

УДК 616-002.77
DOI 10.53473/16946324_2024_2

РЕВМАТОИДДИК АРТРИТ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН КОГНИТИВДИК БУЗУЛУШУНУН ДИНАМИКАСЫНА ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯНЫН ТААСИРИ

Резюме

Максат Психофармакотерапиянын (PPT) дайындоосуна жараша РА үчүн стандарттуу терапияны алган КТР менен ооруган РА менен ооруган бейтаптарда МСИ түзүмүн жана динамикасын баалоо. Көп варианттуу анализди колдонуу менен, 5 жылдык байкоодон кийин МСИ регрессиясына байланыштуу факторлорду аныктаңыз.

Материал жана методдор

Психиатр РА деген так диагнозу бар 128 бейтапты текшерген. RTDS 123 бейтапта (96,1%) аныкталган, МСИ патопсихологиялык жана проективдүү ыкмалардын блогун колдонуу менен клиникалык-психологиялык экспертизанын жүрүшүндө аныкталган. СИ бир же бир нече түрүн толук регрессия, ошондой эле изилдөө бою СИ жок, каалаган натыйжасы деп эсептелген. Бейтаптарга PFT сунуш кылынган, 52 (42,3%) макул болгон. Терапияга жараша төмөнкү терапиялык топтор аныкталды: 1-топ – негизги сезгенүүгө каршы дарылар (sDMARDs) менен айкалышкан же гендик-инженердик биологиялык препараттарсыз (ГБП) РА үчүн стандарттык терапияны алгандар, n=71, 2-топ – бирге кабыл алуу. стандарттык терапия менен РА sDMARDs менен / жок GIBD жана PFT антидепрессанттар менен, n = 52. 5 жыл кийинки МСИ каалаган натыйжасы менен байланышкан факторлор көп өзгөрмөлүү логистикалык регрессиянын жардамы менен аныкталган.

Жыйынтыктар

Алгач 1-топтогу 49 (69%) пациентте МСИ жана 2-топто 41 (78,9%), 5 жылдан кийин $p > 0,05$, 74 пациентке (42 1-топ) МКИ түзүмү боюнча толук маалымат алынды; топ, 2-ден 32). Дарылоо режиминде PFT колдонулбаган 1-топто МСИ менен ооругандардын үлүшү 85,7% ($p = 0,037$), ал эми 2-топто 60,9% ($p \geq 0,05$) чейин төмөндөгөн, мында учурда, 5 жылдан кийин МСИ аныктоо ыктымалдыгы PFT (OR 1.93, $p = 0.021$) албаган топто бир топ жогору болгон. PFT жок топто каалаган натыйжага ээ болгон бейтаптардын үлүшү 16,7%, ал эми PFT тобунда - 39,1% (OR 1,97, $p = 0,044$). 5 жылдан кийин СИ каалаган натыйжасы 5 жылдан кийин RTD симптомдору ремиссия менен оң байланышта болгон (OR 5.22, 95% CI 1.43-19.1, $p = 0.12$) жана терс негизги депрессия менен байланышкан (OR 0.19, 95% CI 0.035- 1.05, $p = 0.057$) жана DAS28 эсеби (OR 0.75, 95% CI 0.62-0.91, $p = 0.004$).

Корутунду

МСИ жана RTDS РА пациенттеринин арасында кеңири таралган. PFT 5 жылда МСИ диагнозу коркунучун дээрлик эки эсеге кыскартуу менен байланышкан. МСИ каалаган натыйжасы оору иш жана негизги депрессия менен байланышкан, жана терс 5 жыл RTDs ремиссия менен байланышкан. PFT бейтаптардын бул категориясында МСИ коррекциялоо ыкмаларынын бири болуп калат.

Негизги сөздөр: ревматоиддик артрит, тынчсыздануу-депрессиялык спектрдин бузулушу, депрессия, когнитивдик бузулуу, антидепрессанттар, психофармакотерапия.

