

Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтищев<sup>2</sup>, О.Ф. Серавина<sup>2</sup>, О.Б. Ковалевская<sup>2</sup>,  
А.Е. Зелтынь<sup>2</sup>, Ю.С. Фофанова<sup>1</sup>, Д.С. Новикова<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН;

<sup>2</sup>Московский НИИ психиатрии Минздравсоцразвития РФ, Москва

## ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Контакты:** Татьяна Андреевна Лисицына [talitsyna@rambler.ru](mailto:talitsyna@rambler.ru)

**Цель** – уточнить частоту и структуру психических расстройств у больных ревматоидным артритом (РА), их взаимосвязь с рядом демографических показателей, стрессовыми факторами, воспалительной активностью, длительностью и терапией РА, болью и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

**Материал и методы.** Обследованы 116 больных достоверным РА; 86% составляли женщины с медианой возраста 50 (41; 55) лет и медианой длительности РА 94,5 (45; 228) мес. Активность РА оценивали по DAS 28, боль – по опроснику VPI. ССЗ диагностировались кардиологом с использованием эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), суточного мониторинга ЭКГ и артериального давления (АД). Психические расстройства выявлялись психиатром в соответствии с МКБ-10 при использовании ряда психиатрических и психологических шкал.

**Результаты.** Психические расстройства выявлены у 86% пациентов. Преобладали (85%) расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС): депрессивный эпизод (37%), в том числе в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (19%); дистимия (23%), расстройства адаптации (16%) и генерализованное тревожное расстройство (9%). 52% пациентов с РТДС имели умеренные когнитивные нарушения. У 1% пациентов выявлена шизофрения; 76% имели нарушения сна, 63% указывали на стрессовое событие в дебюте и 52% – перед обострением РА. Пациенты с РТДС не отличались по возрасту, полу, длительности и активности РА от пациентов без РТДС, но чаще имели асептические некрозы (АН) костей, IV рентгенологическую стадию, III класс функциональной недостаточности (ФН), более высокий индекс тяжести, индекс HAQ. Пациенты с РТДС испытывали более сильную боль ( $p < 0,05$ ). Длительность приема ГК у них была меньше ( $p < 0,05$ ). Частота приема БПВП не различалась у пациентов с РТДС и без них, но метотрексат больные с РТДС получали реже. У больных РА и ССЗ (стенокардия, атеросклероз, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения) РТДС встречались чаще.

**Заключение.** Психические расстройства с преобладанием РТДС характерны для большинства больных РА. Стрессовые события часто предшествуют развитию и обострению РА. Встречаемость РТДС не зависит от возраста, пола, длительности и активности РА, но коррелирует с деструктивными изменениями в суставах (наличием АН и IV рентгенологической стадии болезни), выраженностью боли, ФН, индексом тяжести и HAQ, менее агрессивной терапией РА, ССЗ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, сердечно-сосудистые заболевания, боль, стрессовые факторы

### MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

T.A. Lisitsyna<sup>1</sup>, D. Yu. Veltishchev<sup>2</sup>, O.F. Seravina<sup>2</sup>, O.B. Kovalevskaya<sup>2</sup>,  
A.E. Zeltyin<sup>2</sup>, Yu.S. Fofanova<sup>1</sup>, D.S. Novikova<sup>1</sup>, T.V. Popkova<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

**Contact:** Tatyana Andreyevna Lisitsyna [talitsyna@rambler.ru](mailto:talitsyna@rambler.ru)

**Objective:** to specify the frequency and pattern of mental disorders in patients with rheumatoid arthritis (RA) and their association with a number of demographic parameters, stressors, inflammatory activity, duration of RA and its therapy, pain, and concomitant cardiovascular diseases (CVD).

**Subject and methods.** One hundred and sixteen patients with verified RA were examined; 86% were women with a median age of 50 years (range, 41 to 55 years) and a median RA duration of 94.5 months (range, 45 to 228 months). Disease activity was assessed using the DAS 28 scoring system; the Brief Pain Inventory (BPI) was used for pain assessment. CVD was diagnosed by a cardiologist applying echocardiography, Doppler ultrasound, and 24-hour and blood pressure monitoring. Mental disorders were identified by a psychiatrist in accordance with ICD-10, by employing a number of psychiatric and psychological scales.

**Results.** Mental disorders were found in 86% of the patients. There was a preponderance (85%) of anxiety-depressive spectrum disorders (ADSD): depressive episode (37%), including that within recurrent depressive disorder (19%); dysthymia (23%); adjustment disorders (16%); and generalized anxiety disorder (9%). Moderate cognitive impairment was revealed in 52% of the patients with ADSD. Schizophrenia was detected in 1%; 76% of the RA patients had sleep disorders; 63 and 52% reported a stressful event at the onset of RA or before its exacerbation, respectively. The patients with ADSD did not differ from those without ADSD in age, gender, disease duration and activity, but they had more frequently aseptic bone necroses (ABN), X-ray stage IV, Class III functional insufficiency (FI), higher severity index and HAQ index. The patients with ADSD experienced stronger pain ( $p < 0.05$ ). They took glucocorticoids for a shorter time ( $p < 0.05$ ). Basic anti-inflammatory drugs were taken by the patients with and without ADSD at a similar frequency, but the patients with ADSD received methotrexate less often. ADSD was more common in patients with RA and CVD (angina pectoris, atherosclerosis, acute cerebrovascular insufficiency).

