

ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС И ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А. Е. Зелтынь, Ю. С. Фофанова*, Т. А. Лисицына*, О. Ф. Серавина,
О. Б. Ковалевская, Д. Ю. Вельтищев, Е. Л. Насонов*

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»,
*ГУ Институт ревматологии РАМН

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, поражающее 0,5–2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте 35–55 лет и характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [27].

Хроническое прогрессирующее течение заболевания и сопутствующая пожизненная терапия сопровождаются развитием зачастую необратимых осложнений и побочных эффектов, проявляющихся в изменении внешности, нарушениях сна, эмоциональной лабильности, физическом дискомфорте и значительном ограничении функциональных возможностей [13, 46]. Еще в 1961 году P.Kielholz отмечал значимость физической и психологической дезадаптации и выраженного снижения активности при РА в развитии хронической депрессии, а также в формировании «порочного круга» психического и соматического страдания [31]. Характерологические особенности позволяют одним пациентам достаточно спокойно адаптироваться к новым условиям жизни, у других развиваются психопатологические состояния, требующие психологической и медикаментозной коррекции.

Однако ошибочным является рассмотрение депрессивных расстройств лишь в качестве последствий тяжелого хронического заболевания – РА. Наличие депрессии увеличивает риск развития соматического заболевания [5]. РА также часто развивается у людей, страдающих депрессией. В частности, по данным некоторых авторов 66% больных РА имели депрессивные расстройства еще до возникновения артрита [25]. Современные исследования показывают, что РА и депрессия нередко имеют общий провоцирующий фактор – хронический психосоциальный стресс или дистресс – в соответствии с концепцией Селье. Диатез-стрессовая модель, активно разрабатываемая в последние годы, позволяет не только выделить ряд общих патогенетических механизмов РА и депрессии, включающих хронический стресс на фоне специфического предрасположения, но и комплексно рас-

сматривать эффект психотропной терапии, как на психопатологическую симптоматику, так и, возможно, на воспалительные процессы и боль [1, 35, 59]. Другая, так называемая биопсихосоциальная модель, также применима как к РА, так и к депрессии [40].

Эпидемиологические исследования показывают, что психические расстройства встречаются более чем у 60% больных РА [58]. Среди них преобладают расстройства тревожно-депрессивного спектра. R.G.Frank и соавт. [23] сообщают, что более трети пациентов РА имеют признаки «большой» депрессии или дистимии. В работах других авторов частота депрессивных расстройств колеблется от 11 до 65%, тревожных – от 13 до 44,4% [19, 37, 38, 46, 54], распространенность депрессии в общей популяции составляет 5–8% [38]. По данным G.Treharne и соавт. [51] среди стационарных больных РА 11% хотя бы раз в жизни имели суицидальные мысли, в случае наличия депрессии суицидальные идеи присутствовали у 30% больных.

Депрессивные расстройства часто остаются нераспознанными и нелечеными у больных РА. Это связано с тем, что все внимание обращено на физические аспекты болезни, а депрессия и тревога рассматриваются в качестве нормальной реакции на хроническое заболевание. Выявление депрессии осложнено также тем, что некоторая симптоматика РА совпадает с проявлениями депрессии (например, хроническая усталость, двигательная заторможенность, потеря веса, бессонница, снижение аппетита) [32]. В частности, синдром хронической усталости встречается у 80–93% больных РА [44]. Исследования показывают, что в большей степени ощущение усталости коррелирует с выраженностью боли и наличием депрессии, а не с воспалительной активностью заболевания [42]. Кроме того, диагностика депрессии затруднена тем, что у ревматолога, как и у врачей других специальностей, зачастую не хватает информированности и времени для того, чтобы обсудить с пациентом что-либо помимо проблем, связанных с соматическим заболеванием [4].

По данным B.Sleath и соавт. [48] только 19% пациентов РА и депрессией готовы обсуждать проблемы своего настроения с лечащим врачом. Большинство пациентов либо не осознают, что находятся в депрессивном состоянии и связывают все симптомы с РА, либо считают, что смогут с ними справиться при улучшении соматического состояния, либо не придают им значения. В результате – только 25% пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями и тревожно-депрессивными расстройствами получают адекватную психотерапевтическую и медикаментозную помощь [33].

