

# Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом

А.А. Абрамкин<sup>✉1</sup>, Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтишев<sup>2,3</sup>, О.Ф. Серавина<sup>2</sup>, О.Б. Ковалевская<sup>2</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Уточнить влияние успешной психофармакотерапии (ПФТ) расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТАС) на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы.** Обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА. Для оценки выраженности усталости использовали шкалу FSS (Fatigue Severity Scale), клинически выраженной усталостью считалась при FSS $\geq$ 4 баллов. РТАС диагностированы психиатром в ходе полуструктурированного интервью по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра у 123 (96,1%) пациентов. Выраженность депрессии определяли по шкале депрессии Монтгомери–Асберг (MADRS), тревоги – по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A). ПФТ предложена всем пациентам с РТАС, согласились на лечение – 52, отказался – 71. 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 ( $n=9$ ). Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет, длительность ПФТ – от 6 до 96 нед. Динамику РТАС и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных. Предикторы хронической усталости через 5 лет наблюдения определяли с помощью многофакторной логистической регрессии. **Результаты.** По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа с клинически значимой усталостью через 5 лет после включения в исследование независимо положительно ассоциировалась только исходная клинически значимая усталость (отношение шансов 13,57; 95% доверительный интервал 3,044–60,486;  $p=0,01$ ) и отрицательно – успешное лечение РТАС (отношение шансов 0,162; 95% доверительный интервал 0,032–0,809;  $p=0,027$ ),  $R^2=0,385$ ,  $p<0,0001$ .

**Заключение.** Учитывая существенное влияние факторов, связанных с психическим здоровьем, на выраженность усталости, а также значимое положительное влияние ПФТ РТАС, всем больным РА с клинически значимой усталостью показана диагностика РТАС и в случае их выявления – назначение ПФТ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, хроническая усталость, предикторы, антидепрессанты

**Для цитирования:** Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 551–560. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200786

ORIGINAL ARTICLE

## Influence of successful psychopharmacotherapy of anxiety-depressive spectrum disorders on the severity of chronic fatigue in patients with rheumatoid arthritis

Anton A. Abramkin<sup>✉1</sup>, Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Dmitrii Yu. Veltishchev<sup>2,3</sup>, Olga F. Seravina<sup>2</sup>, Oksana B. Kovalevskaya<sup>2</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the influence of psychopharmacotherapy (PPT) of anxiety and depressive disorders on fatigue severity in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods.** 128 RA-patients were included. Severity of fatigue was measured with fatigue severity scale (FSS), clinically important fatigue was diagnosed in patients with FSS $\geq$ 4. 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 5 years, antidepressants – from

## Информация об авторах / Information about the authors

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

✉ **Anton A. Abramkin.** E-mail: 79096237832@ya.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

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

**Tatiana A. Lisitsyna.** ORCID: 0000-0001-9437-406X

6 to 96 weeks. 83 (67.5%) RA patients were assessed at five-years follow-up. Multinomial logistic regression analysis was conducted to determine factors associated with clinically important fatigue.

**Results.** Multinomial logistic regression analysis showed clinically important fatigue at baseline to be positively associated (OR 13.57; 95% CI 3.044–60.486;  $p=0.01$ ) and remission of ADD – negatively associated (OR 0.162; 95% CI 0.032–0.809;  $p=0.027$ ), with clinically important fatigue at 5 years follow-up ( $R^2=0.385$ ,  $p<0.0001$ ).

**Conclusion.** Due to significant relationship between mental health status, antidepressants treatment and clinically important fatigue in RA-patients, all patients reporting clinically important fatigue should be recommended mental health counselling by a licensed psychiatrist.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, anxiety-depressive spectrum disorders, chronic fatigue, predictors, antidepressants

**For citation:** Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Influence of successful psychopharmacotherapy of anxiety-depressive spectrum disorders on the severity of chronic fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 551–560. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200786

## Введение

Усталость – одна из наиболее частых жалоб у пациентов с ревматическими заболеваниями и в частности – ревматоидным артритом (РА) [1]. По современным представлениям распространенность этого состояния в популяции больных РА достигает 80%, из которых до 60% приходится на выраженную усталость [2–6].

Между тем, усталость как симптом представляется понятием расплывчатым и эфемерным; она имеет множество определений, и ни одно из них не может считаться точным [7, 8]. Относительно конкретный вариант определения усталости представлен E. Ream и A. Richardson [8] и в переводе может звучать как «стойкое отрицательно окрашенное субъективное переживание, которое может быть представлено широким спектром ощущений, от ощущения потери сил до утомления и изнеможения, и которое существенным образом ограничивает способность реализации функциональных возможностей индивида».

Усталость усиливается после небольших физических или психических нагрузок, однако не проходит после отдыха или ночного сна. Это неспецифический и субъективный симптом, который трудно описать и еще труднее оценить и измерить количественно [7, 9]. Она оказывает существенное влияние на жизнь человека и рассматривается как один из значимых исходов РА и других ревматических заболеваний: оценка выраженности усталости с помощью различных опросников включена во множество клинических исследований и регистров РА [10].

