

Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях

Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтищев², Е.Л. Насонов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва;
²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России, Москва

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
²Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia, Moscow

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына
talisitsyna@rambler.ru

Contact: Tatyana Andreyevna Lisitsyna
talisitsyna@rambler.ru

Поступила 04.03.13

В статье обсуждается проблема частой коморбидности иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ) и депрессии. Рассматриваются причины и механизмы, объединяющие данные заболевания, а именно: провоцирующая роль хронического психосоциального стресса, нарушения нейроэндокринной регуляции иммунного ответа, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, определяющих выраженность основных клинических синдромов РЗ и депрессии — хронической боли, усталости, нарушений сна, функциональной недостаточности. Обсуждается влияние депрессии на приверженность пациентов лечению и эффективность проводимой терапии РЗ, а также на течение и исход РЗ. Особое внимание уделяется вопросу своевременной терапии депрессии при РЗ, влиянию генно-инженерных биологических препаратов на депрессивную симптоматику, необходимости персонализированного подхода к назначению антидепрессантов. Учитывая важность своевременного выявления и лечения депрессивных расстройств в ревматологической практике с клинических позиций и с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий, предлагается междисциплинарный подход к ведению больных РЗ с участием ревматологов, психиатров, неврологов и медицинских психологов.

Ключевые слова: депрессия, ревматические заболевания, генно-инженерные биологические препараты, персонализированная терапия.

STRESSORS AND DEPRESSIVE DISORDERS IN RHEUMATIC DISEASES

T.A. Lisitsyna¹, D.Yu. Veltishchev², E.L. Nasonov¹

The paper discusses the common comorbidity of immune inflammatory rheumatic diseases (RD) and depression. It considers the causes and mechanisms, which are common to these diseases, namely, the provocative role of chronic psychosocial stress; neuroendocrine dysregulations of an immune response, which give rise to the hyperproduction of the proinflammatory cytokines determining the magnitude of the major clinical syndromes of RD and depression — chronic pain, fatigue, sleep disorders, functional insufficiency. The impact of depression on patient treatment adherence and efficiency and the course and outcome of RD is discussed. Particular attention is given to the timely therapy of depression in RD, to the effect of genetically engineered biological agents on depressive symptomatology, to the need for a personified approach to prescribing antidepressants. By taking into account the importance of detection and treatment of depressive disorders in rheumatologic practice from the clinical standpoint and in terms of medical, social, and economic consequences, the author propose an interdisciplinary approach to managing the patients with RD with the participation of rheumatologists, psychiatrists, neurologists, and medical psychologists.

Key words: depression, rheumatic diseases, genetically engineered biological agents, personified therapy.

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) относят к тяжелым, хроническим прогрессирующим заболеваниям с поражением многих систем организма, рано возникающим снижением функциональных способностей, частой потерей профессиональных и социальных навыков, инвалидизацией и высокими показателями смертности в среднем возрасте.

Частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств у больных РЗ, по данным разных авторов, составляет от 20 до 83%, в том числе при ревматоидном артрите (РА) — 30–75%, системной красной волчанке (СКВ) — 50–83%, системной склеродермии (ССД) — 36–65%, болезни Шегрена (БШ) — 20–50% [1–4]. Результаты многолетней научно-практической программы ФГБУ «НИИР» РАМН и Московского НИИ психиатрии Минздрава России подтверждают высокую частоту тревожно-депрессивных расстройств при РА (93,6%), СКВ (74,5%) и БШ (96%).

Несмотря на разработку эффективных методов лечения и реабилитации, последствия тяжелых дезадаптирующих заболеваний

являются значимым психотравмирующим фактором, влияющим на психическое состояние большинства пациентов и провоцирующим психические расстройства, преимущественно депрессивные. В связи с этим анализ особенностей реакции на болезнь и определение типа психологической защиты, несомненно, являются значимыми при рассмотрении динамики заболевания. Однако рассмотрение депрессии лишь в качестве последствия тяжелого хронического соматического заболевания является ошибочным. В частности, известно, что РЗ часто развивается на фоне предшествующей депрессии. По данным некоторых авторов, примерно 2/3 больных имели депрессивные расстройства еще до возникновения симптомов РЗ [5]. По нашим данным, у 58,4% больных РА и у 40% пациентов с СКВ имелась депрессия за несколько лет до развития РЗ.