Наличие депрессии существенно ухудшает клинические проявления, динамику и прогноз РА. У пациентов РА в связи с наличием депрессии отмечается более выраженный болевой синдром, больше количество воспаленных суставов, выше степень функциональной недостаточности, чем у больных РА без депрессивных расстройств [33]. Вместе с тем, депрессия может способствовать воспалению, влиять на соблюдение медицинских рекомендаций и, таким образом, на течение и исход РА. D.C.Ang и соавт. [7] показали, что, независимо от других факторов риска, наличие депрессии приводит к двукратному увеличению вероятности преждевременной смерти в когорте больных РА, наблюдавшихся в течение 18 лет. Это может быть связано, помимо прочих причин, с нарушением комплаентности. Известно, что наличие депрессии у пациентов с хроническим соматическим заболеванием увеличивает риск некомплаентности проводимой терапии в три раза [20]. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия приводит к потере надежды на выздоровление, не позволяет осознать пользу и эффективность назначенного лечения, ведет к социальной изоляции и ограничению контактов с врачом. В частности, установлено, что больные РА и депрессией чаще чувствуют себя неизлечимо больными, при сравнении с больными РА без депрессии, даже при невысокой выраженности системного заболевания [37].

Кроме того, отказ от лечения является одним из нередких в ревматологической практике проявлений суицидального поведения, свойственного больным, страдающим депрессией. Наряду с этим, депрессия часто ассоциируется с когнитивными нарушениями, и пациенты подчас забывают или не понимают значимости регулярного приема препаратов, что приводит к снижению эффективности терапии и ухудшению прогноза.

Кроме негативных последствий, непосредственно связанных с соматическим состоянием, депрессия способствует снижению работоспособности, потере работы и увеличению стоимости лечения пациентов РА [38]. В работе B.Löwe и соавт. [33], проведенной на 356 пациентах с воспалительными ревматическими заболеваниями, отмечено, что тяжесть депрессии, наряду с тяжестью основного заболевания и физической активностью являются независимыми предикторами нетрудоспособности. Значительная

доля больных РА (25–40%) теряет трудоспособность в первые пять лет болезни. Наличие тревожно-депрессивной симптоматики, наряду с тяжелым течением ревматического заболевания, увеличивает нетрудоспособность с 25 до 50%.

По данным различных авторов, от 25 до 57% больных РА имеют нарушения сна, одной из причин которых, наряду с высокой воспалительной активностью и болью, являются тревожно-депрессивные расстройства [52].

Особую психопатологическую проблему при РА составляет распространенность и выраженность когнитивных нарушений, которые, по данным некоторых авторов выявляются у 30% больных РА. Для сравнения, среди здоровых, подобранных по возрасту и полу, данные расстройства выявлены лишь в 7,5% случаев [8]. Патогенетические механизмы когнитивных расстройств при РА до настоящего времени не установлены. Они, как правило, не связаны с длительностью РА, использованием глюкокортикоидов (ГК), степенью нетрудоспособности. Однако известно, что довольно часто когнитивные нарушения при РА обусловлены наличием депрессии [20, 30] и при адекватной терапии депрессивных расстройств становятся значительно менее выраженными. Известно также, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе – артериальная гипертензия (АГ), также являются фактором риска развития когнитивных нарушений [43]. Учитывая частую встречаемость АГ у больных РА, можно ожидать увеличения числа когнитивных нарушений при сочетании депрессии и АГ. Принимая во внимание известный факт, что в основе патогенеза болезни Альцгеймера, характеризующейся выраженными когнитивными нарушениями, лежит интратекальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ЦК), в частности фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также недавно полученные данные о том, что периспинальное экстрацеллюлярное еженедельное 6-ти месячное введение ингибитора рецепторов ФНО- α – этанерцепта пациентам с болезнью Альцгеймера привело к быстрому и стойкому восстановлению когнитивных функций, можно предположить, что гиперпродукция ФНО- α , свойственная РА, может лежать в основе когнитивных нарушений при РА [50].

Многочисленные исследования подтверждают, что наличие депрессии значительно снижает качество жизни больных РА [3, 39] не только за счет ухудшения психологической, но и соматической составляющей этого показателя.

Таким образом, проблема коморбидности РА и депрессии весьма актуальна. Депрессивные расстройства снижают комплаентность, качество жизни и увеличивают расходы на лечение, влияют на течение РА и определяют его прогноз. В этой связи целесообразно рассмотреть современные представления о патогенезе, диагностике, особенностях течения и лечения депрессивных нарушений у больных РА.