Хотя перечень факторов, связанных с усталостью при РА, варьирует от исследования к исследованию, наиболее

значимая роль все же отводится влиянию психологических факторов, боли и депрессии [11–16]. Согласно результатам проспективного исследования C. Feldthausen и соавт. [17], с выраженностью усталости наиболее тесно ассоциированы выраженность боли (измеренная с помощью опросников и с помощью альгометра) и депрессии (измеренной по госпитальной шкале тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale for Depression – HADS-D); при этом значимым предиктором усталости у больных РА оказалась только выраженность депрессии по HADS-D. Доминирующее влияние на усталость факторов, связанных с психическим здоровьем, выявлено и в исследованиях D. Żołnierczyk-Zreda и соавт. [18], и C. Silva и соавт. [19]. В недавнем обзоре K. Druce и соавт. [20] и работе D. van Hoogmoed и соавт. [21] приводятся доказательства того, что усталость при РА связана не столько с выраженностью воспаления, сколько с наличием функциональных ограничений, выраженностью боли и наличием симптомов депрессии и тревоги. Эти выводы отчасти согласуются с результатами 8-летнего проспективного исследования, где показано, что усталость сохраняется у больных РА даже после достижения низкой активности заболевания и ремиссии, а наиболее значимым предиктором усталости становится выраженность боли [22]. В серии работ K. Druce и соавт. [5, 23, 24] симптомы усталости также сохранялись у пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ , и связаны не с воспалительной активностью заболевания, а с худшими показателями функциональной недостаточ-

**Вельтишев Дмитрий Юрьевич** – рук. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИП – 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 МНИИП – 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 МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-6573-4337

**Глухова Светлана Ивановна** – ст. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

**Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

**Dmitrii Yu. Veltishchev.** ORCID: 0000-0001-5210-2605

**Olga F. Seravina.** ORCID: 0000-0001-6573-4337

**Oksana B. Kovalevskaya.** ORCID: 0000-0001-5839-4637

**Svetlana I. Glukhova.** ORCID: 0000-0002-4285-0869

**Evgeny L. Nasonov.** ORCID: 0000-0002-1598-8360

ности и качества жизни (включая худшее психическое здоровье по опроснику качества жизни The Short Form-36 – SF-36), более выраженной болью и депрессией в анамнезе. Нелишним будет упомянуть и тот факт, что «утрата энергии, ведущая к утомляемости и снижению активности», согласно классификации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), является одним из основных критериев депрессивного эпизода и дистимии [25].

Таким образом, факторы, связанные с активностью РА, влияют на усталость в не очень большой степени, и в настоящий момент наиболее правдоподобными представляются выводы, приведенные в упомянутых работах. Эти данные согласуются и частично дополняются результатами двух крупных метаанализов S. Nikolaus и соавт., F. Matcham и соавт., посвященных изучению факторов, влияющих на выраженность усталости при РА, и выводами P. Katz в недавнем и наиболее полном к настоящему времени обзоре литературы [1, 11, 12].

Если выраженность усталости значимо усугубляется сопутствующими депрессивными расстройствами, назначение антидепрессантов могло бы существенно повлиять на ее выраженность. Однако нам не удалось обнаружить работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на выраженность усталости у больных РА.

**Цель исследования** – оценить динамику выраженности усталости у больных РА с коморбидными психическими расстройствами (ПР) на фоне стандартной терапии РА и психофармакотерапии (ПФТ) в рамках 5-летнего ретроспективно-проспективного исследования и определить факторы, ассоциирующиеся с выраженностью усталости через 5 лет.

## Материалы и методы

В исследование включены 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [26], диагнозом РА, последовательно обратившихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», из них 111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями», регистрационный номер НИОКТР АААА-А19-119021190151-3, и одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Средний возраст больных на момент включения в исследование составил 47,4±11,3 года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [27]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА являлась умеренной ( $n=56$ , 43,7%) или высокой ( $n=48$ , 37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило 5,27±1,78 балла. Средняя выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI) – умеренная (5,4±2,4 балла). Для оценки выраженности усталости использовали шкалу Fatigue Severity Scale (FSS), клинически выраженной усталостью считалась при FSS≥4 баллов [7]. Выраженность хронической усталости по шкале FSS при включении в исследование умеренная – 5,4 [4,0; 6,0]. Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил 1,42±0,78 [28]. Качество жизни по шкале EQ-5D низкое, медиана значений EQ-5D составила 0,52 [0,08; 0,66] балла. Серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) 96 (75%) больных, 68 (53,1%) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ)

**Таблица 1. Общая характеристика больных РА при включении в исследование ( $n = 128$ )**

**Table 1. General characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA) at the enrolment in the study ( $n = 128$ )**