Как и депрессивные расстройства, РЗ имеют многофакторную (полигенную) и биопсихосоциальную природу, и это свидетельствует о том, что каждый из факторов должен рассматриваться лишь в тесной взаимосвязи

с другими патогенетическими механизмами — генетическими, психосоциальными, нейроиммунными, нейроэндокринными. В связи с этим патогенез депрессии при РЗ анализируется в рамках диатез-стрессовой модели, учитывающей комплексное влияние факторов предрасположенности и провокации депрессивных расстройств и РЗ, имеющих общую «точку сбоя» [6].

Многочисленные исследования подтверждают значимую роль хронического стресса умеренной выраженности в провокации дебюта и/или обострений как РЗ, так и депрессии [7, 8]. По нашим данным, у 78% больных РА и 67% больных СКВ психотравмирующие события предшествовали дебюту РЗ [9].

Особое внимание в последние годы уделяется изучению роли ранних детских психических травм, в частности — депривации, в формировании предрасположения к развитию хронических соматических, в том числе аутоиммунных, заболеваний во взрослом возрасте. В ряде работ продемонстрировано увеличение на 100% риска развития аутоиммунных заболеваний у взрослых, перенесших в детстве два и более психотравмирующих события [10–12] (рис. 1). Доказано также влияние ранних детских психических травм на формирование предрасположенности к стрессовому реагированию с развитием депрессивных расстройств [10]. Анализ результатов собственных исследований показал наличие ранних детских психических травм, преимущественно депривации, у 81% больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) [13], 77,6% пациентов с РА и 48,8% — с СКВ, в то время как в общей популяции этот показатель составил 20%.

Как полагают исследователи, в 90-е годы XX в. произошла смена доминирующей парадигмы патогенетической взаимосвязи депрессивных и аутоиммунных заболеваний: от преимущественно соматопсихических к двусторонним влияниям. Эта перемена обусловлена несомненным прогрессом в исследованиях депрессии в рамках нейронаук, в частности установлением вовлеченности иммунной системы в патогенез стрессовых реакций и депрессивных расстройств с разработкой модели цитокин-индуцированной депрессии. Эта модель объединяет нейроиммунные звенья патогенеза депрессивных расстройств и РЗ [14].

На примере РА и СКВ наиболее убедительно показана общность звеньев патогенеза РЗ и депрессии, основой которых являются хронические стрессовые механизмы. В норме в ответ на острое стрессовое воздействие происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), сопровождающаяся гиперпродукцией стрессовых гормонов, в том числе кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Эндогенный глюкокортикоид (ГК) кортизол по механизму обратной связи блокирует дальнейший синтез АКТГ и КТГ и, в физиологической концентрации, оказывает иммуномодулирующий эффект — ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и увеличивает синтез противовоспалительных, предотвращая дальнейшую иммунную стимуляцию ГГНС и снижая воспаление, тем самым выполняя адаптивную функцию. Хронический стресс, характерный для провокации РЗ и депрессии, сопровождается длительной активацией ГГНС, приводящей к нарушению механизма обратной связи между гормонами, вырабатываемыми надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой, и дисфункцией ГГНС. С клинической точки зрения, данные нарушения не способствуют

адаптации и ассоциируются с хронизацией воспаления, развитием хронической боли, усталости, тревожных и депрессивных симптомов [15, 16]. В табл. 1 представлены признаки, общие для депрессии и РЗ.

Дисфункция ГГНС и гиперпродукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ1 β , ИЛ6, а также острофазовых белков (С-реактивного белка — СРБ) характерны для большинства больных с депрессией при отсутствии РЗ [17]. В 2010 г. воспаление признано первостепенным патофизиологическим механизмом ряда хронических неревматических заболеваний, в том числе депрессии [18]. По мнению J.J. Strain и M. Blumenfeld, депрессию уже нельзя считать исключительно психическим расстройством. Учитывая вовлеченность множества систем организма и наличие разнообразных соматических симптомов, свойственных депрессии, данное расстройство должно рассматриваться как системное [19].