Причины депрессивных расстройств при РА

Причины возникновения депрессивных расстройств у больных РА, как и причины развития самого РА, неоднозначны. Следует отметить, что депрессия, как и РА, является хроническим многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют психосоциальные, нейроиммунные и нейроэндокринные факторы. Многие исследователи отмечают влияние факторов окружающей среды, действующих на иммунную и нейроэндокринную системы организма, на возникновение и провокацию обострений РА. К таким факторам относят, прежде всего, хронический стресс, который предшествует развитию или обострению РА у 30–87% больных. С другой стороны, в основе современного рассмотрения патогенеза депрессии лежит диатез-стрессовая модель, акцентирующая роль провоцирующих стрессовых факторов в развитии различных вариантов депрессии в зависимости от характера предрасположения [35]. Хронический повседневный стресс умеренной интенсивности считается более важным предиктором, чем активность РА [9]. S.Murphy и соавт. [36] показали, что наличие депрессии при РА не связано с длительностью и тяжестью заболевания, а значительно коррелирует с наличием хронического стресса, недостатком социальной поддержки и степенью функциональной недостаточности.

Установлено, что хронический стресс умеренной интенсивности приводит к провоспалительным сдвигам в нейроэндокринной системе в связи с отсутствием адекватного ответа со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [18]. С другой стороны, острые выраженные стрессы, сопровождающиеся усиленным выбросом нейротрансмиттеров и стрессовых гормонов, нередко связаны с уменьшением активности заболевания [28]. Депрессивные расстройства также наиболее часто провоцируются длительными стрессовыми факторами [1, 59]. По-видимому, именно хронический стресс умеренной интенсивности является общим патогенетическим фактором, приводящим к развитию системного ревматического заболевания и депрессивного расстройства [17].

В работах других авторов, наряду с психосоциальными факторами, в качестве значимого предиктора тревожно-депрессивных расстройств рассматривается высокая воспалительная активность РА [60]. При этом повышение воспалительной активности значимо ассоциируется с наличием тревожно-депрессивной симптоматики только среди пациентов с высоким уровнем социального стресса [15].

Психологические факторы, определяющие особенности депрессии при РА

Диатез-стрессовая модель позволяет говорить о том, что предрасположенность к особым вариантам депрессии проявляется в специфичных психологи-

ческих структурах [1, 35], характерных, в частности, как для РА, так и для депрессии. Эти структуры определяют особенности восприятия и реагирования на психотравмирующие ситуации с формированием соответствующей картины депрессивных расстройств. В этой связи крайне актуальны работы, выделяющие особенности аффективности больных, страдающих РА. К ним, прежде всего, можно отнести такие как ограниченность проявлений эмоциональных реакций с подавлением агрессии и враждебности, бедностью мимики и жестикуляций [24, 56]. Было замечено, что больные, как правило, не расположены обсуждать психотравмирующие ситуации, с нежеланием выполняют психологические методики, используют отрицание проблем и «стоицизм» в качестве «фасада благополучия», являющегося характерным стилем адаптации при РА [24]. Многие выделенные признаки являются скорее следствием хронического соматического заболевания, характеризующегося выраженной болью. Однако, кроме того, было определено, что для больных РА, как на начальной, так и на отдаленной стадии болезни, характерны низкие показатели нейротизма (тревожности) при сравнении со здоровыми и, в особенности, с больными, страдающими неврозами [57]. Отмеченные особенности во многом соответствуют описаниям алекситимии, предрасполагающей к развитию психосоматической патологии. Алекситимия, как известно, характеризуется затруднением в определении и выражении эмоций, что может проявляться в отсутствии понимания чувств окружающих; трудностью дифференциации эмоций от телесных ощущений; бедностью фантазии; а также внешней направленностью логического мышления. Установлена тесная связь алекситимии с дисфорией, реакциями раздражительности, а также с ангедонией [49]. Следует отметить, что структурной основой алекситимии во многих случаях может являться апатическая аффективность, проявляющаяся в виде безразличия к окружающему и психической анестезии различной степени выраженности [2]. На основании доказательств того, что алекситимия, являясь независимым признаком, коррелирует с депрессией, был выделен алекситимический вариант депрессивных расстройств. Алекситимическая депрессия характеризуется, в частности, симптомами соматического характера, суицидальными высказываниями, а также выраженным нарушением межличностных отношений [55]. В ряде исследований было подтверждено, что алекситимия характерна для больных РА [21, 56], что может также говорить о том, что им свойственен апатический тип аффективности. Наличие стрессового синдрома (переживания, связанные по своему содержанию с психической травмой; избегание этих переживаний и идеаторное/двигательное возбуждение) во многих случаях определяет формирование тревожно-апатических и дисфорно-апатических вариантов расстройств адаптации и депрессий.

Патогенетические механизмы РА, связанные с тревожно-депрессивными расстройствами

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Известно, что развитие и обострения РА связаны с дисрегуляцией взаимосвязей между нейроэндокринными (ГГНС) и иммунными механизмами (в частности – гиперпродукцией провоспалительных ЦК).