THE EFFECT OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS ON COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract

Aim of the research

To assess mild cognitive impairments (MCI) rates and structure in rheumatoid arthritis (RA) patients with comorbid anxiety and depressive disorders (ADD) receiving conventional RA treatment alone or in combination with psychopharmacotherapy (PPT). To assess factors associated with MCI regression after five years.

Materials and methods

From 128 RA-patients ADD were diagnosed in 123 (96,1%) by a licensed psychiatrist. CI were diagnosed during clinical and psychological examination using the battery of pathopsychological and projective techniques. If no CI were diagnosed throughout the study and in cases of CI reversal CI outcomes were considered favourable. 52 (42,3%) patients agreed to PPT. According to treatment plan patients were divided into 2 groups: 1st receiving standard RA treatment with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) alone or in combination with biologic DMARDs (n=71) and 2nd receiving standard RA treatment + PPT (n=52). Multivariable logistic regression was performed to determine factors associated with favourable CI outcome after five years.

Results

MCI were diagnosed in 49 (69%) and 41 (78,9%) patients in groups 1 and 2, respectively ($p>0,05$). At 5-years endpoint 74 patients were included (42 in 1st group and 32 in 2nd). After five years CI rates in PPT group decreased to 60,9% and in no-PPT group increased to 85,7% ($p=0,037$) being higher compared to PPT groups ($p=0,021$, 85,7% vs 60,9%, RR 1,97). Percent of patients with favourable CI outcomes was also higher in PPT vs no-PPT group (39,1 vs 16,7%, RR 1,97, $p=0,044$). Baseline DAS28 (OR 0,75, 95%CI 0,62–0,91, $p=0,004$) and major depression (OR 0,19, 95%CI 0,035–1,05, $p=0,057$) were negatively associated and remission of ADD symptoms – positively associated (OR 5,22, 95%CI 1,43–19,1, $p=0,12$) with favourable CI outcomes after five years.

Conclusion

While ADD and MCI are common in RA-patients population, PPT is associated with 2-fold reduction in risk of CI after five years. Favourable CI outcomes were associated with remission of ADD symptoms and negatively associated with DAS28 and major depression. In future PPT may potentially be considered as treatment option for MCI in RA-patients cohort with ADD.

Keywords: rheumatoid arthritis, anxiety, depression, antidepressants, cognitive impairments, psychopharmacotherapy

ВЛИЯНИЕ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С КОМОРИДНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА

Абрамкин А.А.,

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

work@abramkinanton.ru

+79779164590

Ковалевская О.Б.,

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

Минздрава России, Москва, Россия.

kovalevskob@mail.ru

+79166354478

Вельтищев Д.Ю.,

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

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

dveltishchev@gmail.com

+79162625546

Резюме

Цель исследования

Оценить структуру и динамику УКН у больных РА с коморбидными РТДС, получающих стандартную терапию РА в зависимости от назначения психофармакотерапии (ПФТ). С помощью многофакторного анализа определить факторы, связанные с регрессом УКН через 5 лет динамического наблюдения.

Материал и методы

Психиатром были обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА. РТДС выявлены у 123 больных (96,1%), УКН определялись в ходе клинико-психологического обследования с использованием блока патопсихологических и проективных методик. Полный регресс одного или нескольких видов КН, а также отсутствие КН на протяжении всего исследования считали желательным исходом. На получение ПФТ было получено согласие у 52 (42,3%) больных. В зависимости от вида терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я группа (n=71) – получающие стандартную терапию РА базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) в сочетании или без генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), 2-я (n=52) – получающие вместе со стандартной терапией РА сБПВП с/без ГИБП ПФТ антидепрессантами. Факторы, связанные с желательным исходом УКН через 5 лет наблюдения, определяли с помощью многофакторной логистической регрессии.