**Conclusion.** Mental disorders with a predominance of ADSD are typical of the majority of patients with RA. Stressful events often precede the onset of RA and its exacerbation. The incidence of ADSD does not depend on age, gender, and disease duration and activity, but correlates with joint destructive changes (ABN and X-ray stage IV), pain intensity, FI, severity index and HAQ, less aggressive therapy for RA, and CVD.

**Key words:** rheumatoid arthritis, anxiety-depressive spectrum disorders, cardiovascular diseases, pain, stressors

Многочисленные исследования показывают, что психические нарушения встречаются более чем у 60% больных ревматоидным артритом (РА) [1]. Среди них преобладают расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС). По данным R.G. Frank и соавт. [2], более 1/3 пациентов с РА имеют признаки «большой» депрессии или дистимии. В работах других авторов частота депрессивных расстройств колеблется от 11 до 65%, тревожных — от 13 до 89% [3–13], однако чаще всего тревога сопутствует депрессии, поэтому данные психические нарушения объединяют в единый тревожно-депрессивный спектр. Для сравнения: распространенность депрессии в общей популяции составляет 5–12% [14]. Важно отметить, что, по данным J.G. Hanly и соавт. [15], 66% всех нейропсихических нарушений предшествуют развитию РА, что подтверждает недостаточность их рассмотрения лишь в качестве вторичных расстройств, развивающихся вследствие ревматического заболевания (РЗ).

Кроме того, известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также встречаются при РЗ, в том числе при РА, гораздо чаще, чем в популяции. По данным метаанализа, стандартный показатель сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% выше, чем в общей популяции [16]. Именно для пациентов с РЗ характерна коморбидность по ССЗ и РТДС. G.J. Trehanne и соавт. [17] в своем исследовании показали, что пациенты с РА и сопутствующими ССЗ — ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью — в 2,3 раза чаще страдают депрессией, чем пациенты без ССЗ. По данным ретроспективного исследования у больных РА без клинических признаков ССЗ (n=15 634), депрессия на 40% увеличивает риск развития первого инфаркта миокарда (ИМ) [18].

По современным представлениям, РЗ, ССЗ и РТДС нередко имеют общий провоцирующий фактор — хронический психосоциальный стресс. При этом социальные стрессовые факторы предшествуют развитию или обострению РА у 30–87% больных [19–23]. Диатез-стрессовая модель, активно разрабатываемая в последние годы, позволяет не только выделить ряд общих патогенетических механизмов РА и депрессии, затрагивающих хронический стресс на фоне специфичного предрасположения, но и комплексно рассматривать воздействие психотропной терапии как на психопатологическую симптоматику, так и на боль и, возможно, на воспалительные процессы [24–27].

Несмотря на высокую частоту РТДС при РА, диагностируют и лечат их редко. Известно, что только 19% пациентов готовы активно обсуждать проблемы своего настроения с лечащим врачом [28]. Приходя к ревматологу, пациенты ориентированы на соматические проблемы, часто связывают с РЗ такие симптомы депрессии, как хроническая усталость, похудание, отсутствие аппетита, нарушения сна, снижение трудоспособности. Большинство пациентов неспособны осознать депрессию в связи с частыми сопутствующими когнитивными нарушениями, а также с тем, что при психогенной депрессии пациент склонен к вытеснению психотравмирующих факторов, которые предшествовали развитию депрессивного состояния, и к отрицанию наличия депрессии. Кроме того, наиболее часто возможно объяснение угнетенного настроения естественной реакцией на тя-

желые жизненные обстоятельства и болезнь. В результате только 25% больных с депрессией при РА получают адекватную психофармакологическую и психотерапевтическую помощь [29].

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. [30] 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 пациента с хроническим соматическим заболеванием увеличивает риск некомплаентности проводимой терапии в 3 раза [31]. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия приводит к потере надежды на выздоровление, не позволяет пациенту верить в пользу и эффективность назначенного лечения, ведет к социальной изоляции, ограничению контактов с врачом и даже к суицидальным тенденциям.

Целью настоящей работы было уточнить частоту и структуру психических расстройств у больных РА, наблюдающихся в НИИР РАМН, а также проследить их взаимосвязь с рядом демографических показателей, стрессовыми факторами, воспалительной активностью, длительностью и терапией РА, выраженностью боли и наличием сопутствующих ССЗ.