ГГНС в норме активируется в ответ на острый стресс, в том числе – на острое воспаление, протекающее с увеличением уровня провоспалительных ЦК (ФНО- α , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, интерферонов- α и γ (ИФ- α и γ)). В результате острого стресса происходит центральная стимуляция синтеза гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ) – гипофизарного адренокортикотропного гормона (АКТГ) и в итоге – кортизола корой надпочечников. Эндогенный ГК кортизол по механизму обратной связи блокирует дальнейший синтез АКТГ и КТГ, и, в физиологической концентрации, оказывает иммуномодулирующий эффект – ингибирует синтез провоспалительных ЦК и увеличивает противовоспалительных, предотвращая дальнейшую иммунную стимуляцию ГГНС и снижая воспаление, тем самым, выполняя адаптивную функцию [14]. Хронический стресс сопровождается хронической активацией ГГНС, что приводит к нарушению механизма обратной связи между гормонами, вырабатываемыми надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой, и может сопровождаться как гипер- так и гипофункцией ГГНС и проявляться повышенной или пониженной выработкой эндогенных ГК или резистентностью к их воздействию. С клинической точки зрения данные нарушения не способствуют адаптации и ассоциируются с развитием хронической боли, тревожных и депрессивных симптомов [14].

РА характеризуется постоянно высокой концентрацией провоспалительных ЦК, которые рассматриваются как эндогенные стрессоры. Многие авторы приравнивают данную патологию к хроническому стрессу. Для активного РА, в частности – раннего, не подвергавшегося терапии, характерна гипофункция ГГНС, характеризующаяся утратой циркадного ритма синтеза кортизола и, чаще, снижением его концентрации. Недостаток кортизола лежит в основе нарушения механизма обратной связи и слабой супрессии гипоталамо-гипофизарной системы, что и проявляется повышением КТГ и АКТГ у больных РА [17].

Депрессия как самостоятельное заболевание также характеризуется дисфункцией ГГНС. Для 50–70% больных с депрессией свойственна ее гиперфункция, сопровождающаяся гиперпродукцией КТГ, АКТГ и кортизола, однако существует субпопуляция пациентов, для которой характерна гипофункция ГГНС и гипокортизолемиа [14]. Несмотря на избыток кортизола в крови, биодоступность данного эндогенного ГК у больных депрессией крайне низка. Многие авторы связывают этот

факт со снижением экспрессии ГК-рецепторов. В последние годы появились работы, демонстрирующие прямой модулирующий эффект антидепрессантов на ГК и их рецепторы, и способность антидепрессантов приводить к нормализации функции ГГНС [29].

Таким образом, несмотря на некоторые различия, для депрессии и РА характерны общие, связанные с дистрессом патогенетические черты, проявляющиеся дисфункцией ГГНС, гиперпродукцией КТГ и АКТГ, и связанным с этим нарушением болевой чувствительности и иммунологическими нарушениями, в частности высоким уровнем провоспалительных ЦК.

Провоспалительные цитокины – ключевое звено в развитии депрессии и боли. РА характеризуется постоянной выработкой провоспалительных ЦК. Именно ЦК играют ключевую роль в проявлении боли при РА. Доказано также, что, воздействуя на мозг, ЦК вызывают симптомы так называемого «болезненного поведения», включающие беспокойство, снижение активности, сонливость, нежелание общаться с окружающими, снижение концентрации внимания, интереса к текущим событиям, ангедонию. Все эти симптомы, согласно МКБ-10 и DSM-IV-TR [6] полностью соответствуют депрессивному синдрому. Такие симптомы характерны для любых заболеваний, связанных с повышенным синтезом провоспалительных ЦК, будь то инфекционный процесс, либо хронические ревматические заболевания, в том числе – РА. Появление депрессивной симптоматики в ответ на терапию ЦК настолько характерно, что некоторые авторы предлагают выделять «цитокин-ассоциированный депрессивный синдром» [53].

Показано, что депрессия сопровождается также увеличением содержания гаптоглобина, простагландина E_2 , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α , неоптерина, СРБ, сывороточного амилоида А, гомоцистеина и фибриногена, снижением отношения CD4/CD8 [53]. Теоретически достаточно обоснована «цитокиновая» («макрофагальная») гипотеза развития депрессии, предложенная R.S.Smith в 1991 году, в свете которой чрезмерная секреция ИЛ-1 и других молекул, вырабатываемых макрофагами, способствует развитию депрессии.