Показатели	Значение
Возраст, лет ( $M\pm SD$ )	47,4±11,3
Пол (мужчины/женщины), $n$ (%)	17 (13,3)/111 (86,8)
Длительность РА ( $Me$ [25; 75-й перцентиль]), мес	96 [48; 228]
ЧПС ( $M\pm SD$ )	8,4±6,3
ЧБС ( $M\pm SD$ )	12,4±7,0
Максимальная выраженность боли по BPI (BPI max), балл ( $M\pm SD$ )	5,4±2,39
Индекс DAS28 ( $M\pm SD$ )	5,27±1,78
Степень активности РА по индексу DAS28, $n$ (%):	
• низкая	24 (18,75)
• умеренная	56 (43,75)
• высокая	48 (37,5)
Рентгенологическая стадия РА, $n$ (%):	
I	4 (3,1)
II	45 (35,2)
III	42 (32,8)
IV	37 (28,9)
Функциональный класс РА, $n$ (%)	
I	38 (29,7)
II	62 (48,4)
III	27 (21,1)
IV	1 (0,8)
Число больных с внесуставными проявлениями РА, $n$ (%)	57 (44,5)
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, $n$ (%)	66 (51,6)
Индекс HAQ ( $M\pm SD$ )	1,42±0,78
Индекс EQ-5D ( $Me$ [25; 75-й перцентиль]), балл	0,52 [0,08; 0,66]
ВАШ ООСЗ пациент, ( $M\pm SD$ ) мм	52,9±22,0
Выраженность усталости по FSS ( $Me$ [25; 75-й перцентиль]), балл	5,4 [4,0; 6,0]
АЦЦП позитивный, $n$ (%)	68 (53,1)
РФ позитивный, $n$ (%)	96 (75,0)
РФ ( $Me$ [25; 75-й перцентиль]), МЕ/мл	58,2 [9,5; 232,0]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч ( $Me$ [25; 75-й перцентиль])	25 [12; 36,5]
вЧСРБ ( $Me$ [25; 75-й перцентиль]), мг/л	14,5 [5,7; 30,1]

*Примечание.* Значения представлены как  $M\pm SD$  или  $Me$  [25; 75% квантили].

**Таблица 2. Частота и структура ПР при включении в исследование****Table 2. Frequency and structure of mental disorders at the enrolment in the study**

Психиатрический диагноз по МКБ-10, n (%)		
	Нет	5 (3,9)
	Дистимия	40 (31,25)
	Рекуррентная депрессия	40 (31,25)
	Расстройство адаптации	20 (15,6)
	Единый депрессивный эпизод	12 (9,4)
	ГТР	10 (7,8)
	Шизотипическое расстройство	13 (10,2)
	БАР	1 (0,8)
	КН	88 (68,7)
Психиатрический диагноз по DSM-5, n (%)	Малая депрессия	52 (42,3)
	Большая депрессия	41 (33,3)
	Тревожное расстройство	30 (24,4)

по Вестергрену: 25,0 [12; 36,5] мм/ч, уровня С-реактивного белка – СРБ (высокочувствительного СРБ – вчСРБ), измеренного высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия): 14,4 [5,7; 30,1] мг/л (табл. 1).

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), преимущественно метотрексат (67 – 52,3%) и лефлуномид (29 – 22,7%), а также сульфасалазин (9 – 7,0%), метотрексат + лефлуномид (3 – 2,3%); длительность приема БПВП до включения в исследование не превышала 3 мес. Пациенты принимали БПВП не менее 60% от всего

периода наблюдения. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг/сут, длительности приема – 8,5 [0; 60] мес, суммарной дозы – 1,75 [0; 12,8] г. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначены/продолжены 41 (32%) пациенту, длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет и до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

Оценка эффективности терапии осуществлялась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR [29], достижение ремиссии – по значениям DAS28 в финале исследования [30].

Все пациенты обследованы психологом и психиатром на момент включения в исследование, а затем повторно через 5 лет. В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ – индивидуальная, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [31], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [32], шкалы депрессии Монгмери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [33] и проективных тестов (проективная патопсихологическая методика «Пиктограммы») [34, 35] в соответствии с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [25]. Для диагностики и определения выраженности когнитивных нарушений (КН) использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [36–38].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, умеренные и выраженные КН – у 88 (68,8%), шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,25%) диагностирована дистимия, у 40 (31,25%) – рекуррентное депрессивное расстройство, у 20 (15,6%) – расстройство адаптации с тревожными

**Таблица 3. Выраженность усталости и доля больных с клинически значимой усталостью по шкале FSS у больных РА исходно и через 5 лет наблюдения в зависимости от терапии****Table 3. The severity of fatigue and the proportion of patients with clinically significant fatigue according to the FSS scale in patients with RA at baseline and after 5 years of follow-up depending on therapy**