#### Материал и методы

В исследование были включены 116 пациентов, удовлетворявших классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для РА (1987) [32]. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Большинство (86%) пациентов составляли женщины средних лет, медиана возраста 50 (41; 55) лет, медиана длительности болезни 94,5 (45; 228) мес. Медиана DAS 28 составила 4,9 (3,5; 6,0) балла. Преобладали пациенты с умеренной (DAS 28=3,2–5,1) — 41% — и высокой (DAS 28 >5,1) — 35% — степенью активности [33], позитивные по ревматоидному фактору (РФ) — 80% — и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 76%. 32% пациентов на момент включения в исследование имели внесуставные (системные) проявления РА. Медиана индекса тяжести РА [35] составила 5,8 (4,2; 7,7), медиана HAQ [36] — 1,5 (0,6; 1,9) балла. Выраженность боли и степень ее влияния на различные аспекты жизни оценивали с помощью валидизированного опросника BPI (Brief Pain Inventory) [36].

Глюкокортикоиды (ГК) получали 66% больных, вошедших в исследование. Медиана суточной дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5,0 (0; 10) мг/сут, длительности приема ГК — 18 (1; 80) мес, кумулятивной дозы — 2,5 (0; 16,9) г. 79% больных на момент включения в исследование получали цитотоксики: 48% — метотрексат, 21% — лефлуномид, 6% — сульфасалазин, 3% — хлорбутин и 1% больных — циклоспорин А.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы кардиологом для верификации ССЗ (АГ, атеросклероза, ИБС) и традиционных факторов риска (ТФР) развития ССЗ.

Для диагностики атеросклероза пациентам проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий с

использованием линейного датчика с частотой излучения 7,5 МГц на УЗ-аппарате Voluson 730 Expert (Австрия). Субклинические проявления атеросклероза оценивались по утолщению комплекса интима–медиа (КИМ) от 0,9 до 1,2 мм и наличию атеросклеротических бляшек (локальное увеличение КИМ >1,2 мм) [37]. ИБС устанавливалась по наличию в анамнезе ИМ, или на основании типичной картины стенокардии напряжения, и/или при положительных результатах нагрузочных тестов (тред-мил-тест) [38].

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы психологом и психиатром Московского НИИ психиатрии. Использовались следующие психиатрические и психологические шкалы и методики: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [39], шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [40], шкала депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [41], шкала восприятия стресса PSS10 [42], шкала жизненных событий Холмса–Рея [43], а также проективная психологическая методика «Пиктограммы» [44, 45], методики оценки памяти (механической и ассоциативной), концентрации внимания и логического мышления для оценки когнитивных функций [46–48]. Психические расстройства диагностировались в соответствии с МКБ-10 с применением полуструктурированного интервью.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия), концентрацию АЦЦП – иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis Shield Diagnostics (Великобритания) в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР РАМН.

Для статистической обработки материала использовались методы непараметрической статистики программы Statistica 6.0. При сравнении групп использовали критерий Манна–Уитни соответственно парному t-критерию, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й; 75-й процентиля). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Психические расстройства были выявлены у 100 (86%) пациентов. Преобладали среди них РТДС: депрессивные эпизоды различной степени выраженности – у 43 (37%) больных, в том числе в рамках рекуррентного депрессивного расстройства – у 22 (19%) пациентов; дистимия – у 27 (23%), расстройства адаптации – у 19 (16%) и генерализованное тревожное расстройство – у 10 (9%) больных. РТДС сопровождалось умеренными когнитивными нарушениями с преобладанием нарушений ассоциативной памяти и логического мышления, которые были выявлены у 60 (52% от общего количества) больных. У 1 больного (1%) была диагностирована шизофрения.

На стрессовое событие в дебюте указывали 73 (63%) пациента, в течение года до обострения РА – 60 (52%) больных. Наибольшую значимость для провокации РТДС и РА имели хронические психотравмирующие фа-

кторы и их обострения (77% от всех стрессовых факторов). Среди стрессовых факторов доминировали ситуации, несущие в своем содержании смену жизненных стереотипов и значимую утрату. Важным психотравмирующим фактором, определяющим формирование предрасположенности к развитию РА и РТДС во взрослом возрасте, являлась ранняя детская депривация (смерть одного из родителей, длительная разлука с матерью в раннем детстве, воспитание дальними родственниками, воспитание в детском доме и т. д.), выявленная у 37 (32%) пациентов.

Пациенты с РТДС не отличались по возрасту, полу, длительности и активности РА от пациентов без РТДС. Отмечено, что у пациентов с депрессивным эпизодом и дистимией был выше индекс тяжести, индекс НАQ, чаще встречались асептические некрозы (АН) костей, IV рентгенологическая стадия и III класс функциональной недостаточности (ФН), однако данные различия чаще не достигали уровня статистической значимости (табл. 2).

