

Рекуррентная депрессия и выраженность суставной деструкции у больных ревматоидным артритом

А.А. Абрамкин¹, Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтишев^{2,3}, О.Ф. Серавина², О.Б. Ковалевская², С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТАС) на прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 128 пациентов с достоверным диагнозом РА, 87% – женщины, средний возраст 47,4±11,3 года, медиана длительности РА – 96 [48; 228] мес. При включении в исследование у большинства пациентов активность по DAS28 высокая ($n=48$, 37,5%) или умеренная ($n=56$, 43,7%). С целью оценки выраженности боли и ее воздействия на отдельные аспекты жизни использовали шкалу Brief Pain Inventory (BPI). РТАС диагностированы психиатром с применением метода полуструктурированного интервью в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра у 123 (96,1%) пациентов. Выраженность депрессивных расстройств определяли по шкале Монгмери–Асберг, тревоги – по шкале тревоги Гамильтона. Всем пациентам с РТАС предложена психофармакотерапия (ПФТ), 52 согласились на лечение, 71 отказался. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – базисные противовоспалительные препараты – БПВП ($n=39$), 2-я – БПВП+ПФТ ($n=43$), 3-я – БПВП + генно-инженерные биологические препараты – ГИБП ($n=32$), 4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ ($n=9$). Исходы РА и динамику РТАС через 5 лет наблюдения оценивали у 83 (67,5%) больных. Для оценки влияния показателей, характеризующих РА и динамику стрессовых факторов и психических расстройств на деструктивные изменения в костях и суставах, пациенты разделены по степени деструкции суставов на 2 подгруппы – с максимальной деструкцией (рентгенологическая стадия III и IV и/или остеонекроз) и минимальной деструкцией (I и II рентгенологическая стадия, остеонекрозов нет). Предикторы максимальной суставной деструкции определялись с помощью линейного регрессионного моделирования.

Результаты. По данным регрессионного анализа с максимальной суставной деструкцией через 5 лет ассоциируются: исходно более выраженная максимальная боль по шкале BPI, большая длительность РА и РТАС, исходно клинически значимая усталость, исходное наличие внесуставных проявлений РА, а также рекуррентное депрессивное расстройство через 5 лет наблюдения и терапия только БПВП, без ГИБП и ПФТ.

Заключение. Рекуррентное депрессивное расстройство в отсутствие терапии антидепрессантами является важным предиктором прогрессирования суставной деструкции у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, рекуррентное депрессивное расстройство, предикторы, рентгенологическая прогрессия, суставная деструкция, антидепрессанты.

Для цитирования: Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю. и др. Рекуррентная депрессия и выраженность суставной деструкции у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 22–32. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000624

Depression and severity of articular destruction in patients with rheumatoid arthritis

A.A. Abramkin¹, T.A. Lisitsyna¹, D.Yu. Veltishchev^{2,3}, O.F. Seravina², O.B. Kovalevskaya², S.I. Glukhova¹, E.L. Nasonov¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbskiy National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess the influence of anxiety and depressive disorders on joint destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 128 RA-patients were included, 87% were women with a mean age of 47.4±11.3 years and a median of RA duration – 96 [48; 228] months. At the inclusion most patients had moderate ($n=56$, 43.7%) and severe ($n=48$, 37.5%) disease activity according to DAS28. Joint destruction was classified as maximal in patients with radiographic stage III, IV and/or osteonecrosis and minimal in patients with stage I, II and no osteonecrosis. Pain intensity was measured with the BPI (Brief Pain Inventory) scale, severity of fatigue – with fatigue severity scale (FSS), clinically important fatigue was diagnosed in patients with FSSi4. Anxiety and depressive disorders (ADD) were diagnosed by a licensed psychiatrist in 123 (96.1%) of RA-patients in accordance with ICD-10 in semi-structured interview. Severity of depression and anxiety was evaluated with Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). RA-patients with ADD were divided into the following treatment groups: 1 – cDMARDs ($n=39$), 2 – cDMARDs+PPT (sertraline or mianserine), $n=43$, 3 – cDMARDs+bDMARDs ($n=32$), 4 – cDMARDs+bDMARDs+PPT (sertraline or mianserine), $n=9$. Biologics treatment duration varied from 1 to 6 years, antidepressants – from 6 to 96 weeks. 83 (67.5%) RA patients were assessed at five-years follow-up. Linear regression analysis was conducted to determine factors associated with maximal joint destruction.

Results. According to linear regression analysis, maximal joint destruction at 5 years follow-up was associated with higher baseline BPImax, longer RA and ADD duration, clinically important fatigue at baseline, baseline extraarticular RA manifestations, recurrent depressive disorder at 5-years follow-up and treatment with cDMARDs only.