Группы терапии	Выраженность усталости по шкале FSS, балл		FSS≥4, n (%)		p при сравнении с исходным значением	
	исходно (n=128)	через 5 лет (n=52)	исходно (n=128)	через 5 лет (n=52)	FSS, балл	FSS≥4
Все группы	5,16±1,43	4,24±1,47	102 (79,7)	29 (55,8)	<0,001	0,001
1-я группа (БПВП; n=39)	4,90±1,36	4,42±1,3	31 (79,5)	10 (62,5)	н/д	н/д
2-я группа (БПВП с ПФТ; n=43)	5,28±1,35	3,43±1,55	38 (88,4)	4 (36,4)	0,018	<0,001
3-я группа (БПВП с ГИБП; n=32)	5,18±1,58	4,29±1,44	24 (75,0)	10 (55,6)	0,046	н/д
4-я группа (БПВП, ГИБП с ПФТ; n=9)	6,57±0,73	4,95±1,52	9 (100)	5 (71,4)	0,04	0,029
p при сравнении между группами	$p_{1-4}<0,001$ ; $p_{2-4}=0,008$ ; $p_{3-4}=0,015$	н/д	н/д	н/д	–	–

*Примечание.* Значения представлены как  $M\pm SD$  или количество (доля в процентах);  $p_{1-4}<0,001$  и т.п. – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом  $\chi^2$ ; н/д – различия недостоверны.



**Таблица 4. Разность средних значений по шкале FSS в зависимости от терапии за 5 лет наблюдения**  
**Table 4. The difference of mean values by FSS scale depending on the therapy over 5 years of follow-up**

Все группы	1-я группа (БПВП; n=39)	2-я группа (БПВП с ПФТ; n=43)	3-я группа (БПВП с ГИБП; n=32)	4-я группа (БПВП, ГИБП с ПФТ; n=9)	p при сравнении между группами (U-критерий Манна-Уитни)
Разность средних значений по шкале FSS	-0,0 [-0,7; 0,5]	-1,35 [-1,9; 0,0]	-1,0 [-2,0; -0,4]	-1,45 [-4; -0,7]	$p_{1-2}=0,016$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{1-4}=0,011$

*Примечание.* Значения представлены как *Me* [25; 75% квартили];  $p_{1-2}=0,004$  и т.п. – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом  $\chi^2$ .

симптомами, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство (ГТР), у 1 (0,8%) – биполярное аффективное расстройство (БАР). По классификации ПР DSM-5 [39] у 41 больного (33,3%) ПР относились к группе больших депрессивных расстройств (депрессивный эпизод умеренный и выраженный), у 52 (42,3%) – к малым депрессивным расстройствам (легкий депрессивный эпизод, дистимия), у 30 (24,4%) – к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами). Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных (табл. 2).

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флуентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из 123 пациентов 52 согласились на ПФТ, 71 не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР распределены на 4 группы. Первая группа: БПВП ( $n=39$ ), 2-я: БПВП+ПФТ ( $n=43$ ), 3-я: БПВП+ГИБП ( $n=32$ ), 4-я: БПВП+ГИБП+ПФТ ( $n=9$ ).

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое, и  $SD$  – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (*Me* [25; 75-й процентиль]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу указанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи кри-

терия  $\chi^2$  (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многофакторной логистической регрессии. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) [40].

## Результаты

Исходно клинически значимую усталость ( $FSS \geq 4$  балла) испытывали большинство (79,7%) больных во всех группах, но выраженность хронической усталости статистически значимо больше в 4-й группе при сравнении с остальными (табл. 3). Через 5 лет выраженность усталости оценена у 52 больных – у 16 из 1-й группы, 11 – из 2-й, 18 – из 3-й и 7 – из 4-й. В целом отмечено статистически значимое снижение выраженности усталости и доли больных (55,8%) с клинически значимой усталостью на фоне терапии, группы в динамике значимо не различались между собой ни по средней выраженности усталости, ни по числу больных с клинически значимой усталостью. Между тем, во всех группах, кроме 1-й, наблюдалось значимое снижение выраженности усталости по сравнению с исходными значениями, и во 2 и 4-й группах также отмечено значимое снижение доли больных с клинически значимой усталостью.

Для уточнения и сравнения динамики выраженности усталости между группами мы рассчитали и сравнили разность баллов по шкале FSS для каждой терапевтической группы (табл. 4). Согласно полученным данным, во 2–4-й группах выраженность усталости за 5 лет значимо снизилась по сравнению с 1-й группой, в которой динамики выраженности усталости не отмечалось.

Для того чтобы уточнить степень связи усталости с основными клинико-лабораторными проявлениями воспалительной активности РА, а также с РТДС, пациенты исходно разделены на 2 группы – с клинически значимой усталостью ( $\geq 4$  балла по шкале FSS) и без клинически значимой усталости ( $< 4$  баллов по шкале FSS); табл. 5.

Больные с клинически значимой усталостью ( $FSS \geq 4$ ) имели большее число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС), выраженность максимальной боли, более высокую активность РА по индексам DAS28 и SDAI, более высокие значения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) общей оценки состояния здоровья (ООСЗ).