Пациенты с РТДС испытывали более сильную и стабильную боль и она в большей степени влияла на различные аспекты их жизни, чем у пациентов без РТДС

Таблица 1

Общая характеристика больных РА (n = 116)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	50 (41; 55)
Пол, n (%)	
женщины	100 (86)
мужчины	16 (14)
Длительность заболевания, мес*	94,5 (45; 228)
DAS 28*	4,9 (3,5; 6)
Активность болезни по DAS 28, n (%)	
высокая (>5,1)	41 (35)
средняя (3,2–5,1)	47 (41)
низкая (2,6–3,2)	28 (24)
Индекс тяжести РА*	5,8 (4,2; 7,7)
Индекс НАQ*	1,5 (0,6; 1,9)
Внесуставные (системные) проявления, n (%)	37 (32)
Позитивность по РФ, n (%)	93 (80)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	88 (76)
Доза ГК (по преднизолону), мг/сут*	5,0 (0; 10)
Длительность приема ГК, мес*	18 (1; 80)
Кумулятивная доза ГК*	2,5 (0; 16,9)
Принимают базисные противовоспалительные препараты, n (%)	92 (79)
метотрексат	56 (48)
лефлуномид	24 (21)
сульфасалазин	7 (6)
хлорбутин	4 (3)
циклоsporин А	1 (1)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 4: \* – указаны медиана (25-й; 75-й процентиля).

(табл. 3). При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная прямая зависимость между интенсивностью боли (по шкале ВРІ) и выраженностью депрессии ( $R=0,28$ ;  $p=0,04$ ) и тревоги ( $R=0,39$ ;  $p=0,002$ ),

согласно шкале HADS, а также между выраженностью боли и степенью активности РА по DAS 28 ( $R=0,36$ ;  $p=0,006$ ), СОЭ ( $R=0,29$ ;  $p=0,025$ ) и уровнем СРБ ( $R=0,32$ ;  $p=0,04$ ).

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных РА с депрессией, дистимией и без РТДС

Признак	Депрессия есть (n=43)	Дистимия есть (n=27)	РТДС нет (n=16)
Возраст, годы*	51 (45; 55)	51 (45; 55)	50 (41; 55)
Длительность РА, мес*	108 (60; 264)	168 (60; 216)	132 (60; 240)
DAS 28*	5 (3,7; 6,8)	3,4 (3,3; 4,9)	4,9 (3,6; 5,6)
Индекс тяжести РА*	5,9 (4,3; 7,7)	7,1 (3,7; 9)	5,4 (4,5; 6,5)
Индекс HAQ*	1,6 (0,9; 1,9)	1,75 (0,75; 2,0)	1,37 (0,5; 1,6)
Число больных с внесуставными проявлениями, n (%)	17 (39)	9 (34)	4 (27)
Число больных с АН, n (%)	16 (37)	8 (31)	2 (13)
Рентгенологическая стадия, n (%):			
I	1 (2)	0	0
II	16 (37)	7 (23)	4 (25)
III	8 (19)**	10 (38,5)	8 (50)**
IV	18 (42)	10 (38,5)	4 (25)
Функциональный класс, n (%):			
I	11 (26)	10 (38,5)	7 (44)
II	22 (51)	10 (38,5)	8 (50)
III	10 (23)	7 (23)	1 (6)**

Примечание. \*\* –  $p<0,05$

Таблица 3

Выраженность боли и степень ее влияния на различные аспекты жизни согласно шкале ВРІ у больных РА в зависимости от депрессии и дистимии, баллы

Признак шкалы ВРІ	Депрессия есть (n=43)	Дистимия есть (n=27)	РТДС нет (n=16)
Максимальная боль	6 (5; 7)	5 (3; 7)	4 (3; 5)*
Минимальная боль	4 (2; 5)	2,5 (1,5; 4)	2 (1; 4)*
Боль на момент осмотра	4 (4; 6)	4 (2; 5,5)	3 (2; 6)
Суммарная выраженность боли	18 (16; 23)	15 (11; 23,5)	13 (10; 18)*
Влияние боли на общую активность	5 (5; 8)	4,5 (2,5; 8)	2 (0; 3)*
Влияние боли на настроение	5,5 (3; 8)	3 (1; 6)	2 (1; 3)*
Влияние боли на способность ходить	6 (3; 8)	5,5 (1,5; 8,5)	1 (0; 3)*
Влияние боли на отношения с другими людьми	3 (1; 5)	1 (0; 2,5)	0 (0; 2)*
Влияние боли на сон	5 (4; 8)	2 (0; 6,5)*	3 (0; 7)*
Влияние боли на способность радоваться жизни	5 (3; 8)	3,5 (1; 5)	3 (0; 5)*
Суммарное влияние боли	33,5 (25; 51)	27 (17; 39,5)	18 (14; 33)*

Примечание. Все показатели – медиана (25-й; 75-й процентиля); \* –  $p<0,05$ .

Значительная часть обследованных пациентов (76%) предъявляли жалобы на нарушения сна. У пациентов с РТДС нарушения сна встречались значимо чаще (82%), чем у пациентов без РТДС (49%;  $p<0,05$ ).

