую очередь ассоциируется с наличием РТДС, нарушений сна, артрита, остеонекроза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), женским полом, длительностью терапии глюкокортикоидами, наличием тоскливой и апатической аффективности.

Усталость — еще один важный и частый симптом, характерный для большинства больных с РЗ. В нашей работе, как и во многих других [43—45], усталость вы-

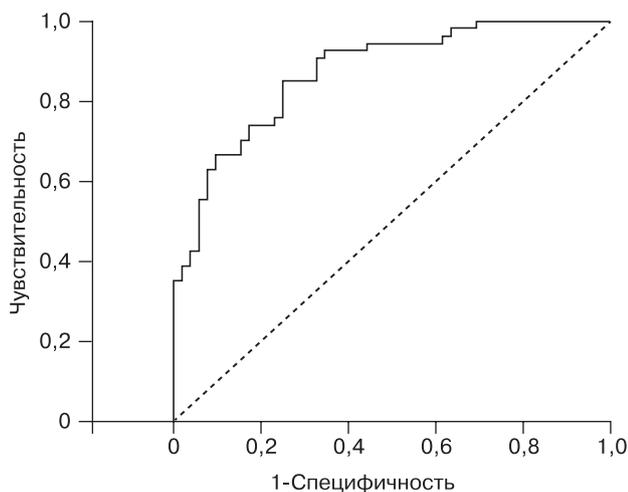


Рис. 4. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности прогноза высокого ИП при СКВ (площадь под ROC-кривой 0,873).

являлась у большинства пациентов — у 80% больных РА и 58,7% больных СКВ. Причины усталости при РЗ остаются не до конца выясненными, однако в последние годы большинство исследователей связывают усталость в первую очередь с РТДС [46]. Эта связь не случайна — усталость, согласно классификации ПР DSM-IV, является одним из критериев большой и хронической депрессии (дистимии) [47]. Согласно современным представлениям, основной биологической причиной усталости при РЗ могут быть провоспалительные цитокины; подтверждением этого предположения являются работы, демонстрирующие положительный эффект антицитокиновой терапии РА и СКВ при клинически значимой усталости [48]. В нашем исследовании с помощью многофакторного анализа с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,968) показано, что клинически значимая усталость при РА в первую очередь связана с наличием депрессивного эпизода и выраженностью депрессии по шкале HADS, длительностью РТДС, выраженностью боли, согласно индексу Ричи, индексом DAS28 и наличием остеопороза [49]. При СКВ клинически значимая усталость с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,934) ассоциируется с выраженностью депрессии по шкале HADS, наличием выраженной тревоги по шкале HADS (8 баллов и более), нарушений сна и умеренного когнитивного расстройства, максимальной дозой глюкокортикоидов, принимаемых внутрь, остеопорозом и кумулятивной дозой циклофосфана. По-видимому, остеопороз в данном случае является не причиной усталости, а независимым показателем тяжести течения РЗ.

По данным разных авторов, проблемы со сном имеются у 25—70% пациентов с РЗ [50, 51]. Наши данные совпадают с результатами других исследователей: нарушения сна, проявлявшиеся нарушением засыпания, поверхностным сном с пробуждениями, ранним пробуждением, отсутствием ощущения отдыха после сна, выявлены у 72% больных РА и 52,8% больных СКВ. Основными причинами нарушений сна при РЗ считают высокую воспалительную активность, выраженность боли и депрессивной симптоматики [52]. Приоритет отводят

Таблица 2. Коэффициенты прогноза высокого ИП (SLICC/ACR DI) при СКВ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	Std. Error	Beta
Constant	-0,386	0,238	
Длительность СКВ, мес	0,122	0,033	0,321
Остеопороз	0,107	0,114	0,085
Артериальная гипертензия	0,194	0,089	0,190
Длительность терапии циклофосфаном, мес	0,111	0,063	0,150
Степень повседневного стресса	0,051	0,062	0,070
ИМТ, кг/м ²	0,0092	0,010	0,083
HADS-депрессии 8 баллов и более	0,209	0,088	0,207
Тревожная аффективность	-0,169	0,116	-0,127