Связи между сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и клинически значимой усталостью не выявлено. Для больных с клинически значимой усталостью более характерны большое депрессивное расстройство (37,3% против 11,5%, ОШ 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 0,35–4,47,  $p=0,008$ ), в том числе рекуррентное депрессивное расстройство (36,3% против 11,5%, ОШ 1,25, 95% ДИ 0,35–4,45,  $p=0,01$ ), в то время как тревожные расстройства, преимущественно расстройства адаптации, в 4 раза чаще встречались у больных с минимальной усталостью (53,9% против 15,7%, ОШ 3,81, 95% ДИ 1,49–9,73,  $p < 0,001$ ). Встречаемость КН и шизотипического расстройства не ассоциировалась с клинически значимой усталостью (табл. 6).

Для определения факторов, ассоциирующихся с клинически значимой усталостью к 5-му году наблюдения, проведен логистический регрессионный анализ (табл. 7). Согласно результатам однофакторного логистического анализа с клинически значимой усталостью ассоциировались женский пол, возраст, длительность РА, серопозитивность

**Таблица 5. Исходная сравнительная характеристика больных РА в зависимости от наличия клинически значимой усталости****Table 5. Baseline comparative characteristics of patients with RA depending on the presence of clinically significant fatigue**

Показатель	Клинически значимая усталость есть (FSS≥4 балла; n=102)	Клинически значимой усталости нет (FSS<4 баллов; n=26)	Значение <i>p</i>
Возраст, лет	47,4±11,9	43,9±10,8	н/д
Пол (м/ж), <i>n</i> (%)	12 (11,8)/90 (88,2)	5 (19,2)/21 (80,8)	н/д
Длительность РА, мес	108 [56; 240]	48 [24; 216]	н/д
ЧПС	8,76±6,8	4,58±4,7	0,013
ЧБС	13±6,95	7,3±5,75	0,001
ВРІ max, балл	5,6±2,44	4,5±2,61	0,045
ВАШ ООСЗ пациент, мм	55,3±22,8	43,7±20,1	0,044
СОЭ по Вестергрелю, мм/ч	24 [11,5; 37]	26 [14; 33]	н/д
вчСРБ, мг/л	14,4 [5,8; 37,4]	14,5 [3,3; 34,2]	н/д
Индекс DAS28, балл	5,33±1,81	4,51±1,8	0,041
Индекс SDAI, балл	35±16,4	22,5±12,6	0,002
Индекс HAQ, балл	1,44±0,84	1,19±0,81	н/д
Индекс EQ-5D	0,52 [0,02; 0,66]	0,63 [0,3; 0,69]	н/д
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, <i>n</i> (%)	52 (51)	14 (53,8)	н/д
Число больных с внесуставными проявлениями РА при включении в исследование, <i>n</i> (%)	44 (43,1)	13 (50)	н/д
АЦЦП положителен, <i>n</i> (%)	53 (70,7)	15 (79)	н/д
РФ положителен, <i>n</i> (%)	79 (77,5)	17 (65,4)	н/д
РФ, МЕ/мл	87,8 [19,5; 321]	27,7 [9,5; 108,5]	н/д
ИБС, <i>n</i> (%)	24 (23,5)	5 (19,2)	н/д
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (5,9)	2 (7,7)	н/д
ИМТ	24,2 [21,8; 27,2]	24,9 [20,5; 27,8]	н/д
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	5 (4,9)	1 (3,8)	н/д
Когда-либо применялись ГК, <i>n</i> (%)	74 (72,5)	15 (57,7)	н/д

Примечание. Значения представлены как  $M \pm SD$ , или количество (%), или *Me* [25; 75% квантили];  $p=0,013$  и т.п. – достоверность различий между группами.

по РФ и АЦЦП, исходные уровни DAS28 и всех его компонентов, HAQ, внесуставные проявления РА исходно, предыдущий опыт приема ГК, исходная клинически значимая усталость, исходное наличие малой депрессии, КН, шизотипического расстройства и ишемической болезни сердца (ИБС) и отрицательно ассоциировалось успешное лечение (достижение ремиссии) РТДС (см. табл. 7).

Факторы, значение «*p*» для которых при проведении однофакторного анализа не превышало 0,2, включены в пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ с добавлением переменных: с клинически значимой усталостью через 5 лет после включения в исследование независимо ассоциировалась исходная клинически значимая

усталость (ОШ 13,57; 95% ДИ 3,044–60,486;  $p=0,01$ ) и отрицательно ассоциировалось только успешное лечение РТДС (ОШ 0,162; 95% ДИ 0,032–0,809;  $p=0,027$ ),  $R^2=0,385$ ,  $p<0,0001$ .

## Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии ревматических заболеваний, усталость остается неизменным спутником практически каждого больного РА. И хотя исследования, посвященные влиянию ГИБП на выраженность усталости, внушают некоторый оптимизм, эта проблема остается по-прежнему актуальной и требует поиска новых подходов к ее решению.