У большинства (72%) пациентов выявлены признаки астении, прежде всего в виде стабильного чувства усталости и быстрой физической и психической истощаемости при незначительных нагрузках. При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь этих симптомов с клиническими проявлениями РТДС, с отсутствием зависимости астенических проявлений от степени активности РА, выраженности боли и рентгенологических изменений. При этом стабильное чувство усталости, особо выраженное в утренние часы, являлось наиболее частой жалобой больных депрессией.

Больные с РТДС, преимущественно с дистимией, чаще получали ГК ( $p<0,05$ ), однако длительность приема ГК и кумулятивная их доза были значимо меньше у пациентов с РТДС. Частота приема БПВП существенно не отличалась у больных с РТДС и без них, однако метотрексат пациенты с РТДС получали реже (табл. 4).

Пациенты, страдающие депрессией и дистимией, значимо реже ( $p=0,02$ ) имели избыточную массу тела, по сравнению с больными без РТДС. Больные с РТДС чаще курили: среди пациентов без РТДС не было курящих, в то время как среди пациентов с депрессией курили 22%, а среди пациентов с дистимией – 16%. Все пациенты со стенокардией напряжения имели депрессию (100%), без стенокардии – лишь 45% ( $p=0,12$ ). У пациентов с безболевым ишемией миокарда дистимия встречалась в 2 раза чаще, чем у больных, не имевших данной патологии (40% против 21%,  $p=0,28$ ). У пациентов с АГ чаще выявлялось генерализованное тревожное расстройство (8% против 2,5%,  $p=0,24$ ) и депрессивный эпизод (28% против 17%,  $p=0,2$ ). При наличии атеросклероза текущий депрессивный эпизод был диагностирован в 33% случаев, без

атеросклероза — лишь в 17% ( $p=0,06$ ). У больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в сравнении с теми, кто не имел в анамнезе данного ССЗ, чаще выявлялось расстройство адаптации (33% против 15%,  $p=0,3$ ).

**Обсуждение**

Проведенное исследование подтверждает данные литературы о высокой частоте РТДС среди больных РА. В нашей работе РТДС выявлены у подавляющего большинства (85%) больных.

Особой психопатологической проблемой при РА являются умеренные когнитивные нарушения, встречающиеся у 16,9–73% больных [49–52]. Наши данные согласуются с результатами немногочисленных исследований, посвященных этому вопросу, и демонстрируют, что когнитивные нарушения проявляются более чем у половины (52%) от всех обследованных больных РА и они не связаны с длительностью РА, использованием ГК, степенью нетрудоспособности [53]. Достаточно часто когнитивные нарушения при РА обусловлены наличием депрессии [31, 54–56] и при адекватной терапии основного заболевания и сопутствующей депрессивной симптоматики становятся значительно менее выраженными.

Причины РТДС при РА не однозначны. Следует отметить, что депрессивные расстройства, как и РА, имеют многофакторную природу. В их развитии участвуют психосоциальные, нейроиммунные и нейроэндокринные факторы. Многие исследователи отмечают негативные влияния окружающей среды, действующие 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 [18–23]. Этот же фактор является ведущим в провокации депрессивных расстройств. Хронический повседневный стресс считается более важным предиктором депрессии, чем активность РА [57]. Установлено, что хронический стресс умеренной интенсивности (дистресс) приводит к провоспалительным сдвигам в нейроэндокринной системе в связи с отсутствием адекватного ответа со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [58, 59]. По-видимому, именно дистресс является общим патогенетическим фактором, способствующим развитию системного РЗ и депрессивного расстройства [60, 61]. S. Murphy и соавт. [8] показали, что наличие депрессии при РА не связано с длительностью и тяжестью заболевания, однако имеет сильную корреляционную связь с наличием хронического стресса, недостатком социальной поддержки и степенью ФН. Наши данные согласуются с мнением других авторов — РТДС не ассоциируются со степенью текущей воспалительной активности и длительностью РА, но чаще встречаются у пациентов, подвергающихся воздействию хронических психотравмирую-

щих факторов, с необратимыми деструктивными изменениями суставов, более высоким индексом тяжести и степени ФН.

В последние годы в качестве важнейшего стрессового фактора, предрасполагающего к развитию депрессивных расстройств у взрослых, рассматривается ранняя детская психотравма, в частности депривация. На примере экспериментальных моделей и нейровизуализационных исследований показано, что депривация сопровождается выбросом и нейротоксическим эффектом стрессовых гормонов у детей, что ведет к уменьшению объема гиппокампа и предрасполагает к повышению чувствительности ГГНС к воздействию стрессовых факторов во взрослом возрасте [62–64]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что наличие ранних детских психических травм существенно повышает вероятность развития РА во взрослом возрасте [65]. В нашем исследовании ранняя детская депривация была выявлена у 32% пациентов, но, по всей вероятности, реальная частота депривации гораздо выше.

Эти данные косвенно свидетельствуют о возможности наличия общих патогенетических механизмов не только в стрессовой провокации РА и депрессии, но и в формировании общих звеньев предрасположения.