именно боли и депрессии [52, 53]. По результатам нашей работы с использованием многофакторного анализа с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,872) можно утверждать, что нарушения сна при РА в первую очередь ассоциируются с выраженностью тревоги по шкале HADS, наличием депрессивного расстройства (малой или большой депрессии), числом болезненных суставов и возрастом пациентов. Также получена прогностическая модель, позволяющая с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,868) утверждать, что нарушения сна при СКВ в первую очередь ассоциируются с выраженностью усталости по шкале FSS, высоким уровнем тревожной депрессии по каждой подшкале HADS (8 баллов и более), наличием любого РТДС, сильного повседневного стресса по шкале PSS-10 (20 баллов и более), боли, высокой активностью СКВ, высоким ИП (2 балла и более).

В современной литературе проблема частого (до 90%) умеренного когнитивного дефицита обсуждается преимущественно при СКВ. При РА этот вопрос до сих пор остается без должного внимания. Существуют единичные исследования, демонстрирующие, что 30—50% больных РА имеют когнитивные нарушения (КН) [54, 55]. В нашей работе благодаря комплексному клинико-психологическому обследованию с использованием «батареи» психологических методик было показано, что частота умеренного когнитивного расстройства при РА примерно в 2 раза превосходит таковую при СКВ (66,4% против 36,1%, ОР 1,83, 95% ДИ 1,13—2,97, $p < 0,001$). Интересно, что КН при РА качественно отличаются от КН при СКВ. У больных РА характерны нарушения ассоциативной памяти и логического мышления, в то время как у больных СКВ — нарушения концентрации внимания, механической и ассоциативной памяти. Логическое мышление при СКВ практически не страдает. Причины КН при СКВ и РА остаются до сих пор недостаточно изученными. При СКВ когни-

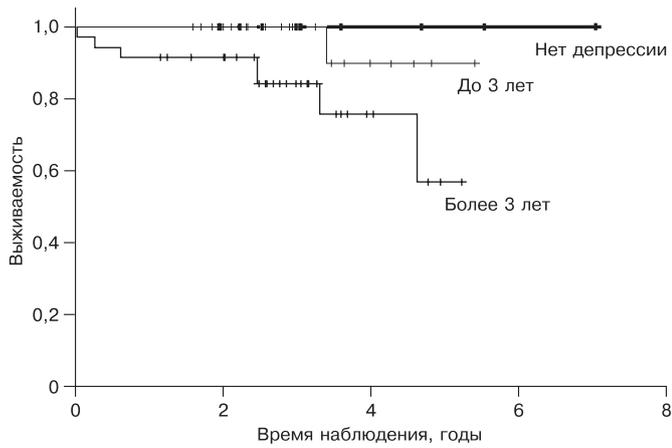


Рис. 5. Выживаемость больных с СКВ в зависимости от длительности депрессии.

тивный дефицит связывают прежде всего с органическим поражением головного мозга на фоне острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), стойкой АГ, наличием антифосфолипидных антител [56]. При РА причины КН неизвестны. В последние годы особое внимание уделяют связи депрессивных расстройств и когнитивного дефицита, в том числе при СКВ и РА [57, 58]. Большое патогенетическое значение для формирования КН, согласно современным представлениям, имеют гиперпродукция провоспалительных цитокинов и их нейротоксический эффект [59]. В нашей работе с помощью многофакторного анализа с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,868) установлено, что КН при СКВ в первую очередь ассоциируются с длительностью РТДС, наличием дистимии, высоким уровнем тревоги по шкале HADS (8 баллов и более), возрастом пациента, высоким суммарным коронарным риском (СКР) развития ИБС, хроническим психосоциальным стрессом, средней толщиной комплекса интима—медиа и наличием ОНМК в анамнезе. При РА КН ассоциировались с апатической аффективностью, депрессивным эпизодом, внесуставными проявлениями РА, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и возрастом пациентов, т. е. при СКВ основными причинами КН были органические (сосудистые) причины (ОНМК и атеросклероз), РТДС и хронический психосоциальный стресс, а при РА — наличие выраженной депрессии и внесуставных проявлений в сочетании с апатической аффективностью. Кроме того, у больных РА с КН выявлено статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей α (61,3 [31,9; 701,4] против 0,01 [0,01; 228,7] пг/мл, $p < 0,05$) и ИЛ-1 β (3,18 [0,2; 6,45] против 0,01 [0,01; 3,86] мг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с показателями у больных без КН. Хотелось бы отметить, что большой процент КН, а именно нарушений логического мышления, в сочетании с преобладающей апатической аффективностью создает характерный образ так называемой ревматоидной личности, описанной еще в первой половине XX века [60]. Этот образ характеризуется мимической и эмоциональной обедненностью, речевой скудостью, затруднением в определении и выражении эмоций, трудно-