Результаты

Исходно УКН диагностированы у 49 (69%) пациентов в 1-й группе и 41 (78,9%) во 2-й, $p > 0,05$, через 5 лет полные данные по структуре УКН были получены для 74-х больных (42 из 1-й группы, 32 из 2-й). В 1-й группе, где ПФТ в схеме лечения не применялась, доля больных с УКН возросла до 85,7% ($p = 0,037$), а во 2-й снизилась до 60,9% ($p \geq 0,05$), при этом вероятность обнаружить УКН через 5 лет была значимо выше в группе не получавших ПФТ (ОР 1,93, $p = 0,021$). Доля больных с желательным исходом в группе без ПФТ составила 16,7%, а группе ПФТ – 39,1% (ОР 1,97, $p = 0,044$). С желательным исходом КН через 5 лет положительно ассоциировалась ремиссия симптомов РТДС через 5 лет (ОШ 5,22, 95%ДИ 1,43–19,1, $p = 0,12$), а отрицательно – большая депрессия (ОШ 0,19, 95%ДИ 0,035–1,05, $p = 0,057$) и балл по DAS28 (ОШ 0,75, 95%ДИ 0,62–0,91, $p = 0,004$).

Заключение

УКН и РТДС широко распространены в популяции больных РА. ПФТ ассоциировалась почти с двукратным снижением риска выявления УКН через 5 лет. Желательный исход УКН ассоциировался с активностью заболевания и большой депрессией, и отрицательно ассоциировался с ремиссией РТДС через 5 лет. ПФТ стать одним из подходов к коррекции УКН в данной категории пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, депрессия, когнитивные нарушения, антидепрессанты, психофармакотерапия.

Введение

На сегодняшний день, по мере появления новых средств лечения ревматоидного артрита (РА) и его внесуставных проявлений, значимость начинают обретать другие проблемы, связанные с данным заболеванием, в первую очередь проблема коморбидной патологии, и в частности умеренные когнитивные нарушения (УКН) [8].

Умеренными называют когнитивные нарушения, выраженность которых при оценке по клинической рейтинговой шкале деменции выходит за пределы возрастной нормы, но не достигает степени деменции. На сегодняшний день не существует унифицированного подхода к диагностике УКН и оценке их динамики, однако известно, что в зависимости от вовлечения тех или иных когнитивных функций и применения тех или иных диагностических тестов, распространенность в популяции больных РА УКН достигает 85% [8]. Причины столь высокой встречаемости УКН при РА до конца не известны. В литературе широко рассматриваются гипотезы о связи УКН с системным воспалением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), приемом глюкокортикоидов (ГК), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в т.ч. метотрексата. В последние годы все больше исследователей в качестве основы патогенеза УКН при РА рассматривают нейровоспаление (воспалительная реакция ЦНС в ответ на различные раздражители, в нашем случае – психотравмирующие события и хронический стресс), а среди предикторов КН – сопутствующие психические расстройства (ПР) [4]. При этом антидепрессанты демонстрируют значимый прокогнитивный эффект в отношении УКН при униполярной депрессии в общей популяции, и их назначение может рассматриваться в качестве одного из подходов к коррекции УКН у больных РА с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра (РТДС).

Цель исследования – оценить структуру и динамику УКН у больных РА с коморбидными РТДС, получающих стандартную терапию РА в зависимости от назначения психофармакотерапии (ПФТ). С помощью многофакторного анализа определить факторы, связанные с регрессом УКН через 5 лет наблюдения.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках межинститутского сотрудничества и научного исследования, рег. № 1022122100037-3 РК 123041800015-7 и одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и НМИЦ ПН им. В.П. Сербского. 128 пациентов, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR/ EULAR 2010 г. подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты обследованы психологом и психиатром, РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%), по классификации ПР DSM-5 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 (лёгкий 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.

Активность РА оценивалась с помощью индекса DAS28, выраженность болевого синдрома – по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI), усталость по шкале Fatigue Severity Scale (FSS), функциональная недостаточность – по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Общее состояние здоровья (ООСЗ) пациентом и врачом оценивалось с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Вестергрена, уровень С-реактивного белка (СРБ) – высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы «Dade Behring».