Цитокины, депрессия и серотонин. Согласно современным представлениям, центральным биохимическим механизмом, лежащим в основе депрессии, является нарушение нейротрансмиссии в связи с уменьшением концентрации основных нейромедиаторов моноаминов – норадреналина, дофамина и серотонина в синаптической щели, или, что не менее значимо – в связи со снижением чувствительности рецепторов к их воздействию. Теоретически, любое патологическое состояние или условия, в которых нарушается структура и функция рецепторов захвата моноаминов или уменьшается концентрация моноаминов в нейрональных синапсах, могут провоцировать депрессию [12]. В

условиях РА при непосредственном воздействии ряда провоспалительных ЦК происходит снижение выработки аминокислоты триптофана, которая является предшественником серотонина. Влияние ЦК на метаболизм нейротрансмиттера связано с их индуцирующим воздействием на активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, способствующего распаду триптофана до кинуренина и квинолиновой кислоты и, соответственно, снижению концентрации триптофана, а вместе с ним – серотонина [34]. Значимо то, что снижение концентрации триптофана характерно лишь для хронического стресса или состояний, характеризующихся стабильно высокой концентрацией ЦК. В условиях же острого стресса и/или кратковременного повышения уровня ЦК содержание триптофана/серотонина в тканях мозга увеличивается, с чем и связан антидепрессивный, мобилизирующий эффект [34].

Таким образом, в условиях воспаления, вызывающая боль и угнетение, ЦК изначально призваны выполнять адаптивную роль, заставляя организм функционировать в более «щадящем» режиме с ограничением физической и эмоциональной активности. РА характеризуется стабильно высоким уровнем провоспалительных ЦК, когда боль и депрессия становятся хроническими, а отсутствие своевременного и адекватного лечения может привести к необратимым последствиям в виде ранней инвалидизации и неблагоприятного исхода.

Взаимосвязь боли и депрессии

Обзор Европейских исследований, посвященных изучению взаимоотношений депрессии и боли, позволил выявить наличие положительной связи между ними в 46 из 70 работ [5]. Соматические симптомы часто (до 69%) являются основными у пациентов с депрессией. К соматическим симптомам депрессии относят боль, усталость, нарушения сна и аппетита. Среди наиболее часто встречающихся при депрессии соматических жалоб (до 60%) преобладают жалобы на различные виды боли – боль в суставах, спине, груди, в частности – кардиалгии, боль в животе и головная боль. Эпидемиологические исследования показали наличие боли различной локализации и интенсивности у 24–37% пациентов страдающих депрессией [11]. В настоящее время бесспорным является тот факт, что наличие соматических жалоб затрудняет диагностику депрессии. Выявление депрессии снижается с 77%, в случае преобладания психических симптомов, до 22%, когда присутствуют только соматические признаки.

С другой стороны, соматическое заболевание, сопровождающееся болевым синдромом, например, РА, мигрень, «боль в нижней части спины», значительно увеличивает риск развития депрессии, панического или генерализованного тревожного расстройства (OR=1,48–3,86) [5]. Согласно современным исследованиям, хроническая боль, опреде-

ляющаяся как практически ежедневная в течение как минимум трех месяцев, увеличивает риск развития депрессии в три раза.

Пациенты РА с депрессией и их врачи, концентрирующие внимание на соматических жалобах и их лечении, зачастую вынуждены применять большое количество противовоспалительных и обезболивающих препаратов, в частности – опиоидных анальгетиков. Наличие депрессии усиливает боль, а боль усугубляет депрессию, формируется «порочный круг», в условиях которого развивается резистентность к проводимой противовоспалительной и анальгетической терапии, ухудшается течение и прогноз РА. Однако выраженность боли у таких пациентов не всегда обусловлена высокой активностью РА, а может быть связана с выраженностью депрессии, и терапия последней не только поможет быстрее справиться с болью, но и позволит, уменьшив дозу, избежать побочных эффектов противовоспалительных препаратов.