Известно, что боль — самый частый симптом РЗ. Кроме того, боль характерна для 60% пациентов с депрессией в отсутствие РЗ [20]. Низкий болевой порог, характерный для пациентов с РЗ и депрессией, связан с дисфункцией ГГНС, стимулирующим влиянием провоспалительных цитокинов на эти структуры и ноцицепторы (сенситизация ноцицепторов), сопутствующим снижением концентрации нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) и с обусловленным этим уменьшением их модулирующего эффекта на нисходящие антиноцицептивные пути [21, 22]. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей и позволяют говорить, что наличие и выраженность депрессии, наряду с выраженностью воспаления, является чрезвычайно значимым фактором, влияющим на восприятие боли при РА и приводящим к выраженной функциональной недостаточности и низкому качеству жизни.

Наряду с болью одна из самых частых жалоб больных РЗ — на усталость. До 90% пациентов с РЗ отмечают стойкое ощущение потери сил, утраты энергии, утомления и изнеможения. Причины усталости при РЗ по-прежнему остаются до конца не выясненными. Некоторые исследования подтверждают связь усталости с высокой воспалительной активностью РЗ [23, 24]. В других работах выраженная усталость ассоциируется с депрессией, нарушениями сна, болью, функциональной недостаточностью и женским полом [25, 26]. Связь усталости и депрессии при РЗ

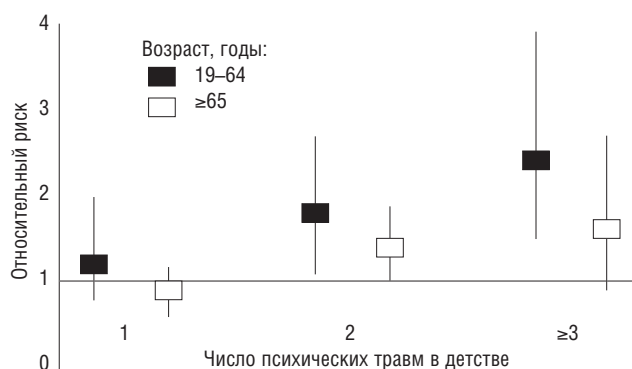


Рис. 1. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ассоциации ранних детских психических травм и развития любых аутоиммунных заболеваний в различных возрастных группах (1995–2005) [11]

Таблица 1 Общие признаки депрессивных расстройств и РЗ

Признак	Депрессия	РЗ
Общая характеристика:		
многофакторное	+	+
мультисистемное	+	+
хроническое и рекуррентное течение	Существенная доля	+
доминирование больных женского пола		+
Стрессовые факторы:		
ранние детские психические травмы (до 11 лет)	+	+
провоцирующий хронический стрессовый фактор	+	+
стрессовая провокация обострений	+	+
Патогенез:		
дисфункция ГГНС	+	+
провоспалительные цитокины – повышение концентрации	+	+
противовоспалительные цитокины – снижение концентрации	+	+
Проявления:		
усталость	+	+
нарушения сна	+	+
боль	+	+
уменьшение массы тела	+	+
когнитивные нарушения	+	+
Терапия:		
антидепрессанты	+	Противовоспалительный (антицитокиновый) эффект?
НПВП	Антидепрессантоподобный эффект	+
ГИБП	Антидепрессантоподобный и антиастенический эффект?	+

подтверждается большим количеством работ [27, 28]. С другой стороны, «усталость или утрата энергии», согласно классификации психических расстройств DSM-IV, является одним из критериев большой и хронической депрессии (дистимии) [29]. Учитывая общность патогенеза РЗ и депрессии, можно заключить, что именно провоспалительные цитокины могут быть биологической причиной усталости при РЗ. По нашим данным, полученным в результате многофакторного анализа, наличие, выраженность и длительность депрессии наряду с выраженностью боли (индекс Ричи), активностью РА (значением индекса DAS28) и наличием остеопороза являются факторами, влияющими на формирование ощущения усталости при РА (табл. 2; рис. 2).