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). сБПВП пациенты принимали не менее 60% от всего периода наблюдения. ГК внутрь принимали 89 (69,4%) больных. ГИБП назначены/продолжены 41 (32%) пациенту, длительность терапии ГИБП варьировалась от 1 года до 5 лет и не превышала 3 мес. до включения в исследование. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

Все пациенты обследованы психологом и психиатром при включении в исследование и через 5 лет динамического наблюдения. В случае назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, при необходимости длительного приема лекарств –

ежемесячно. Длительность ПФТ зависела от варианта и тяжести ПР и варьировалась от 6 до 96 недель.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал: шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) и шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS), а также с помощью проективных тестов (проективная психологическая методика «Пиктограммы») [3, 10] в соответствии с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью. Диагностика и определение выраженности КН проводилось при участии клинического психолога с использованием блока психологических и проективных методик: использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти и логического мышления [7, 9], в т.ч. запоминания десяти слов, методики опосредованного запоминания при помощи пиктограмм, «исключение предметов», «пятый лишний», «простые аналогии», «сложные аналогии», «классификация предметов», тестирование стандартными прогрессивными матрицами Равена. В соответствии с результатами обследования выделяли нарушения памяти (механической и/или ассоциативной), нарушения логического мышления (снижение/искажение процесса обобщения), сочетанные нарушения памяти и логического мышления, сохранный когнитивную функцию.

Поскольку в нашем исследовании выраженность УКН не учитывалась количественно, улучшением когнитивной способности у пациента мы считали полный регресс одного или нескольких из видов КН – нарушений памяти и/или логического мышления. Данный исход считали желательным или благоприятным. Ухудшением когнитивной функции считали случаи, когда у пациента, не имевшего КН, или имевшего отдельные виды УКН, через 5 лет появлялись новые УКН, которых пациент ранее не имел. Данный исход считали нежелательным или неблагоприятным. Также в качестве желательного исхода рассматривались случаи отсутствия каких-либо КН на протяжении всего исследования, а в качестве нежелательного – КН, оставшиеся к концу исследования без динамики. При отсутствии результатов одного или нескольких когнитивных тестов больные исключались из последующего анализа.

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена ПФТ антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, амитриптилин). В отдельных случаях применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин), анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). 52 пациента согласились на ПФТ, 71 – не получили психотропные препараты в связи с отказом или в связи с отсутствием возможности наблюдения у психиатра. В зависимости от лечения пациенты распределены в 2 группы: 1-я – получающие стандартную терапию РА сБПВП в сочетании или без ГИБП (сБПВП ± ГИБП, n=71), 2-я – получающие вместе со стандартной терапией РА сБПВП с/без ГИБП также ПФТ антидепрессантами (сБПВП ± ГИБП + ПФТ, n=52).

Статистическая обработка проводилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение среднего по группе, а также как медианы с межквартильным размахом (Me [25; 75-й перцентиль]). При сравнении средних применялся дисперсионный анализ. В случаях, когда применение методов параметрической статистики было невозможно сравнения осуществлялись с помощью непараметрических методов с расчетом критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий в частотах рассчитывали при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Значения искомой переменной прогнозировали с помощью многофакторной логистической регрессии. Клиническая информативность факторов риска оценивалась исходя из значения отношения шансов (ОШ) [6]. При межгрупповом сравнении характеристик пациентов в зависимости от

исхода КН, а также при проведении регрессионного анализа данные пациентов с наличием пропущенных значений по исследуемым показателям не учитывались.

Исходно группы были сопоставимы друг с другом по большинству исследуемых показателей. В первой группе (без ПФТ) отмечались более низкие баллы ООСЗ ВАШ, выраженность боли, тревоги по шкале Гамильтона, меньший процент пациентов с большой депрессией и апатическим типом аффективности (таблица 1).