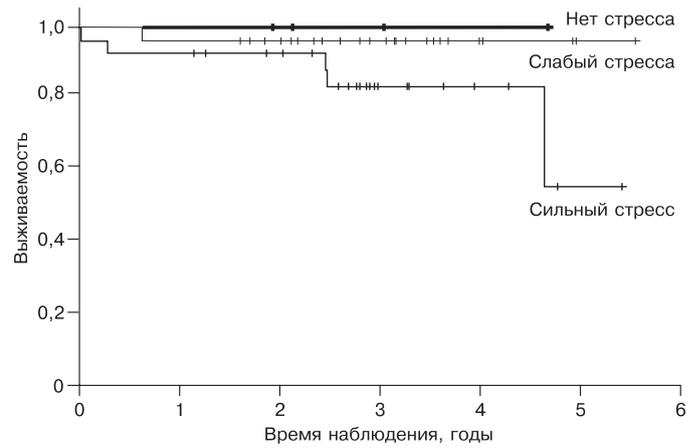


Рис. 6. Выживаемость больных с СКВ в зависимости от уровня повседневного стресса по шкале PSS-10.

стью в дифференциации эмоциональных состояний и телесных ощущений, искажением в сфере восприятия и понимания в процессе общения, неспособностью вспомнить последовательность и выделить значимость событий собственной жизни, а также раздражительностью, ангедонией, активной негативистичностью и экстрапунитивностью (склонностью перекладывать вину за неудачи на других людей).

Согласно данным литературы, наличие депрессии при РА и СКВ в 2—4 раза увеличивает риск развития ССЗ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [61, 62]. Причина ассоциации РЗ, РТДС и ССЗ — их патогенетическая общность с преобладающим провоспалительным компонентом. В нашей работе с помощью многофакторного анализа с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,962) показано, что наличие хронической депрессии (дистимии) наряду с возрастом пациентов, наличием традиционных факторов риска (дислипидемии, избыточной массы тела по ИМТ) и их сочетания (суммарный коронарный риск), а также высоким уровнем ревматоидного фактора является фактором риска развития атеросклероза у больных РА. При СКВ РТДС существенно не влияли на прогноз развития ССЗ, однако хронический психосоциальный стресс, по данным многофакторного анализа, с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 0,993) являлся фактором риска развития ССЗ при СКВ наряду с традиционными факторами риска, наличием субклинических проявлений атеросклероза, высоким суммарным коронарным риском и индексом SCORE, антифосфолипидным синдромом, возрастом пациента и отягощенной наследственностью по ССЗ. Важным патогенетическим механизмом, связанным с дисфункцией ГНС и играющим немаловажную роль в повышении смертности от ССО у пациентов с РЗ и РТДС, является дисфункция автономной нервной системы сердца с преобладанием влияния симпатической нервной системы над парасимпатической, проявляющаяся в снижении вариабельности ритма сердца. Наше исследование, как и другие работы [63, 64], продемонстрировало, что у больных РА и СКВ с РТДС (особенно с текущим депрессивным эпизодом) вариабельность ритма сердца статистически значимо ниже и, следова-

тельно, риск развития ССО выше по сравнению с таковым у больных РА и СКВ без РТДС.