По данным других авторов [15] и нашим собственным наблюдениям, возникновение РТДС либо совпадает с дебютом РА, либо предшествует ему, но крайне редко возникает на фоне РА, что не позволяет говорить о РТДС как о вторичных нарушениях и косвенно подтверждает общность звеньев патогенеза РА и РТДС, развивающихся в условиях дистресса.

Как РА, так и депрессия приводят к снижению болевого порога, поэтому у пациентов с РТДС при РА болевой порог значительно снижен, что подтверждается данными немногочисленных исследований [66–68] и нашими результатами, демонстрирующими, что при наличии РТДС выраженность боли и ее влияние на различные аспекты жизни гораздо больше. РА является ярким примером заболеваний, характеризующихся хронической болью. Известно, что именно хроническая боль усугубляет депрессию, а депрессия усиливает восприятие боли: формируется порочный круг, в условиях которого развивается резистентность к проводимой противовоспалительной и анальгетической терапии [69–71]. Си-

Таблица 4

*Основная терапия пациентов РА с депрессией, дистимией и без РТДС*

Признак	Депрессия есть (n=43)	Дистимия есть (n=27)	РТДС нет (n=16)
Терапия ГК, n (%)	29 (67)	23 (85)	8 (50)**
Длительность приема ГК, мес*	18 (1; 72)	26,5 (7,5; 117)	81 (0,5; 140)**
Кумулятивная доза ГК, г*	2,7 (0; 15,8)	4,4 (0,75; 10,7)	9,0 (0; 40,6)**
Максимальная доза ГК, мг/сут*	10 (5; 20)	11,3 (7,5; 15)	10 (0; 30)
Доза ГК на момент включения, мг/сут*	5 (0; 10)	10 (5; 15)	10 (5; 13,7)
Терапия БПВП, n (%)	34 (79)	23 (85)	13 (81)

*Примечание.* \*\* –  $p<0,05$ .

нергизм боли и депрессии при РА обусловлен их едиными патогенетическими механизмами, связанными с дисфункцией ГГНС, стимулирующим влиянием провоспалительных цитокинов на эти структуры и ноцицепторы, сопутствующим снижением концентрации нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) и связанного с этим уменьшением их модулирующего эффекта на нисходящие антиноцицептивные пути [70, 72]. Поэтому при лечении пациентов с РА и РТДС большая эффективность в отношении купирования боли возможна при сочетании активной иммуносупрессивной, противовоспалительной терапии РА и психофармакотерапии РТДС, механизм действия которой связан с регуляцией нейронального захвата моноаминов в ЦНС, что позволяет уменьшить выраженность боли за счет активации нисходящих антиноцицептивных влияний, модулирующих болевую импульсацию [71].

Большинство (около 70%) больных РА предъявляют жалобы на нарушения сна [72–74]. Отмечено, что нарушения сна при РА могут быть связаны с высокой воспалительной активностью, выраженностью боли и депрессивной симптоматикой, которые служат проявлениями единого патогенетического механизма, включающего нарушение нейроэндокринной регуляции и иммунного ответа. При своевременной коррекции данных проявлений сон, как правило, нормализуется [75–78]. В нашей работе нарушения сна были выявлены у 76% пациентов, и преобладали среди них пациенты с РТДС.

Отдельно необходимо остановиться на таком значимом для РА синдроме, как хроническая усталость, или астенический синдром. Симптомы усталости характерны для многих хронических расстройств, и особенно для заболеваний, связанных с хронической болью. По данным некоторых авторов, синдром хронической усталости встречается у 83% больных РА [79]. В нашей работе жалобы на хроническую усталость предъявляли 72% пациентов. Хотя большинство исследователей считают усталость соматическим симптомом болезни, нельзя игнорировать потенциальные связи усталости с психологическими и социальными аспектами болезни. Стабильная усталость, или «снижение энергии», продолжает оставаться основным критерием при диагностике депрессии [80]. Ряд исследований, в том числе наша работа, показывают, что в большей степени ощущение усталости при РА коррелирует с выраженностью боли и наличием депрессии, а не с текущей воспалительной активностью заболевания, оцененной с помощью DAS 28 [81, 82]. Существует множество работ, патогенетически связывающих усталость, или астенический синдром с гиперпродукцией ряда провоспалительных цитокинов, в частности – фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ) 6 и 1. В большей степени это касается ИЛ 6. Гиперпродукция ИЛ 6 характерна как для РА, так и для депрессивных расстройств, т. е. для заболеваний, развитие и прогрессирование кото-

рых связывают с хроническим психосоциальным стрессом [83]. Адекватная противовоспалительная терапия РА, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в большинстве случаев приводит к уменьшению хронической усталости [81]. Однако выраженная усталость в структуре РТДС у больных РА требует активной специфической терапии данных состояний до начала или в процессе лечения РА.