Таблица 1. Общая характеристика больных РА при включении в исследование в зависимости от вида терапии, n=123

Показатели	сБВП ± ГИБП, n=71	сБВП ± ГИБП + ПФТ, n=52	p	
	<u>1 абс. (%)</u>	<u>2 абс. (%)</u>		
Пол:				
- мужчины	11 (15,5)	2 (3,9)	н/д	
- женщины	60 (84,5)	50 (96,1)		
Возраст, годы	48,6 ± 11,4	44,9 ± 10,2	н/д	
Длительность РА, мес.	96 [48; 228]	120 [60; 240]	н/д	
Серопозитивность:			н/д	
- по РФ	53 (74,7)	37 (71,2)		
- АЦЦП	48 (67,6)	32 (61,5)		
ВАШ ООСЗ, мм	50,4 ± 22	60,8 ± 21,3	<i>P</i> < 0,05	
Индекс DAS 28	5,1 ± 1,7	5,6 ± 1,7	н/д	
Индекс HAQ	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,9	н/д	
СОЭ, мм/ч	25 [13; 36]	28 [11; 35]	н/д	
вЧСРБ, мг/л	13,6 [4,6; 29,9]	15 [8,2; 38,2]	н/д	
Концентрация гемоглобина, г/л	123,7 ± 21	122,6 ± 13,3	н/д	
Концентрация холестерина, ммоль/л	5,6 ± 1,2	5,5 ± 1,2	н/д	
Индекс массы тела	24,3 ± 7,6	22,5 ± 7,5	н/д	
Артериальная гипертензия	40 (56,3)	31 (59,6)	н/д	
Ишемическая болезнь сердца	16 (22,5)	11 (21,2)	н/д	
Инфаркт миокарда в анамнезе	5 (7,0)	2 (3,9)	н/д	
Прием ГК в анамнезе	51 (71,8)	36 (69,2)	н/д	
Длительность приема ГК, мес.	9 [0; 66]	11,5 [0,3; 54]	н/д	
Кумулятивная доза ГК, гр.	1,6 [0; 15,3]	1,8 [0; 12,4]	н/д	
Выраженность усталости по шкале FSS, балл	5 ± 1,4	5,6 ± 1,3	н/д	
Внесуставные проявления РА	37 (52,1)	25 (48,1)	н/д	
Максимальная выраженность боли по VPI, балл	5,1 ± 2,1	6,4 ± 2,2	<i>P</i> < 0,05	
Тревожное расстройство	18 (25,4)	12 (23,1)	н/д	
Малая депрессия	33 (46,5)	19 (36,5)	н/д	
Большая депрессия	20 (28,2)	21 (40,4)	<i>P</i> < 0,05	
Шизотипическое расстройство	7 (9,9)	6 (11,5)	н/д	
Выраженность депрессии по шкале MADRS, балл	19,7 ± 6,3	22,2 ± 6,5	н/д	
Выраженность тревоги по шкале НАМ-А, балл	20,1 ± 3,6	22,9 ± 4,6	<i>P</i> < 0,05	
Тип аффективности	Апатический	53 (74,6)	33 (63,5)	н/д
	Тоскливый	10 (14,1)	4 (7,7)	н/д

	Тревожный	8 (11,3)	15 (28,8)	$P < 0,05$
--	-----------	----------	-----------	------------

Примечание: значения представлены как $M \pm SD$ или Me [25; 75%-е квартили] или как количество (n, %); $p < 0,05$ и т.п. — статистическая значимость различий между группами, н/д — различия не достоверны.

Результаты

Исходно УКН диагностированы у 90 (73,2%) больных: 49 (69%) в 1-й и 41 (78,9%) во 2-й, частота и структура УКН при межгрупповом сравнении значимо не различались. Через 5 лет было повторно обследовано 83 больных РА, полные данные по структуре УКН были получены для 74-х больных (42 из 1-й группы, 32 из 2-й). При анализе динамики КН не было выявлено случаев регресса нарушений логического мышления, наблюдались случаи регресса нарушений памяти, чаще отмечалось возникновение новых УКН. В 1-й группе, где ПФТ в схеме лечения не применялась, доля больных с УКН возросла до 85,7% ($p = 0,037$), а во 2-й снизилась до 60,9%, соответственно ($p \geq 0,05$), при этом вероятность обнаружить УКН через 5 лет была значимо выше в группе не получавших ПФТ (ОР 1,93, $p = 0,021$).