Известно, что депрессия является независимым фактором риска летального исхода при РА [65]. При СКВ подобных исследований не проводилось. К счастью, за время нашей работы смертных случаев у больных РА не было, но из 180 больных СКВ умерли 8. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая с высокой точностью (площадь под ROC-кривой 1,0) утверждать, что наличие малой депрессии, прежде всего дистимии, наряду с плохим качеством жизни, оцененным по индексам EQ-5D и ВАШ ООСЗ, высоким риском развития ССО (индексом SCORE) и максимальной толщиной комплекса интима—медиа сонных артерий, наличием нарушения толерантности к глюкозе и/или сахарного диабета, наличием дигитального васкулита определяет высокий риск смертельного исхода за 3-летний период наблюдения. С помощью метода Каплана—Майера мы проанализировали также факторы, влияющие на выживаемость больных СКВ. Помимо возраста пациента, высокого суммарного коронарного риска, индекса SCORE и длительности интервала RR по данным суточного мониторирования ЭКГ, высокого уровня вы-

сокочувствительного С-реактивного белка, глюкозы, креатинина, количества лейкоцитов, низкой скорости клубочковой фильтрации, наличия волчаночного антикоагулянта на выживаемость при СКВ статистически значимо влияли длительность депрессии к моменту включения в исследование (выживаемость была существенно ниже у пациентов с длительностью депрессии более трех лет; рис. 5), наличие КН, тоскливой аффективности, высокого уровня хронического повседневного стресса по шкале PSS-10 (рис. 6), клинически значимой усталости по шкале FSS и плохого качества жизни, оцененного с помощью EQ-5D и ВАШ.

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь РЗ с ПР, которая проявляется высокой частотой РТДС у больных РА и СКВ и их клинико-патогенетическими взаимовлияниями, что приводит к существенным негативным последствиям, проявляющимся в тяжести, динамике и исходе заболевания. Дальнейшее комплексное изучение этой проблемы с участием ревматологов, психиатров, медицинских психологов с внедрением результатов в клиническую практику позволит улучшить качество жизни пациентов, уменьшить степень ФН, а также улучшить течение и прогноз РЗ.

Сведения об авторах:

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН, Москва

Лисицына Татьяна Андреевна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. системных ревматических заболеваний отдела сосудистой патологии; e-mail: talisitsyna@rambler.ru

Насонов Евгений Львович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, директор института.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Вельтищев Дмитрий Юрьевич — д-р мед. наук, зав. отделом стрессорных расстройств.

Краснов Валерий Николаевич — д-р мед. наук, проф., директор института.

ЛИТЕРАТУРА

- Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2011; 6 (6): 617—23.
- Kozora E., Ellison M.C., West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthr. and Rheum.* 2006; 55: 628—35.
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 2: 98—103.
- Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G. et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (8): 1459—66.
- Hassett A.L., Clauw D.J. The role of stress in rheumatic diseases. *Arthr. Res. Ther.* 2010; 12: 123.
- Herrmann M., Scholmarich J., Straub R. Stress and rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2000; 26: 737—63.
- Prete C., Briano F., Pizzorni C., Sulli A., Marcenaro M., Cutolo M. Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo.* 2001; 53 (3): 204—9.
- Cohen P., Pine D.S., Must A. et al. Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147 (3): 232—9.
- Dube S.R., Fairweather D.L., Pearson W.S. et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom. Med.* 2009; 71 (2): 243—50.
- Wegman H.L., Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom. Med.* 2009; 71: 805—12.
- Дрожжина Е.Н., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф., Шелепина Т.А., Лисицына Т.А., Кузьмина Н.Н., Вельтищев Д.Ю. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2012; 1: 44—50.
- Carpenter L.L., Gawuga C.E., Tyrka A.R. et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (13): 2617—23.
- Heim C., Nemeroff C.B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol. Psychiatry.* 2001; 49: 1023—39.
- Hennessy M.B., Paik K.D., Caraway J.D., Schiml P.A. Proinflammatory activity and the sensitization of depressive-like behavior during maternal separation. *Behav. Neurosci.* 2011; 125 (3): 426—33.
- Вельтищев Д.Ю. Клинико-патогенетические закономерности ситуационных расстройств депрессивного спектра: Дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 2000.
- Лызлов А.В., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б. Аффективность как структурообразующая основа антропологических пространств: философия, психология, психиатрия. *Вопросы психологии.* 2010; 3: 65—74.
- Зелтынь А.Е. Роль психической травмы в структуре и динамике расстройств тревожно-депрессивного спектра при ревматоидном артрите: Дис. М.; 2010.
- Марченко А.С. Стрессовые расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных системной красной волчанкой: клинико-психопатологическое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
- Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2010; 67 (5): 446—57.
- Lofitis J.M., Huckans M., Morasco B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37 (3): 519—33.
- Lotrich F.E., El-Gabalawy H., Guenther L.C., Ware C.F. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J. Rheumatol. Suppl.* 2011; 38 (Suppl. 88): 48—54.
- Miller A.H., Maletic V., Raison Ch. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major