Учитывая патогенетическую общность РЗ и депрессии, в последнее время обсуждаются уникальные иммунологические мишени, актуальные для терапии этих заболеваний. Наиболее значимой мишенью признаны провоспа-

лительные цитокины. Применение в последние годы для лечения РЗ генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), оказывающих выраженный антицитокиновый эффект, по данным некоторых авторов, приводит к редукции отдельных симптомов депрессии, в том числе усталости (табл. 3) [30–37]. Однако, снижая выраженность депрессивных симптомов, ГИБП не всегда эффективны в отношении симптомов большой депрессии [33]. Кроме того, отмечено, что наличие депрессии снижает эффективность терапии ГИБП [38]. Это может быть связано, в частности, с тем, что большинство ГИБП не проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают антицитокиновый эффект лишь на периферии, в то время как синтез провоспалительных цитокинов в головном мозге в условиях хронического стресса продолжает поддерживать дисфункцию ГГНС [39, 40]. С другой стороны, появились работы, демонстрирующие нормализацию концентрации маркеров воспаления у пациентов с депресси-

Таблица 2 Коэффициенты прогноза выявления клинически значимой усталости при РА (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	β	стандартная ошибка	β
Константа	0,410	0,1101	
HADS-депрессии, баллы	0,039	0,011	0,341
Депрессивный эпизод	0,145	0,083	0,175
Индекс Ричи, баллы	0,021	0,006	0,404
Длительность РТДС, мес	0,00068	0,0003	0,202
Индекс DAS28, баллы	-0,055	0,022	-0,293
Остеопороз	0,128	0,075	0,157

Примечание. РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

ей на фоне успешной терапии антидепрессантами [41, 42], а также работы, показывающие, что отсутствие ответа на антидепрессанты ассоциировалось со стойко высокими уровнями провоспалительных маркеров [43]. Некоторые исследователи показали, что добавление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) к антидепрессантам в случае неэффективности последних приводило к усилению антидепрессивного эффекта [17]. В последние годы установлен прямой модулирующий эффект антидепрессантов на ГК и их рецепторы и выявлена способность антидепрессантов приводить к нормализации функции ГНС и оказывать противовоспалительный эффект [44]. По всей вероятности, именно сочетание антидепрессантов и ГИБП в случае выявления депрессии при РЗ позволит улучшить эффективность терапии. По нашим данным, полученным в результате многофакторного анализа, психофармакотерапия тревожно-депрессивных расстройств, наряду с терапией ГИБП, с учетом длительности РА, наличия внесуставных проявлений, выраженности необратимых деструктивных изменений в суставах (рентгенологической стадии), возраста пациента, принадлежности к женскому полу являются факторами, определяющими эффективность терапии РА (табл. 4, рис. 3).

Несмотря на высокую частоту встречаемости депрессии у больных РЗ, чаще всего она остается нераспознанной и нелеченой. Это связано с тем, что все внимание обращено на основные иммунопатологические аспекты болезни, а депрессия рассматривается в качестве «нормальной» реакции на хроническое заболевание. Лишь 19% пациентов с РЗ и депрессией готовы обсуждать проблемы своего настроения с лечащим врачом [45]. Большинство пациентов либо не осознают, что находятся в депрессивном состоянии, и связывают все симптомы с РЗ, либо считают, что

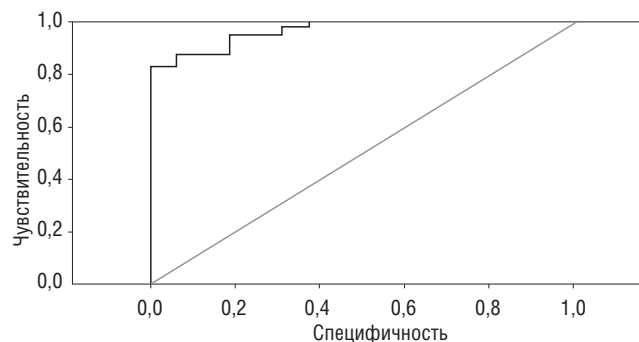


Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза выявления клинически значимой усталости при РА (площадь под кривой равна 0,968)