Больные, у которых на протяжении всего исследования УКН не выявлялись ($n = 9$), и пациенты с положительной динамикой УКН ($n = 7$) были объединены в группу желательного исхода, а пациенты, у которых структура УКН через 5 лет не изменилась ($n = 40$) или возникли новые случаи УКН ($n = 9$), были объединены в группу нежелательного исхода УКН, 9 случаев не оценивались в связи с наличием пропущенных значений по сравниваемым показателям. В результате доля больных с желательным исходом в 1-й группе составила 16,7%, а во 2-й – 39,1% (ОР 1,97, $p = 0,044$).

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, с желательным исходом УКН через 5 лет ассоциировались ($p < 0,3$) мужской пол, позитивность по РФ и АЦЦП, низкие уровни СРБ, DAS28, холестерина, более высокий уровень гемоглобина, инфаркт миокарда в анамнезе, исходно более низкая выраженность депрессии по MADRS, преобладание в структуре ПР малой депрессии и расстройств тревожного спектра, ремиссия симптомов РТДС через 5 лет (таблица 2).

Таблица 2. Факторы, связанные с желательным исходом КН через 5 лет после включения в исследование (однофакторная логистическая регрессия).

Фактор	p	ОШ	95% ДИ	
			нижний	верхний
Возраст, лет ($M \pm SD$)	0,421	0,979	0,929	1,031
Женский пол, абс. (%)	0,248	0,385	0,076	1,945
Длительность РА (Me [25; 75 перцентиль]), мес.	0,709	0,999	0,994	1,004
Максимальная суставная деструкция исходно, абс. (%)	0,077	0,348	0,108	1,119
Число больных с внесуставными проявлениями в анамнезе, абс. (%)	0,432	0,634	0,203	1,975
РФ позитивны, абс. (%)	0,191	2,516	0,631	10,034
АЦЦП позитивны, абс. (%)	0,197	2,519	0,619	10,245
Высокочувствительный СРБ, исходно (Me [25; 75 перцентиль]), мг/л	0,134	0,976	0,946	1,007
Концентрация гемоглобина исходно, г/л	0,027	1,046	1,005	1,089
Длительность приема ГК исходно, мес.	0,311	1,007	0,994	1,020
Кумулятивная доза ГК исходно, г.	0,590	1,013	0,968	1,059
Балл по DAS28 исходно	0,156	0,749	0,503	1,117

Балл по ВРІ max исходно	0,468	0,916	0,722	1,161	
Индекс массы тела, исходно	0,647	1,020	0,938	1,108	
Уровень холестерина, исходно (ммоль/л)	0,248	0,716	0,406	1,262	
Атеросклероз исходно, абс. (%)	0,831	1,130	0,365	3,497	
Ишемическая болезнь сердца исходно, абс. (%)	0,699	1,300	0,345	4,905	
ИМ в анамнезе, абс. (%)	0,127	6,857	0,578	81,326	
Артериальная гипертензия, исходно, абс. (%)	0,716	1,234	0,397	3,842	
Депрессия, абс. (%)	0,072	0,330	0,099	1,103	
Шизотипическое расстройство, абс. (%)	0,999	0	0	н/д	
Тревожное расстройство	0,047	3,457	1,016	11,757	
Малая депрессия	0,422	1,604	0,506	5,087	
Большая депрессия	0,024	0,161	0,033	0,787	
Балл по шкале Монтгомери-Асберг	0,078	0,926	0,850	1,009	
Балл по шкале Гамильтона	0,368	1,069	0,924	1,238	
Ремиссия РТДС к пятому году наблюдения	0,007	5,343	1,567	18,220	
Аффект	Апатический	<0,001	0,052	0,013	0,210
	Тоскливый	0,080	5,423	0,818	35,958
	Тревожный	<0,001	15,333	3,338	70,430

Примечание: ОШ – отношение шансов

По данным многофакторного регрессионного анализа, с желательным исходом КН через 5 лет положительно ассоциировалась ремиссия симптомов РТДС через 5 лет (ОШ 5,22, 95%ДИ 1,43 – 19,1, $p=0,12$), а отрицательно – большая депрессия (ОШ 0,19, 95%ДИ 0,035 – 1,05, $p=0,057$) и балл по DAS28 (ОШ 0,75, 95%ДИ 0,62 – 0,91, $p=0,004$).