**Таблица 6. Исходная частота встречаемости ПР в зависимости от выраженности усталости**  
**Table 6. Baseline incidence of mental disorders depending on the severity of fatigue**

Психиатрический диагноз, n (%)		Клинически значимая усталость есть (FSS≥4 балла; n=102)	Клинически значимой усталости нет (FSS<4 баллов; n=26)	Значение p
По МКБ-10	Норма	4 (3,9)	1 (3,8)	н/д
	Расстройство адаптации	10 (9,8)	10 (38,5)	0,001
	ГТР	6 (5,9)	4 (15,4)	н/д
	Дистимия	34 (33,3)	6 (23,1)	н/д
	Рекуррентная депрессия	37 (36,3)	3 (11,5)	0,01
	Единый депрессивный эпизод	10 (9,8)	2 (7,7)	н/д
По DSM-5	БАР	1 (1,0)	0 (0)	н/д
	Тревожное расстройство	16 (15,7)	14 (53,9)	<0,001
	Малая депрессия	44 (43,1)	8 (30,8)	н/д
Шизотипическое расстройство	Большая депрессия	38 (37,3)	3 (11,5)	0,008
	КН	8 (10,0)	5 (11,9)	н/д
		71 (69,6)	17 (65,4)	н/д

*Примечание.* Значения представлены как количество (%);  $p=0,001$  и т.п. – достоверность различия между группами.

В нашей работе мы попытались выяснить, влияет ли ПФТ РТДС на выраженность усталости у больных РА. Исходно клинически значимая усталость обнаруживалась у 80% пациентов с РА, что существенно не отличается от результатов других работ [2–6]. Через 5 лет наблюдения средняя выраженность усталости значимо снизилась, однако в 1-й группе (БПВП), в отличие от остальных, выраженность усталости значимо не изменилась. Схожая динамика описана в недавнем обзоре Е. Choу [41], показавшем, что выраженность усталости снижается на фоне терапии ГИБП и ингибиторами JAK-киназы, а также в метаанализе К. Chauffier и соавт. [42], согласно которому через 6 мес на фоне терапии ГИБП усталость уменьшается в среднем на 10–20%, в то время как на фоне БПВП – на 1–10%, значимо уступая ГИБП. Также и в работе К. Druce и соавт. отмечено [5]: у получавших БПВП по сравнению с получавшими БПВП+ГИБП снижение выраженности усталости являлось меньшим на 40%. Нам не удалось найти работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на усталость у больных РА, однако при таких состояниях, как депрессия, фибромиалгия и синдром хронической усталости, прием антидепрессантов ассоциируется с уменьшением выраженности усталости, что, по всей видимости, и объясняет в нашем исследовании уменьшение выраженности усталости в группе БПВП+ПФТ [43–45].

В нашей работе с помощью регрессионного анализа показано, что с клинически значимой усталостью через 5 лет наблюдения ассоциируется ряд демографических факторов, факторов, связанных с активностью РА и выраженностью функциональной недостаточности, а также с ПР и эффективностью лечения РТДС. Наши результаты согласуются с систематическим обзором S. Madsen и соавт. [46] и другими работами [5, 12, 14, 23, 47, 48], в которых с выраженностью усталости ассоциировались более высокие клинические и лабораторные показатели активности РА. К. Grøn и соавт. [14] проанализировали данные масштаб-

ного исследования Quest-RA: 29,4% дисперсии показателя выраженности усталости объяснялись числом коморбидных заболеваний, активностью РА по DAS28 и выраженностью функциональной недостаточности по HAQ. В работах L. Gossec и соавт. [6] и К. Druce и соавт. [5, 23] с выраженностью усталости также ассоциировались функциональная недостаточность и отсутствие опыта применения ГК. В отдельных исследованиях прослеживалась корреляционная связь между выраженностью усталости и возрастом [49, 50].

Многофакторный логистический регрессионный анализ позволил нам выявить только два фактора, независимо связанных с клинически значимой усталостью через 5 лет, – это клинически значимая усталость исходно (положительное влияние) и успешное лечение коморбидных РТДС (отрицательное влияние). Как уже сказано ранее, выраженность усталости у больных РА имеет тенденцию с течением времени оставаться относительно стабильной на фоне лечения БПВП и несколько снижаться при назначении ГИБП [5, 23]. В частности, Н. Van Steenberg и соавт. [47] на примере 8-летнего наблюдения показали, что на фоне терапии БПВП выраженность усталости по ВАШ у больных РА значимо не изменяется и не зависит от активности и рентгенологического прогрессирования заболевания. Именно поэтому исходная выраженность усталости может рассматриваться как наиболее значимый фактор, положительно ассоциирующийся с выраженностью усталости в отдаленном прогнозе.