смогут с ними справиться при улучшении соматического состояния, и не придают им значения. В результате только 25% пациентов с иммуновоспалительными РЗ и депрессией получают адекватную психофармакологическую и психотерапевтическую помощь. Выявление депрессии осложнено также тем, что некоторая симптоматика РЗ совпадает с проявлениями депрессии (например, хроническая усталость, двигательная заторможенность, уменьшение массы тела, бессонница, снижение аппетита). 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.

Вместе с тем депрессия может «поддерживать» воспаление, влиять на соблюдение больным медицинских рекомендаций и, таким образом, на течение и исход РЗ. Показа-

Таблица 3 Эффективность ГИБП и БПВП в отношении симптомов депрессии по данным клинических исследований

Автор, исследование	Диагноз (число пациентов)	ГИБП/ БПВП, дозы, длительность терапии	Эффективность в отношении симптомов депрессии
Feldman S.R. et al., 2008 [31]	Псориаз (n=835)	Инфликсимаб, 3–5 мг/кг, 46 нед	Улучшение симптомов депрессии по опросникам качества жизни
Uguz F. et al., 2009 [32]	РА (n=83)	Ингибиторы ФНО α	У пациентов, получающих ГИБП, реже выявлялись РТДС
Ertenli I. et al., 2012 [33]	Анкилозирующий спондилит (n=16)	Инфликсимаб, 3–5 мг/кг, 6 нед	Значительное снижение выраженности депрессии по шкале HADS после 2-й и 3-й инфузий ГИБП
Hoving J.L. et al., 2009 [30]	РА (n=59)	Адалimumаб, 40 мг раз в 2 нед, 24 нед	Уменьшение усталости на 11,8% и улучшение качества жизни на 12,3%
Moreland L.W. et al., 2006 [34]	Ранний РА (n=304), длительный РА (n=131)	Этанерцепт, 25 мг 2 раза в неделю или метотрексат 20 мг/нед, для раннего РА Этанерцепт, 25 мг 2 раза в неделю или плацебо для длительного РА, 48 нед	Значимое уменьшение выраженности усталости на фоне лечения этанерцептом при раннем РА (на 23–29%) и длительном РА (на 25–36%)
Wolf F. et al., 2004 [35]	РА (n=21 016)	Ингибиторы ФНО α в стандартном режиме	Умеренное снижение выраженности усталости, нет преимуществ ГИБП перед БПВП
Chauffier K. et al., 2011 [36], метаанализ	РА (n=3837)	Ингибиторы ФНО α (n=1227) Ритуксимаб (n=420) Абатацепт (n=258) Тоцилизумаб (n=205) Плацебо (n=1727)	Слабое уменьшение выраженности усталости на фоне применения любых ГИБП и БПВП
Van Hoogmoed D. et al., 2013 [37]	РА (n=171)	Стабильная терапия за 6 мес до включения – ингибиторы ФНО α (3–5 мг/кг; n=673) БПВП (n=104), 12 мес	При включении в исследование выраженность усталости значимо больше в группе ингибиторов ФНО α . ГИБП не оказывают лучшего эффекта в отношении снижения выраженности усталости по сравнению с БПВП, эффект этот слабый

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 4 Коэффициенты прогноза эффективности терапии РА

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	стандартная ошибка	β
Константа	0,649	0,314	
Рентгенологическая стадия	-0,110	0,072	-0,206
Длительность РА, мес	-0,001	0,001	-0,243
Психофармакотерапия	0,153	0,079	0,218
ГИБП	0,234	0,129	0,207
Пол	-0,270	0,147	-0,173
Возраст, годы	0,008	0,004	0,198
Внесуставные проявления РА	-0,117	0,091	-0,123