Психофармакотерапия боли при РА

Несмотря на широкий интерес к проблеме взаимосвязи системного ревматического заболевания – РА и депрессии, терапевтические аспекты, отражающие эффективность антидепрессивной терапии остаются крайне мало разработанными. В настоящее время можно привести лишь несколько исследований, направленных на изучение эффекта некоторых антидепрессантов – амитриптилина, дотиепина, пароксетина и сертралина при лечении депрессии у больных РА [10, 23, 47]. Единичные плацебо-контролируемые исследования показали высокую эффективность антидепрессантов при лечении депрессии при минимальном количестве нежелательных и побочных эффектов. Следует отметить, однако, что в большинстве работ не проведена дифференцированная диагностика расстройств тревожно-депрессивного спектра. Лишь в исследовании сертралина лечение проводилось в амбулаторной группе больных большой депрессией, выделенной в соответствии с критериями DSM-IV [47]. Особый интерес представляют результаты фармакологических исследований, направленных на изучение динамики некоторых проявлений РА при назначении антидепрессантов. Число данных работ также немногочисленно. Наибольшее внимание уделялось противоболевому эффекту антидепрессантов, прежде всего, трициклических – амитриптилина, тримипрамина и дотиепина, имеющих норадренергическое действие, проявляющееся в анксиолитическом и седативном клиническом эффекте [10, 41]. Результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности дотиепина показали независимость противоболевого и антидепрессивного действия. Однако анальгезирующий эффект был более стабилен и сохранялся после отмены препарата при лечении боли у пациентов с депрессивными расстройствами. Помимо обезболивающего действия терапия дотиепином приводила к улучшению каче-

ства жизни пациентов и уменьшению утренней скованности суставов, характерной для РА. Положительное действие антидепрессанта авторы данного исследования связывают как с непосредственным обезболивающим, так и отчасти, с антидепрессивным эффектом [10]. В ряде исследований подчеркивается, что обезболивающий эффект антидепрессантов при РА менее выражен, чем при боли другого генеза, однако данный вывод может являться следствием недостаточной изученности проблемы. Следует отметить, что влияние атипичных нейролептиков, имеющих антидепрессивный эффект, на боль при РА до настоящего времени не изучено, однако имеются доказательства их анальгетических свойств, полученные в исследованиях хронической боли иного генеза [22]. Результаты немногочисленных исследований показывают, что психофармакологические препараты различных групп оказывают положительное влияние не только на депрессию, но и на некоторые клинические проявления РА, в част-

ности на боль, что может косвенно подтверждать наличие патогенетической взаимосвязи боли и депрессии у больных РА.