- depression. *Biol. Psychiatry*. 2009; 65 (9): 732—41.
23. **Nery F.G., Borba E.F., Hatch J.P., Soares J.C., Bonfá E., Neto F.L.** Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehens. Psychiatry*. 2007; 48 (1): 14—9.
 24. **Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M.** Rheumatoid arthritis measures. *Arthr. Care Res*. 2003; 49: 214—24.
 25. **Conti F., Alessandri C., Bompane D.** et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthr. Res. Ther*. 2004; 6 (4): R366—72.
 26. **Greenwood D.L., Gitlits V.M., Alderuccio F.** et al. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*. 2002; 35: 79—86.
 27. **Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф.** и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. *Тер. архив*. 2009; 6: 10—6.
 28. **Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Зелтынь А.Е., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Краснов В.Н., Насонов Е.Л.** Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 3: 261—6.
 29. **El-Tantawy A.M., El-Sayed A.E., Kora B.A., Amin R.T.** Psychiatric morbidity associated with some cytokines (IL-1beta, IL-12, IL-18 and TNF-alpha) among rheumatoid arthritis patients. *Egypt. J. Immunol*. 2008; 15 (1): 1—11.
 30. **Zautra A.J., Yocum DC, Villanueva I.** et al. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2004; 31 (3): 457—63.
 31. **Margaretten M., Yelin E., Imboden J.** et al. Predictors of depression in multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum. (Arthr. Care Res.)*. 2009; 61(11): 1586—91.
 32. **Lee H.C., Tsai Y.F., Luo S.F., Tsay P.K.** Predictors of disability in Taiwanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Nurs*. 2010; 19 (21-22): 2989—96.
 33. **Karpouzas G.A., Dolatabadi S., Moran R.** et al. Correlates and predictors of disability in “vulnerable” United States Hispanics with rheumatoid arthritis. *Arthr. Care Res*. 2012; 64 (9): 1274—81.
 34. **Feigenbaum S.L., Masi A.T., Kaplan S.B.** Prognosis in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients. *Am. J. Med*. 1979; 66: 377—84.
 35. **Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R.** A global measure of perceived stress. *J. Hlth Soc. Behav*. 1983; 24 (4): 385—96.
 36. **Zigmond A.S., Snaith R.P.** The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand*. 1983; 67: 361—70.
 37. **Cunha F.Q., Poole S., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H.** The pivotal role of tumour necrosis factor a in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br. J. Pharmacol*. 1992; 107: 660—4.
 38. **Smith H.S., Smith A.R., Seidner P.** Painful rheumatoid arthritis. *Pain Physician*. 2011; 14: E427—58.
 39. **Zautra A.J., Parrish B.P., Van Puymbroeck C.M.** et al. Depression history, stress and pain in rheumatoid arthritis patients. *J. Behav. Med*. 2007; 3: 187—97.
 40. **Fries J.F., Spitz P.N., Kraines R.G., Holman H.R.** Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr. and Rheum*. 1980; 23: 137—45.
 41. **Krupps L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D.** The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol*. 1989; 46: 1121—3.
 42. **Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Герасимов А.Н.** и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. *Клин. мед.* 2013; 91 (3): 54—61.
 43. **Ahn G.E., Ramsey-Goldman R.** Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2012; 7 (2): 217—27.
 44. **Hewlett S., Chalder T., Choy E.** et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology*. 2011; 50: 1004—8.
 45. **Van Hoogmoed D., Fransen J., Bleijenberg G., van Riel P.** Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49: 1294—302.
 46. **Cleanthous S., Tyagi M., Isenberg D.A., Newman S.P.** What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2012; 21: 465—76.
 47. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 48. **Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R.** Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology*. 2011; 50 (6): 1009—18.
 49. **Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Герасимов А.Н.** и др. Выраженность усталости и ее связь с депрессией, болью и воспалительной активностью при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (5): 8—15.
 50. **Abad V.C., Sarinas P., Guilleminault C.** Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med. Rev*. 2008; 12: 211—28.
 51. **Tretharne G.J., Lyons A.C., Hale E.D.** Sleep disruption frequency in rheumatoid arthritis: Perceived stress predicts poor outcome over one year. *Musculoskelet. Care*. 2007; 5 (1): 51—64.
 52. **Nicassio P.M., Ormseth S.R., Kay M.** et al. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain*. 2012; 153: 107—12.
 53. **Luyster F.S., Chasens E.R., Wasko M.Ch.M., Dunbar-Jacob J.** Sleep quality and functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Sleep Med*. 2011; 7 (1): 49—55.
 54. **Rafferty G., He J., Pearce R.** et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthr. Res. Ther*. 2012; 14: R263.
 55. **Shin S.Y., Katz P., Wallhagen M., Julian L.** Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthr. Care Res*. 2012; 64 (8): 1144—50.
 56. **Tomietto P., Annese V., D’agostini S.** et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum. (Arthr. Care Res.)*. 2007; 57 (8): 1461—72.
 57. **Kozora E., Arciniegas D.B., Zhang L., West S.** Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthr. Res. Ther*. 2007; 9: R48.
 58. **Thomas E.J., Elliot R.** Brain Imaging correlates of cognitive impairments in depression. *Front. Hum. Neurosci*. 2009; 3: 30.
 59. **Magakia S., Muellera C., Dickson C., Kirsch W.** Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Exp. Gerontol*. 2007; 42 (3): 233—40.
 60. **Dunbar F.** Emotions and bodily changes. New York: Columbia University Press; 1935.
 61. **Greco C.M., Kao A.H., Sattar A.** et al. Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009; 48: 576—81.
 62. **Tretharne G.J., Hale E.D., Lyons A.C.** et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2005; 44 (2): 241—6.
 63. **Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K.** et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J. Psychosom. Res*. 2007; 62 (4): 463—7.
 64. **Dekkers J.C., Geenen R., Godaert G.L.** et al. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2004; 22 (1): 63—70.
 65. **Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F.** Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2005; 32: 1013—9.