Е. Matcham и соавт. [12] в систематическом обзоре продемонстрировали, что у больных РА депрессия является одним из наиболее значимых факторов, ассоциирующихся с выраженностью усталости; схожие выводы приводятся в работах К. Druce и соавт. [5, 23], Р. Nicassio и соавт. [48] и наших предыдущих исследованиях [51]. Исходя из того, что у больных депрессивными расстройствами, хронической усталостью и фибромиалгией уровень усталости, так же как и в нашей работе, существенно снижается на фоне ПФТ антидепрессантами, их применение в рамках терапии РТДС

**Таблица 7. Факторы, ассоциирующиеся с клинически значимой усталостью (FSS $\geq$ 4) через 5 лет (однофакторная логистическая регрессия)**  
**Table 7. Factors associated with clinically significant fatigue (FSS $\geq$ 4) after 5 years (univariate logistic regression)**

Фактор	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
			нижний	верхний
Женский пол	0,032	1,937	1,06	3,542
Возраст	0,009	1,016	1,004	1,028
Длительность РА	0,21	1,004	1,001	1,007
РФ+	0,16	2,231	1,16	4,291
АЦЦП+	0,24	1,5	0,763	2,95
DAS28 исходно	0,26	1,126	1,014	1,251
ЧБС	0,012	1,063	1,013	1,116
ЧПС	0,018	1,082	1,014	1,155
ВАШ	0,033	1,011	1,001	1,022
СОЭ	0,027	1,02	1,002	1,038
СРБ	0,078	1,013	0,999	1,027
НАQ исходно	0,046	1,428	1,006	2,027
Внесуставные проявления РА исходно	0,123	1,89	0,842	4,237
Предыдущий опыт приема ГК	0,022	2,154	1,116	4,158
Клинически значимая усталость исходно	<0,001	4,833	2,007	11,641
Малая депрессия исходно	0,006	5,667	1,661	19,336
Большая депрессия исходно	0,396	1,444	0,617	3,379
Тревожные расстройства исходно	0,53	0,667	0,188	2,362
Успешное лечение РТДС (достижение ремиссии)	0,127	0,4	0,123	1,299
КН исходно	0,082	1,786	0,928	3,435
Шизотипическое расстройство	0,051	1,867	0,231	7,751
ИБС исходно	0,099	3	0,812	11,081

можно рассматривать как один из потенциально эффективных подходов к уменьшению выраженности усталости у больных РА [43, 45].

Таким образом, усталость при РА следует рассматривать не столько как состояние, обусловленное недостаточной эффективностью лечения или просто наличием основного заболевания, сколько как вызванное совокупностью различных факторов, и далеко не в последнюю очередь – связанных с психическим здоровьем; из этого явственно следует, что для решения проблемы усталости у каждого отдельного больного РА требуется междисциплинарный подход с обязательным участием психиатра.

### Заключение

Учитывая существенное влияние факторов, связанных с психическим здоровьем, на выраженность усталости, а также

значимое положительное влияние ПФТ РТДС, всем больным РА с клинически значимой усталостью показана диагностика РТДС, и в случае их выявления – назначение ПФТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.



**Список сокращений**

- АЦПП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
 БАР – биполярное аффективное расстройство  
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
 ГК – глюкокортикоиды  
 ГТР – генерализованное тревожное расстройство  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 КН – когнитивные нарушения  
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра  
 ООСЗ – общая оценка состояния здоровья  
 ОШ – отношение шансов
- ПР – психические расстройства  
 ПФТ – психофармакотерапия  
 РА – ревматоидный артрит  
 РФ – ревматоидный фактор  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ЧБС – число болезненных суставов  
 ЧПС – число припухших суставов  
 НАQ – индекс функциональной недостаточности  
 ВПИ (Brief Pain Inventory) – краткий опросник для оценки выраженности боли  
 FSS (Fatigue Severity Scale) – шкала выраженности усталости  
 HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale for Depression) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):25. DOI:10.1007/s11926-017-0649-5
- Hewlett S, Chalder T, Choy E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1004-6. DOI:10.1093/rheumatology/keq282
- Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):409-15. DOI:10.1007/s10067-015-3035-6
- Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology.* 2006;45(7):885-9. DOI:10.1093/rheumatology/ke1021
- Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2015;54(6):964-71. DOI:10.1093/rheumatology/keu390
- Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: Quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPs study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5):664-70
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3. DOI:10.1001/archneur.1989.00520460115022
- Ream E, Richardson A. Fatigue: A concept analysis. *Int J Nurs Stud.* 1996;33(5):519-29. DOI:10.1016/0020-7489(96)00004-1
- Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16(1):62. DOI:10.1186/s12874-016-0167-6
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):39-52. DOI:10.1002/acr.23243
- Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MAFJ. Fatigue and Factors Related to Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1128-46. DOI:10.1002/acr.21949
- Matcham F, Ali S, Hotopf M, Chalder T. Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2015;39:16-29. DOI:10.1016/j.cpr.2015.03.004
- Van Dartel SAA, Repping-Wuts JWJ, Van Hoogmoed D, et al. Association between fatigue and pain in rheumatoid arthritis: Does pain precede fatigue or does fatigue precede pain? *Arthritis Care Res.* 2013;65(6):862-9. DOI:10.1002/acr.21932
- Gron KL, Ørnberg LM, Hetland ML, et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA programme. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6):869-77
- Novaes GS, Perez MO, Beraldo MBB, et al. Correlation of fatigue with pain and disability in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, respectively. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(5):447-55. DOI:10.1590/S0482-50042011000500005.
- Rongen-van Dartel SAA, Repping-Wuts H, Donders R, et al. A multidimensional “path analysis” model of factors explaining fatigue in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 34(2):200-6. DOI: 27049923
- Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-Elia H, et al. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med.* 2016;48(5):469-76. DOI:10.2340/16501977-2090
- Żołnierczyk-Zreda D, Jędryka-Góral A, Bugajska J, et al. The relationship between work, mental health, physical health, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *J Health Psychol.* 2020;25(5):665-73. DOI:10.1177/1359105317727842
- Silva CFR, Duarte C, Ferreira RJO, et al. Depression, disability and sleep disturbance are the main explanatory factors of fatigue in rheumatoid arthritis: a path analysis model. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):314-21.
- Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58(Suppl.5):29-34. DOI:10.1093/rheumatology/kez346
- van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1294-302. DOI:10.1093/rheumatology/keq043
- Olsen CL, Lie E, Kvien TK, Zangi HA. Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State. *Arthritis Care Res.* 2016;68(7):1043-8. DOI:10.1002/acr.22787
- Druce KL, Jones GT, MacFarlane GJ, Basu N. Determining pathways to improvements in fatigue in rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2303-10. DOI:10.1002/art.39238
- Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT, et al. Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2016;55(10):1786-90. DOI:10.1093/rheumatology/kew241
- The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO; 1993.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. DOI:10.1002/art.27584
- Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские Клинические Рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017 [Nasonov EL. Rheumatology. Russian Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.Н., Горячев Д.В., и др. Валидация русско-язычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Научно-практическая ревматология.* 2004;(2):59-64 [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GN, Goriachev DV, et al. Validatsiia russko-iazychnoi versii Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2004;(2):59-64 (in Russian)].
- Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):745-57. DOI:10.1016/j.rdc.2009.10.001
- van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary

- American College of Rheumatology and the World Health Organization/ International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40. DOI: 10.1002/art.1780390105
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
32. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
33. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
34. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е изд. М.: МГУ, 1962 [Luria AR. Higher cortical functions of a person and their disorders in local brain lesions. 2nd ed. Moscow: MGU, 1962 (in Russian)].
35. Херсонский Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев: Здоровье, 1988 [Khersonskii BG. The method of pictograms in the psychodiagnostics of mental illness. Kiev: Health, 1988 (in Russian)].
36. Зейгарник Б.В. Патология Мышления. 2-е изд. М.: МГУ, 1962 [Zejgarnik BV. *Pathology of Thinking.* 2nd ed. Moscow: MGU, 1962 (in Russian)].
37. Альманах Психологических Тестов. 3-е изд. М.: КСП, 1995 [Almanac of Psychological Tests. 3rd ed. Moscow: KSP, 1995 (in Russian)]
38. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Ред. Бутенко Г. М.: Изд-во института психотерапии, 2010 [Rubinstein SYa. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic. Ed. Butenko G. Moscow: Publishing house of the Institute of Psychotherapy, 2010 (in Russian)].
39. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: *DSM-IV-TR.* American Psychiatric Association, 2000.
40. Герасимов АН. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2007 [Gerasimov AN. Medical Statistics: a tutorial. Moscow: Med. inform. agency, 2007 (in Russian)].
41. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford).* 2019;58(Suppl. 5)V51-5. DOI:10.1093/rheumatology/kez389
42. Chauffier 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.* 2012;51(1):60-8. DOI:10.1093/rheumatology/ker162
43. Pae C-U, Marks DM, Patkar AA, et al. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(10):1561-70. DOI:10.1517/14656560902988510
44. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1279-98. DOI:10.1002/art.24000
45. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(2):198-209. DOI:10.1001/jama.2008.944
46. Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels E. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(4):255-61. DOI:10.3109/03009742.2015.1095943
47. Van Steenberg HW, Tsonaka R, Huizinga TWJ, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: A persistent problem: A large longitudinal study. *RMD Open.* 2015;1(1):e000041. DOI:10.1136/rmdopen-2014-000041
48. Nicassio PM, Ormseth SR, Custodio MK, et al. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(9):1807-13. DOI:10.3899/jrheum.111068
49. Szady P, Bączyk G, Kozłowska K. Fatigue and sleep quality in rheumatoid arthritis patients during hospital admission. *Reumatologia.* 2017;55(2):65-72. DOI:10.5114/reum.2017.67600
50. Albayrak Gİ, Balkarli A, Can B, et al. Pain, depression levels, fatigue, sleep quality, and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Turkish J Med Sci.* 2017;47(3):847-53. DOI:10.3906/sag-1603-147
51. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Герасимов А.Н., и др. Выраженность усталости и ее связь с депрессией, болью и воспалительной активностью при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2013;85(5):8-15 [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Gerasimov AN, et al. The magnitude of fatigue and its association with depression, pain, and inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(5):8-15 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCOR.RU