Малые дозы ГК ( $\leq 7,5$  мг/сут в пересчете на преднизолон), используемые в терапии больных РА, не ассоциируются с развитием психических расстройств и не снижают когнитивные функции [84]. Прием малых доз ГК способен регулировать функцию ГГНС через нормализацию механизма обратной связи и оказывать противовоспалительный эффект, что позитивно сказывается на настроении и уменьшает симптомы депрессии. В литературе нет указаний на то, что используемые для лечения РА цитотоксиканы способны оказывать негативное влияние на психическую сферу. Напротив, учитывая общность патогенеза РА и депрессии с преобладанием провоспалительных механизмов, можно ожидать уменьшения депрессивной симптоматики на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии РА. В нашей работе кумулятивная доза, длительность приема ГК и частота использования метотрексата у пациентов с РТДС были меньше, т. е. пациенты с РТДС получали менее агрессивную терапию РА, что подтверждает вышесказанное. Это, в свою очередь, может быть связано с плохой комплаентностью пациентов с РА на фоне РТДС.

Как и некоторые другие исследования [17], наша работа выявила признаки тесной взаимосвязи РТДС и ССЗ у больных РА, что свидетельствует о наличии общих звеньев патогенеза этих заболеваний.

### Заключение

Таким образом, психические расстройства, прежде всего РТДС, характерны для больных РА. Современные исследования показывают, что их тесная взаимосвязь обусловлена определенным сходством механизмов развития и наличием общих факторов, способных провоцировать их возникновение, таких как хронические стрессовые ситуации. Кроме того, системность патогенетических и клинических проявлений как РА, так и РТДС обуславливает необходимость своевременного и комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике этих расстройств. Междисциплинарный подход в диагностике и адекватной терапии больных РА, дальнейшее изучение предикторов, особенностей патогенеза и динамики РТДС у этих пациентов, а также совершенствование психофармакологических и психотерапевтических стратегий поможет не только уменьшить вклад РТДС в общую картину болезни и повысить качество жизни пациентов, но и значительно улучшить прогноз РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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;145:976–81.
2. Frank R.G., Beck N.C., Parker J.C. et al. Depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1988;15:920–5.
3. Sheehy C., Murphy E., Barry M. Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem. *Rheumatology* 2006;45:1325–7.
4. Parker J.C., Hart E.S., Walker S. Psychological factors in rheumatoid arthritis. *Int J Adv Rheumatol* 2007;5(2):40–3.
5. Dickens C., Pscii M.R.C., Jackson J. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 2003;44(3):209–15.
6. Odegard S., Finset A., Mowinckel P. et al. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1195–201.
7. Zyrianova Y., Kelly B.D., Gallagher C. et al. Depression and anxiety in rheumatoid arthritis: the role of perceived social support. *Ir J Med Sci* 2006;175(2):32–6.
8. Murphy S., Creed F., Jayson M.I. Psychiatric disorder and illness behaviour in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(5):357–63.
9. Nakajima A., Kamitsuji S., Saito A. et al. Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan. *Mod Rheumatol* 2006;16(3):151–7.
10. Yukioka M., Komatsubara Y., Maeda A. et al. Depressive tendency in patients with RA. *Ryumachi* 2002;42(3):584–90.
11. Van Dyke M.M., Parker J.C., Smarr K.L. et al. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;51(3):408–12.
12. Nicassio P.M. The problem of detecting and managing depression in the rheumatology clinic. *Arthr Rheum* 2008;59(2):155–8.
13. Abdel-Nasser A.M., Abdel-Aziz S., Taal E. et al. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *Br J Rheum* 1998;37:391–7.
14. Nicassio P.M. The problem of detecting and managing depression in the rheumatology clinic. *Arthr Rheum* 2008;59(2):155–8.
15. 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.
16. Meune C., Touze E., Trinqrte L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48(10):1309–13.
17. Trehame G.J., Hale E.D., Lyons A.C. et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005;44:241–6.
18. Scherrer J.F., Virgo K.S., Zeringue A. et al. Depression increases risk of incident myocardial infarction among Veterans Administration patients with rheumatoid arthritis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009;31(4):353–9.
19. Pancheri P., Teodori S., Aparo U.L. Psychological aspects of rheumatoid arthritis vis-a-vis osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1978;7(1):42.
20. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН П.И. Сидорова. М., 2006.
21. Marcenaro M., Prete C., Badini A. et al. Rheumatoid arthritis, personality, stress response style, and coping with illness. A preliminary survey. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:419–25.
22. Zautra A.J., Hamilton N.A., Potter P. et al. Field research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:397–412.
23. Zautra A.J., Parrish B.P., van Paymbroeck C.M. et al. Depression history, stress and pain in rheumatoid arthritis patients. *J Behav Med* 2007;30:187–97.
24. Вельтищев Д.Ю., Банников Г.С., Севрава О.Ф. и др. Диагностика стрессовых расстройств в общей и специализированной медицинской практике. Современные принципы терапии и реабилитации психических больных. Материалы российской конференции. М., 2006; с.148.
25. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K., Malarkey W.B., Sheridan J.F. The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:649–55.
26. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009;24:165–75.
27. Slaughter J.R., Parker J.C., Martens M.P. Sertraline in Rheumatoid Arthritis. *Psychosomatics* 2002;43:36–41.
28. Sleath B., Chewning B., de Vellis B.M. et al. Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. *Arthr Rheum* 2008;59(2):186–91.
29. Löwe B., Psych D., Willand L. et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Psychosomat Med* 2004;66:395–402.
30. 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.
31. 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.
32. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
33. Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arth Care Res* 2003;49:214–24.
34. Иванова М.М., Каратеев Д.Е., Акимова Т.Ф. и др. Клинические варианты течения ревматоидного артрита и прогноз болезни. *Клин ревматол* 1994;2:5–9.
35. Fries J.F., Spitz P.N., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
36. Cleeland C.S., Ryan K.M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory [review]. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–38.
37. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297–304.
38. Iannuzzi A., Michele M.D., Panico S. et al. Radical-trapping activity, blood pressure and carotid enlargement in women. *Hypertension* 2003;41:289–96.
39. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
40. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50–5.
41. Montgomery S.A., Asberg M.A. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
42. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behavior* 1983;24(4):385–96.
43. Holmes T.H., Rahe R.H. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosomat Res* 1967;11(2):213–8.
44. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М., 1962.
45. Херсонский Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев, 1988.
46. Зейгарник Б.В. Патология мышления. М., 1962.
47. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. М., 1995; С.127–30.
48. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М., 2004.
49. Bartolini M., Candela M., Brugni M. et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(4):491–7.
50. Appenzeller S., Bertolo M.B., Costallat L.T. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26(5):339–43.