REFERENCES

1. **Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E.** Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2011; 6 (6): 617—23.
2. **Kozora E., Ellison M.C., West S.** Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthr. Rheum*. 2006; 55: 628—35.
3. **Lisicyna T.A., Vel'tishhev D.Ju., Nasonov E.L.** Stress factors and depressive disorders in the rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2013; 2: 98—103 (in Russian).
4. **Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G., Fougere L, Douglas J.A.** Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2005; 32 (8): 1459—66.
5. **Hassett A.L., Clauw D.J.** The role of stress in rheumatic diseases. *Arthr. Res. Ther*. 2010; 12: 123.
6. **Herrmann M., Scholmarich J., Straub R.** Stress and rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. 2000; 26: 737—63.
7. **Prete C., Briano F., Pizzorni C., Sulli A., Marcenaro M., Cutoio M.** Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo*. 2001; 53 (3): 204—9.
8. **Cohen P., Pine D.S., Must A., Kasen S., Brook J.** Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. *Am. J. Epidemiol*. 1998; 147 (3): 232—9.
9. **Dube S.R., Fairweather D.L., Pearson W.S., Felitti V.J., Anda R.F., Croft J.B.** Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom. Med*. 2009; 71 (2): 243—50.
10. **Wegman H.L., Stetler C.** A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom. Med*. 2009; 71: 805—12.
11. **Drozhkina E.N., Kovalevskaja O.B., Seravina O.F., Shelepina T.A.,**