но, что, независимо от других факторов риска, наличие депрессии приводит к двукратному увеличению вероятности преждевременной смерти в когорте больных РА [46]. Это может быть связано, помимо прочих причин, со снижением приверженности проводимой терапии. Известно, что наличие депрессии у пациента с хроническим соматическим заболеванием увеличивает риск некомплаентности проводимой терапии в три раза [47]. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия приводит к потере надежды на выздоровление, не позволяя пациенту верить в пользу и эффективность назначенного лечения, ведет к социальной изоляции и ограничению контактов с врачом. В частности, установлено, что больные РА с депрессией чаще чувствуют себя неизлечимо больными, по сравнению с больными РА без депрессии, даже при небольшой выраженности РЗ.

Отказ от лечения — одно из нередких в ревматологической практике проявлений суицидального поведения, свойственного больным, страдающим депрессией. Среди стационарных больных РА 11% хотя бы раз в жизни имели суицидальные мысли, в случае наличия депрессии суицидальные идеи присутствовали у 30% больных [48]. Наряду с этим депрессия часто ассоциируется с когнитивными нарушениями, и пациенты подчас забывают принимать препараты или не понимают значимости их регулярного приема, что приводит к снижению эффективности терапии и ухудшению прогноза.

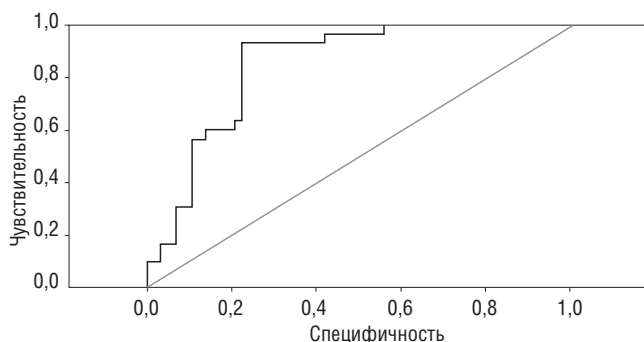


Рис. 3. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза эффективности терапии РА (площадь под кривой равна 0,847)

ЛИТЕРАТУРА

- Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6:617–23.
- Thombs B.D., Taillefer S., Hudson M., Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evi-

Кроме негативных последствий, непосредственно связанных с соматическим состоянием, депрессия способствует снижению работоспособности, потере работы и увеличению стоимости лечения пациентов с РЗ. Во многих исследованиях показано, что тяжесть депрессии, наряду с тяжестью основного заболевания и физической активностью, является независимым предиктором нетрудоспособности. Значительная доля больных РА (25–40%) теряет трудоспособность в первые 5 лет болезни. Наличие тревожной и депрессивной симптоматики при РЗ снижает трудоспособность с 25 до 50%.

В настоящее время имеются немногочисленные данные, подтверждающие точку зрения, что проведение адекватной психофармакотерапии, учитывающей особенности психопатологической структуры, могут способствовать не только редукции тревожно-депрессивных расстройств, но и улучшению течения и прогноза РЗ; при этом подходы к лечению депрессии при РЗ до настоящего времени не разработаны. Неоднородность депрессий не позволяет ограничиться просто введением антидепрессантов в «комплексную терапию» депрессий при РЗ. Это связано с тем, что характер депрессии определяется структурой личности. РЗ не является фактором, определяющим характер депрессии, а лишь заставляет максимально дифференцированно проводить терапевтические мероприятия. Учитывая наличие общих патогенетических механизмов, проведение неадекватной антидепрессивной терапии сопряжено с повышенным риском обострения РЗ. В то же время можно предположить, что селективно и количественно (суточная доза) адекватная антидепрессивная терапия будет реально способствовать противовоспалительному эффекту. Особый интерес в этом отношении представляет изучение дифференцированного действия антидепрессантов различных фармакологических групп: с преимущественно серотонинергическим, норадренергическим или двойным действием.