Заключение

Депрессивные расстройства при РА широко распространены. Возможно, это обусловлено тем, что для данных заболеваний характерны сходные причины и механизмы развития со значимостью хронического стресса, а также системность патогенетических и клинических проявлений, что определяет необходимость системного подхода к комплексному лечению. Дальнейшее изучение предикторов, особенностей патогенеза и динамики расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных РА, а также совершенствование психофармакологических и психотерапевтических стратегий поможет не только уменьшить вклад депрессии в общую картину болезни и повысить качество жизни пациентов, но и значительно улучшить прогноз системного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Д.Ю., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра // Психические расстройства в общей медицине. 2008. № 2. С. 34–37.
2. Вельтищев Д.Ю., Гуревич Ю.М., Серавина О.Ф. Апатия в структуре тревожных депрессий // Социальная и клиническая психиатрия. 1996. Т. 6, № 4. С. 21–28.
3. Коршунов Н.И. Медикаментозное лечение в системе реабилитации больных с различным клиническим течением ревматоидного артрита: дис. ... докт. мед. наук. Ярославль, 1986.
4. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения): Методические материалы / Под ред. В.Н.Краснова. М.: ИД МЕДИПРАКТИКА-М, 2008.
5. Academic highlights of the primary care companion. Translating evidence of depression and physical symptoms into effective clinical practice // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 9, N 4. P. 295–302.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
7. Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatology. 2005. Vol. 32. P. 1013–1019.
8. Appenzeller S., Bertolo M.B., Costalat L.T. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 26, N 5. P. 339–343.
9. Arango M.A., Cano P.O. A potential moderating role of stress in association of disease activity and psychological status among patients with rheumatoid arthritis // Psychol. Rep. 1998. Vol. 83, N 1. P. 147–157.
10. Ash G., Dickens C.M., Creed F.H. et al. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression // Rheumatology. 1999. Vol. 38. P. 959–967.
11. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163, N 10. P. 2433–2445.
12. Biochemical causes of depression – <http://www.blackdoginstitute.org.au/depression/causes/biochemical.cfm>
13. Bisschop M.I., Kriegsman D.M.W., Beekman A.T.F., Deeg D.J.H. Chronic diseases and depression: the modifying role of psychosocial resources // Soc. Sci. Med. 2004. Vol. 59. P. 721–733.
14. Blackburn-Munro G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression // Current Pain and Headache Reports. 2004. Vol. 8. P. 116–124.
15. Cadena J., Vinaccia S., Perez A. et al. The impact of disease activity on the quality of life, mental health status and family dysfunction in Colombian patients with rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 9, N 3. P. 142–150.
16. Cutolo M., Serio B., Cravio C. et al. Circadian rhythms in RA // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 593–596.
17. Cutolo M., Straub R. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Neuroimmunomodulation. 2006. Vol. 13. P. 277–282.
18. Dekkers J.C., Geenen R., Evers A.W. et al. Biopsychosocial mediators of stress-health relationships in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 45. P. 307–316.
19. Dickens C., Psycii M.R.C., Jackson J. Association of depression and rheumatoid arthritis // Psychosomatics. 2003. Vol. 44, N 3. P. 209–215.
20. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 2101–2107.
21. Fernandez A., Sriram T.G., Rajkumar S. Alexithymic characteristics in rheumatoid arthritis: a controlled study // Psychother. Psychosom. 1989. Vol. 51, N 1. P. 45–50.
22. Fishbain D.A., Cutler R.B., Lewis J. et al. Do second-generation "atypical neuroleptics" have analgesic properties: a structured evidence-based review // Pain Med. 2004. Vol. 5, N 4. P. 359–365.
23. Frank R.G., Beck N.C., Parker J.C. et al. Depression in rheumatoid arthritis // J. Rheumatology. 1988. Vol. 15. P. 920–925.
24. Halliday J. Psychological aspects of rheumatoid arthritis // Proc. Roy. Soc. Med. 1942. Vol. 35. P. 455–457.
25. Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G. et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32, N 8. P. 1459–1466.
26. Harbuz M.S., Korendowycz E., Jessop D.S. et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with rheumatoid arthritis after the dexamethasone/corticotrophin releasing factor test // J. Endocrinology. 2003. Vol. 178. P. 55–60.
27. Harris E.D.Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implication for therapy // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322. P. 1277–1289.
28. Herrmann M., Scholmarich J., Straub R. Stress and rheumatic diseases // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2000. Vol. 26. P. 737–763.
29. Juruena M.F., Cleare A.J., Pariante C.M. The hypothalamic pituitary-adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression // Rev. Bras. Psiquiatr. 2004. Vol. 26, N 3. P. 189–201.
30. Kessing L.V., Nilsson F.M. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses // J. Affect. Disord. 2003. Vol. 73, N 3. P. 261–269.
31. Kielholz P. Depression in everyday practice. Bern: Hans Hub. Publ., 1974.
32. Levenson J.L. Psychiatric issues in rheumatology // Primary Psychiatry. 2006. Vol. 13, N 11. P. 23–27.
33. Löwe B., Psych D., Willand L. et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases // Psychosom. Med. 2004. Vol. 66. P. 395–402.
34. Miura H., Ozaki N., Sawada M. et al. A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression // Stress. 2008. Vol. 11, N 3. P. 198–209.
35. Monroe S.M. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders // Psychol. Bull. 1991. Vol. 110, N 3. P. 406–425.
36. Murphy H., Dickens C., Creed F. et al. Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis // J. Psychosom. Res. 1999. Vol. 46.

P. 155–164.

37. Murphy S., Creed F., Jayson M.I. Psychiatric disorder and illness behaviour in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatology*. 1988. Vol. 27, N 5. P. 357–363.

38. Nicassio P.M. The problem of detecting and managing depression in the rheumatology clinic // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 59, N 2. P. 155–158.

39. Ozcetin A., Ataoglu S., Kocer E. et al. Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome // *West Indian Med. J.* 2007. Vol. 56, N 2. P. 122–129.

40. Parker J., Wright G. The implications of depression for pain and disability in rheumatoid arthritis // *Arthr. Care Res.* 1995. Vol. 8. P. 279–283.

41. Perrot S., Javier R.M., Marty M. et al. Is there any evidence to support the use of antidepressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies // *Rheumatol.* 2008. Vol. 47, N 8. P. 1117–1123.

42. Pollard L.C., Choy E.H., Gonzalez J. et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity // *Rheumatology*. 2006. Vol. 45, N 7. P. 885–889.

43. Reitz C., Tang M.X., Manly J. et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment // *Arch. Neurol.* 2007. Vol. 64, N 12. P. 1734–1740.

44. Riemsma R.P., Rasker J.J., Taal E. et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support // *Br. J. Rheum.* 1998. Vol. 37. P. 1042–1046.

45. Sharp J., Keefe B. Psychiatry in chronic pain // *Focus*. 2006. N 4. P. 573–580.

46. Sheehy C., Murphy E., Barry M. Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem // *Rheumatology*. 2006. Vol. 45. P. 1325–1327.