- Lisicyna T.A., Kuz'mina N.N., Vel'tishhev D.Ju. Role of the adverse childhood experiences into the disadaptation of children and the adolescents suffering juvenile arthritis. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2012; 1: 44—50 (in Russian).
12. **Carpenter L.L., Gawuga C.E., Tyrka A.R., Lee J.K., Anderson G.M., Price L.H.** Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (13): 2617—23.
 13. **Heim C., Nemeroff C.B.** The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol. Psychiatry*. 2001; 49: 1023—39.
 14. **Hennessy M.B., Paik K.D., Caraway J.D., Schiml P.A.** Proinflammatory Activity and the Sensitization of Depressive-Like Behavior during Maternal Separation. *Behav. Neurosci.* 2011; 125 (3): 426—33.
 15. **Vel'tishhev D.Ju.** Clinico-pathogenetic laws governing the situation disorders of the depressive spectrum: Diss. Moscow; 2000 (in Russian).
 16. **Lyzlov A.V., Seravina O.F., Kovalevskaja O.B.** Affectivity as the structure-forming basis of the anthropological spaces: philosophy, psychology, psychiatry. *Voprosy psihologii*. 2010; 3: 65—74 (in Russian).
 17. **Zel'tyn' A.E.** Role of the mental injury in the structure and the dynamics of the anxiety-depressive spectrum disorders in rheumatoid arthritis: Diss. Moscow; 2010 (in Russian).
 18. **Marchenko A.S.** Stress disorders of anxiety-depressive spectrum in the patients with systemic lupus erythematosus: the clinico-psychopathological study: Diss. Moscow; 2009 (in Russian).
 19. **Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L.** A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry*. 2010; 67 (5): 446—57.
 20. **Lofit J.M., Huckans M., Morasco B.J.** Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37 (3): 519—33.
 21. **Lotrich F.E., El-Gabalawy H., Guenther L.C., Ware C.F.** The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J. Rheumatol. Suppl.* 2011; 38 (Suppl. 88): 48—54.
 22. **Miller A.H., Maletic V., Raison Ch. L.** Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*. 2009; 65 (9): 732—41.
 23. **Nery F.G., Borba E.F., Hatch J.P., Soares J.C., Bonfá E., Neto F.L.** Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehens. Psychiatry*. 2007; 48 (1): 14—9.
 24. **Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M.** Rheumatoid arthritis measures. *Arthr. Care Res.* 2003; 49: 214—24.
 25. **Conti F., Alessandri C., Bompane D., Bombardieri M., Spinelli F.R., Rusconi A.C., Valesini G.** Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis. Res. Ther.* 2004; 6 (4): R366—72.
 26. **Greenwood D.L., Gitlits V.M., Alderuccio F., Sentry J.W., Toh B.H.** Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*. 2002; 35: 79—86.
 27. **Lisicyna T.A., Vel'tishhev D.Ju., Seravina O.F., Kovalevskaja O.B., Marchenko A.S., Novikova D.S.** et al. Prevalence of mental disorders in the patients with systemic lupus erythematosus: connection with the activity of disease and the associated chronic disorders. *Ter. arhiv.* 2009; 6: 10—6 (in Russian).
 28. **Lisicyna T.A., Vel'tishhev D.Ju., Seravina O.F., Kovalevskaja O.B., Zel'tyn' A.E., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Krasnov V.N., Nasonov E.L.** Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2013; 3: 261—6 (in Russian).
 29. **El-Tantawy A.M., El-Sayed A.E., Kora B.A., Amin R.T.** Psychiatric morbidity associated with some cytokines (IL-1beta, IL-12, IL-18 and TNF-alpha) among rheumatoid arthritis patients. *Egypt J. Immunol.* 2008; 15 (1): 1—11.
 30. **Zautra A.J., Yocum D.C., Villanueva I., Smith B., Davis M.C., Attrep J., Irwin M.** Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (3): 457—63.
 31. **Margaretten M., Yelin E., Imboden J., Graf J., Barton J., Katz P., Julian L.** Predictors of depression in multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum. (Arthr. Care Res.)*. 2009; 61(11): 1586—91.
 32. **Lee H.C., Tsai Y.F., Luo S.F., Tsay P.K.** Predictors of disability in Taiwanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Nurs.* 2010; 19 (21—22): 2989—96.
 33. **Karpouzas G.A., Dolatabadi S., Moran R., Li N., Nicassio P.M., Weisman M.H.** Correlates and predictors of disability in "vulnerable" United States Hispanics with rheumatoid arthritis. *Arthr. Care Res.* 2012; 64 (9): 1274—81.