Conclusion. Recurrent depressive disorder without antidepressant treatment is an important predictor of progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, recurrent depression, predictors, radiographic progression, joint destruction, antidepressants.

For citation: Abramkin A.A., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., et al. Depression and severity of articular destruction in patients with rheumatoid arthritis. Therapeutic Archive. 2020; 92 (5): 22–32. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000624

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГТР – генерализованное тревожное расстройство
 ДИ – доверительный интервал
 КН – когнитивные нарушения
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
 ОР – относительный риск
 ПР – психические расстройства
 ПФТ – психофармакотерапия
 РА – ревматоидный артрит
 РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра
 РФ – ревматоидный фактор

СРБ – С-реактивный белок
 BPI – шкала Brief Pain Inventory
 DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition) – нозологическая система, «номенклатура» психических расстройств
 FSS – шкала Fatigue Severity Scale
 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии
 HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) – шкала тревоги Гамильтона
 HAQ – индекс функциональной недостаточности
 MADR (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) – шкала Монтгомери-Асберг
 RANKL – рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, для которого характерно развитие хронических эрозивных артритов (синовитов), сопровождающихся прогрессирующей деструкцией кости и суставного хряща [1, 2]. Боль, скованность и другие проявления РА приносят больным множество страданий и существенно ограничивают их функциональные возможности, однако именно суставная деструкция становится основной причиной инвалидизации пациентов в поздней стадии РА [2]. При этом выраженность деструкции хотя и подвержена влиянию многих факторов, патогенетически в наибольшей степени обусловлена неблагоприятным воздействием провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ и непосредственно связана с выраженностью воспаления в суставе [3, 4]. Именно поэтому достижение ремиссии РА ассоциируется с замедлением или даже прекращением рентгенологического прогрессирования, в то время как сохраняющаяся активность неумолимо приближает наступление инвалидности [5].

Известно, что расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) являются наиболее частой и важной коморбидной проблемой РА [6]. Частота встречаемости депрессивных расстройств среди больных РА варьирует от 22 до 85,2%, тревожных – от 24 до 84,1% [7–10]. По данным ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», полученным совместно с МНИИ психиатрии за 10 лет, частота встречаемо-

сти РТДС среди больных РА достигает 93,6% [11, 12]. В то же время РТДС ассоциируются со снижением трудоспособности, функциональных возможностей пациента [13–15], отрицательно влияют на интенсивность боли и выраженность усталости [8, 16], способствуют снижению приверженности больных РА лечению [17]. Более того, в работах многих авторов показано, что депрессивные расстройства и худшие показатели психического здоровья по EQ-5D и SF-36 ассоциируются с более высокой активностью РА по шкале DAS28, включая все ее компоненты, более высоким баллом по визуальной аналоговой шкале боли и меньшей вероятностью достижения клинической ремиссии РА [14, 18–23]. Несмотря на то, что этиопатогенетические взаимосвязи между РА и РТДС в последнее время изучаются очень широко, работ, в которых оценивалось бы влияние депрессивных расстройств на выраженность суставной деструкции при РА, обнаружить не удалось.

Влияние РТДС на активность и эффективность терапии РА представляется во многом обусловленным патогенетической общностью этих расстройств и РА. Депрессивные расстройства, как и РА, ассоциируются с нарушением нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к увеличению концентрации биологических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6, интерлейкин-17, фактор некроза опухоли α и др. [24–28]. При РА и депрессивных расстройствах также отмечают схожие особенности в экспрессии ряда сигнальных белков и биологических факторов. Например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который играет важную роль в поддержании хронического воспаления и способствует прогрессированию деструкции суставов при РА, обнаруживается в более высокой концентрации и при депрессивных расстройствах и ассоциируется с более высоким уровнем активности РА [29–31]. Также с деструкцией костной ткани при РА связывают гиперпродукцию лиганда рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF-κB (RANKL) и нарушение баланса между RANKL и остеопротегерином, тогда как нарушение баланса между RANKL и остеопротегерином характерно также для депрессивных расстройств и частично обуславливает более низкую плотность костной ткани у пациентов с этими расстройствами [32, 33]. Высокие концентрации нескольких видов фактора роста фибробластов – вещества, которое способствуют образованию паннуса и прогрессиро-

Сведения об авторах:

Лисицына Татьяна Андреевна – вед. науч. сотр. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-9437-406X

Вельтищев Дмитрий Юрьевич – рук. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», проф. каф. психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5210-2605

Серавина Ольга Феликсовна – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-5839-4637

Ковалевская Оксана Борисовна – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского»

Глухова Светлана Ивановна – науч. сотр. лаб. научно-организационных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Насонов Евгений Львович – науч. рук. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1598-8360

Контактная информация:

Абрамкин Антон Анатольевич – врач-ревматолог ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(909)623-78-32; e-mail: 79096237832@ya.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645