Таким образом, проблема своевременного выявления и лечения депрессивных расстройств в ревматологической практике является актуальной с клинических позиций и важной с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий и требует междисциплинарного подхода к ведению больных РЗ с участием ревматологов, психиатров, неврологов и медицинских психологов.

- dence. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2007;57:1089–97.
- 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.

4. Valtysdottir S.T., Gudbjornsson B., Lindqvist U. et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:165–9.
5. Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G. et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459–66.
6. Вельтишев Д.Ю., Марченко А.С., Серавина О.Ф. и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике. *Психиатр психофармакотер* 2009;11:17–22.
7. Zautra A.J., Parrish B.P., van Paymbroek C.M. et al. Depression history, stress and pain in rheumatoid arthritis patients. *J Behav Med* 2007;30:187–97.
8. Bale T.L. Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Horm Behav* 2006;50:529–33.
9. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2011;3:29–36.
10. 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;147:232–9.
11. Dube S.R., Fairweather D.L., Pearson W.S. et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 2009;71:243–50.
12. 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.
13. Дрождина Е.Н., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. *Соц клин психиатр* 2012;1:44–50.
14. Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:208–306.
15. Blackburn-Munro G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:116–24.
16. Haroon E., Raison Ch.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharm Rev* 2012;37:137–62.
17. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Bio Psychiatry* 2010;67:446–57.
18. Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science* 2010;330:1621.
19. Strain J.J., Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st century. *Psychosomatic* 2008;49:93–6.
20. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003;163:2433–45.
21. Blackburn-Munro G., Blackburn-Munro R.E. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrin* 2001;13:1009–23.
22. Lee Y.C., Chibnik L.B., Lu B. et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2009;11:R160.
23. Ramsey-Goldman R., Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Amer Acad Phys Med Rehabil* 2010;2:384–92.
24. Campbell R.C.J., Batley M., Hammond A. et al. The impact of disease activity, pain, disability and treatments on fatigue in established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:717–22.
25. Repping-Wuts H., van Riel P., van Achtenberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology* 2009;48:207–9.
26. Novaes G.S., Perez M.O., Belardo M.B.B. et al. Correlation of fatigue with pain and disability in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, respectively. *Rev Bras Reumatol* 2011;51: 447–55.
27. Stebbings S., Herbison P., Doyle T.C.H. et al. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology* 2010;49: 361–7.
28. Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology* 2011;50:1009–18.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
30. Hoving J.L., Bartelds G.M., Sluiter J.K. et al. Perceived work ability, quality of life and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. *Scand J Rheumatol* 2009;38:246–50.
31. Feldman S.R., Gottlieb A.B., Bala M. et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:704–10.
32. Uguz F., Akman C., Kucuksarac S., Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:50–5.
33. Ertenli I., Ozer S., Kiraz S. et al. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int* 2012;32:323–30.
34. Moreland L.W., Genovese M.C., Sato R., Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2006;55:287–93.
35. Wolf F., Michaud K. Fatigue, rheumatoid arthritis and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24831 patients. *J Rheumatol* 2004;31:2115–20.
36. Chaffier K., Salliot C., Berenbaum F., Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:60–8.
37. 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.
38. Hider S.L., Tanveer W., Brownfield A. et al. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology* 2009;48:1152–4.
39. Griffin W.S.T. Perispinal etanercept: Potential as an Alzheimer therapeutic. *J Neuroinflamm* 2008;5:3.
40. Tobinick E.L., Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J Neuroinflamm* 2008;5:2.
41. Castanon N., Leonard B.E., Neveu P.J., Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 2002;16:569–74.
42. Janssen D.G.A., Caniato R.N., Verster J.C., Baune B.T. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharm Clin Exp* 2010;25:201–15.
43. Fitzgerald P., O'Brien S.M., Scully P. et al. Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. *Psychol Med* 2006;36:37–43.
44. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharm Clin Exp* 2009;24:165–75.
45. Sleath B., Chewing B., de Vellis B.M. et al. Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. *Arthr Rheum* 2008;59:186–91.
46. 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.
47. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101–7.
48. Treharne G.J., 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;32:1290.