47. Slaughter J.R., Parker J.C., Martens M.P. Clinical outcomes following a trial of sertraline in rheumatoid arthritis // *Psychosom.* 2002. Vol. 43. P. 36–41.

48. Sleath B., Chewning B., de Vellis B.M. et al. Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 59, N 2. P. 186–191.

49. Taylor G.L., Graebe J. // Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness / M. Bagby, J. Parker (Eds.). 1997. P. 28–31.

50. Tobinick E.L., Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration // *J. Neuroinflammation*. 2008. Vol. 5, N 2.

51. Treharne G., Lyons A.C., Kitas G.D. Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 32, N 1. P. 1290.

52. Treharne G.J., Lyons A.C., Hale E.D. et al. Sleep disruption frequency in rheumatoid arthritis: perceived stress predicts poor outcome over one year // *Musculoskeletal Care*. 2007. Vol. 5, N 1. P. 51–64.

53. Van Puymbroeck C.M., Zautra A.J., Harakas P.P. Chronic pain and depression: twin burden of adaptation // *Depression and chronic illness*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

54. VanDyke M.M., Parker J.C., Smarr K.L. et al. Anxiety in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2004. Vol. 51, N 3. P. 408–412.

55. Vanheule S., Desmet M., Verhaeghe P. Alexithymic depression: evidence for a depression subtype // *Psychother. Psychosom.* 2007. Vol. 76. P. 315–316.

56. Vollhardt B.R., Ackerman S.H., Graysel A.I. Psychologically distinguishable groups of rheumatoid arthritis patients: a controlled single blind study // *Psychosom. Med.* 1982. Vol. 44, N 4. P. 353–362.

57. Ward D.J. Rheumatoid arthritis and personality: a controlled study // *Br. Med. J.* 1971. Vol. 2. P. 297–299.

58. Wells K.B., Golding J.M., Burnam M.A. Psychiatric disorders in a sample of the general population with and without chronic medical conditions // *Am. J. Psychiatry*. 1988. Vol. 145. P. 976–981.

59. Willner P. Stress and depression: insights from animal models // *Stress Med.* 1997. Vol. 13. P. 229–233.

60. Wright G.E., Parker J.C., Smarr K.L. et al. Risk factor for depression in rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* 1996. Vol. 9, N 4. P. 264–272.

ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС И ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А. Е. Зелтынь, Ю. С. Фофанова, Т. А. Лисицына, О. Ф. Серавина, О. Б. Ковалевская,
Д. Ю. Вельтищев, Е. Л. Насонов

В обзоре современных исследований обсуждаются проблемы взаимосвязи ревматоидного артрита и депрессивных расстройств на основе диатез-стрессовой модели. Данная модель, предложенная для рассмотрения патогенеза депрессии, включает некоторые сходные с ревматоидным артритом патогенетические механизмы. Проводится анализ этих механизмов с акцентом на роли хронического стресса в развитии

депрессии, некоторых клинических проявлений ревматоидного артрита, включая боль. Проведенный анализ обосновывает применение современных психофармакологических препаратов в комплексном лечении депрессии и боли у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: хронический стресс, депрессивные расстройства, ревматоидный артрит, боль, антидепрессанты.

CHRONIC STRESS AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A. E. Zeltyn, Yu. S. Fofanova, T. A. Lisitsina, O. F. Seravina, O. B. Kovalevskaya,
D. Yu. Veltishev, E. L. Nasonov

This review of recent research also contains a discussion on relationship between rheumatoid arthritis and depressive disorders from the point of view of the diathesis-stress model. This model is used for depression, and it includes some pathogenetic mechanisms, which seem to resemble very much those involved in rheumatoid arthritis. The article presents the analysis of these mechanisms, with an accent on the role of chronic

stress in development of depression, and certain clinical symptoms of rheumatoid arthritis, including pain. This analysis forms the ground for the use of modern psychopharmacological medication in the treatment of depression and pain in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: chronic stress, depressive disorders, rheumatoid arthritis, pain, antidepressants.

Зелтынь Артур Евгеньевич – аспирант, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава», (495) 963-1324

Фофанова Юлия Сергеевна – аспирант, НИИ ревматологии РАМН, (495) 114-4490

Лисицына Татьяна Андреевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН, (495) 114-4490

Серавина Ольга Феликсовна – научный сотрудник, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава», (495) 963-1324

Ковалевская Оксана Борисовна – научный сотрудник, ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава», (495) 963-1324

Вельтищев Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, руководитель отделения стрессовых расстройств ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава», (495) 963-1324

Насонов Евгений Львович – академик РАМН, директор НИИ ревматологии РАМН, (495) 114-4490