 34. **Feigenbaum S.L., Masi A.T., Kaplan S.B.** Prognosis in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients. *Am. J. Med.* 1979; 66: 377—84.
 35. **Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R.** A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.* 1983; 24 (4): 385—96.
 36. **Zigmond A.S., Snaith R.P.** The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361—70.
 37. **Cunha F.Q., Poole S., Lorenzetti B.B., Ferreira S.H.** The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 107: 660—4.
 38. **Smith H.S., Smith A.R., Seidner P.** Painful rheumatoid arthritis. *Pain Physician*. 2011; 14: E427—58.
 39. **Zautra A.J., Parrish B.P., Van Puymbroeck C.M., Tennen H., Davis M.C., Reich J.W., Irwin M.** Depression history, stress and pain in rheumatoid arthritis patients. *J. Behav. Med.* 2007; 3: 187—97.
 40. **Fries J.F., Spitz P.N., Kraines R.G., Holman H.R.** Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1980; 23: 137—45.
 41. **Krupps L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D.** The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 1121—3.
 42. **Lisicyna T.A., Vel'tishhev D.Ju., Gerasimov A.N., Seravina O.F., Kovalevskaja O.B., Zel'tyn' A.E.** et al. Factors, which influence the perception of pain in rheumatoid arthritis. *Klin. med.* 2013; 91 (3): 54—61 (in Russian).
 43. **Ahn G.E., Ramsey-Goldman R.** Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2012; 7 (2): 217—27.
 44. **Hewlett S., Chalder T., Choy E., Cramp F., Davis B., Dures E., Nicholls C., Kirwan J.** Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology*. 2011; 50: 1004—8.
 45. **Van Hoogmoed D., Fransen J., Bleijenberg G., van Riel P.** Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010; 49: 1294—302.
 46. **Cleanthous S., Tyagi M., Isenberg D.A., Newman S.P.** What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2012; 21: 465—76.
 47. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
 48. **Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R.** Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology*. 2011; 50 (6): 1009—18.
 49. **Lisicyna T.A., Vel'tishhev D.Ju., Gerasimov A.N., Seravina O.F., Kovalevskaja O.B., Zel'tyn' A.E.** et al. Severity of the fatigue and its connection with the depression, the pain and the inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Ter. arhiv.* 2013; 85 (5): 8—15 (in Russian).
 50. **Abad V.C., Sarinas P., Guilleminault C.** Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med. Rev.* 2008; 12: 211—28.
 51. **Trehanne G.J., Lyons A.C., Hale E.D.** Sleep disruption frequency in rheumatoid arthritis: Perceived stress predicts poor outcome over one year. *Musculoskelet. Care.* 2007; 5 (1): 51—64.
 52. **Nicassio P.M., Ormseth S.R., Kay M., Custodio M., Irwin M.R., Olmstead R., Weisman M.H.** The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain.* 2012; 153: 107—12.
 53. **Luyster F.S., Chasens E.R., Wasko M.Ch.M., Dunbar-Jacob J.** Sleep quality and functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Sleep. Med.* 2011; 7 (1): 49—55.
 54. **Rafferty G., He J., Pearce R.** et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthr. Res. Ther.* 2012; 14: R263.
 55. **Shin S.Y., Katz P., Wallhagen M., Julian L.** Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthr. Care Res.* 2012; 64 (8): 1144—50.
 56. **Tomietto P., Annese V., D'agostini S., Venturini P., La Torre G., De Vita S., Ferraccioli G.F.** General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum. (Arthr. Care Res.)*. 2007; 57 (8): 1461—72.
 57. **Kozora E., Arciniegas D.B., Zhang L., West S.** Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthr. Res. Ther.* 2007; 9: R48.
 58. **Thomas E.J., Elliot R.** Brain Imaging correlates of cognitive impairments in depression. *Front. Hum. Neurosci.* 2009; 3: 30.
 59. **Magakia S., Muellera C., Dickson C., Kirsch W.** Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Exp. Gerontol.* 2007; 42 (3): 233—40.
 60. **Dunbar F.** *Emotions and Bodily Changes*. New York: Columbia University Press, 1935.
 61. **Greco C.M., Kao A.H., Sattar A., Danchenko N., Maksimowicz-McKinnon K.M., Edmundowicz D.** et al. Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009; 48: 576—81.
 62. **Trehanne G.J., Hale E.D., Lyons A.C., Booth D.A., Banks M.J.,**