51. Chen Y.-M., Chen L.-K., Lan J.-L., Chen D.-Y. Geriatric syndromes in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1261–4.
52. Lourenco J.L., Gerard C., Revel M. Evidences of memory dysfunction and maladaptive coping in chronic low back pain and rheumatoid arthritis patients: challenges for rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:469–77.
53. Coluccia D., Wolf O.T., Kollias S. et al. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *J Neurosci* 2008;28(13):3474–8.
54. Murphy H., Dickens C., Creed F. et al. Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 1999;46:155–64.
55. 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;73(3):261–9.
56. Lopez O.L., Jagust W.J., Dulberg C. et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 2003;60(10):1394–9.
57. 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;83(1):147–57.
58. Dekkers J.C., Geenen R., Evers A.W. et al. Biopsychosocial mediators of stress-health relationships in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2001;45:307–16.
59. Herrmann M., Scholmarich J., Straub R. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:737–63.
60. Cutolo M., Straub R. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:277–82.
61. Walker J.G., Littlejohn G.O., McMurray N.E., Cutolo M. Stress system response and rheumatoid arthritis: a multilevel approach. *Rheumatology* 1999;38:1050–7.
62. Tyrka A.R., Wier L., Price L.H. et al. Childhood Parental Loss and Adult Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function. *Biol Psychiatry* 2008;63(12):1147–54.
63. Hsiao-Yun Ku, Yu-Fei Huang, Pei-Hsuan Chao et al. Neonatal Isolation Delays the Developmental Decline of Long-Term Depression in the CA1 Region of Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2847–59.
64. Lam R.W., Mok H. Depression. Oxford: Oxford University Press, 2008;11–20.
65. Dube S.R., Fairweather D., Pearson W.S. et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med* 2009;71:243–50.
66. Huskisson E.C., Dudley Hart F. Pain Threshold and Arthritis. *Br Med J* 1972;4:193–5.
67. Gerecz-Simon E.M., Tunks E.R., Heale J.A. et al. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989;8(4):467–74.
68. 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.
69. Academic Highlights of The Primary Care Companion. Translating Evidence on Depression and Physical Symptoms Into Effective Clinical Practice. *J Clin Psychiatry* 2007;9(4):295–302.
70. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Krocnke K. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003;163(10):2433–45.
71. Акарачкова Е.С., Соловьева А.Д. Хроническая боль и депрессия: антидепрессанты в терапии хронической боли. *Consilium medicum* 2008;10(2):67–70.
72. Drewes A.M. Pain and sleep disturbances with special reference to fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:1035–44.
73. Wolf F., Michaud K., Li T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. *J Rheumatol* 2006;33(10):1942–51.
74. 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;5(1):51–64.
75. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Расстройства сна и их лечение. *Consilium medicum* 2008;10(2):137–42.
76. Hening W.A., Caivano C.K. Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthr Rheum* 2008;38(1):55–62.
77. Zamarron C., Maceiras F., Mera A., Gomez-Reino J.J. Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:88–90.
78. 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. *Rheumatology* 2008;47(8):1117–23.
79. 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;37:1042–6.
80. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR). Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000.
81. Pollard L.C., Choy E.H., Gonzalez J. et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006;45(7):885–9.
82. 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.
83. Davis M.C., Zautra A.J., Younger J. et al. Chronic Stress and Regulation of Cellular Markers of Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Implications for Fatigue. *Brain Behav Immun* 2008;22(1):24–32.
84. Bijlsma J.W., Boers M., Saag K.G., Furst D.E. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1033–7.

Поступила 04.03.2011