Обсуждение

Целью нашей работы было изучить потенциал адекватной ПФТ РТДС как способа коррекции УКН при РА. Для решения этой задачи пациенты в рамках пятилетнего наблюдения получали противоревматическую терапию в сочетании с ПФТ или без таковой. Методы оценки когнитивных функций, которые использовались в нашем исследовании, были разработаны выдающимися представителями отечественной школы клинической психологии и успешно используются в реальной клинической практике.

Результаты исследования ещё раз подтвердили высокую распространенность УКН среди больных РА со значимой долей нарушений логического мышления в структуре КН. Интересно, что частота нарушений логического мышления среди больных РА ранее практически не оценивалась, в то время как нарушение логического мышления не является вариантом УКН, специфичным для депрессивного расстройства [5]. Было показано, что высокая частота УКН склонна оставаться неизменной у данной категории пациентов независимой от противоревматической терапии. При этом, хотя на фоне применения ПФТ нарушения логического мышления не регрессировали, было отмечено улучшение в отношении функции памяти, а новые случаи УКН в этой подгруппе практически не наблюдались. Так же и частота желательного исхода УКН в этой группе пациентов оказалась почти в два раза выше, чем среди не получавших ПФТ. Таким образом, назначение ПФТ, за счет регресса нарушений памяти и профилактики новых КН, ассоциировалось почти с двукратным снижением риска выявления УКН через 5 лет наблюдения.

Многофакторный анализ позволил выделить всего три фактора, связанных с желательным исходом УКН через 5 лет, из них два – активность заболевания и большая депрессия – положительно ассоциируются с УКН, а регресс симптомов РТДС через 5 лет –

отрицательно. Если связь между активностью заболевания и риском развития УКН ранее уже демонстрировалась в результатах отдельных исследований [1] и представляется авторам обусловленной хроническим нейровоспалением, связь между УКН, депрессией и ПФТ в популяции больных РА практически не изучена. Известно, однако, что у пациентов с униполярной депрессией в общей популяции также наблюдается улучшение когнитивных функций на фоне терапии антидепрессантами, прежде всего из группы СИОЗС. Для коррекции нарушений логического мышления возможно обсуждать назначение атипичных нейролептиков, например, кветиапина, который, вероятно, обладает системным противовоспалительным эффектом и таким образом способен влиять как на когнитивную функцию, так и на активность РА [2].

Учитывая крайне высокую (до 94%) распространенность РТДС в популяции больных РА, назначение персонифицированной ПФТ может являться одним из возможных подходов к коррекции КН у данной категории пациентов.

Заключение

УКН, в первую очередь нарушения логического мышления, чрезвычайно распространены в популяции больных РА с коморбидными РТДС и склонны сохраняться без динамики на протяжении многих лет. Персонифицированная ПФТ антидепрессантами оказывает положительное влияние на функцию памяти и предотвращает развитие новых КН, но уже возникшие нарушения логического мышления требуют иного подхода к терапии.

Список литературы

1. Katchamart, W. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis / W. Katchamart [et al.] // *Journal of clinical rheumatology*. — 2019. — Vol. 38. — № 7. — P. 1851-1856.
2. Kim, H. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse / H. Kim [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. — 2012. — Vol. 678. — № 1-3. — P. 55-60.
3. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. — М.: Издательство МГУ, 1962. — 432 с.
4. Pankowski, D. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis / D. Pankowski [et al.] // *Joint bone spine*. — 2022. — Vol. 89. — № 3. — P. 105298.
5. Ахапкин, Р.В. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2020. — № 3. — С. 54-64.
6. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 475 с.
7. Зейгарник Б.В. Патология Мышления / Б.В. Зейгарник. — М.: Ленанд, 2023 — 248 с.
8. Лисицына, Т.А. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом / Т.А. Лисицына [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — №3. — С. 29-36.
9. Рубинштейн, С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике / С.Я. Рубинштейн; под ред. Г. Бутенко. — М.: Издательство института психотерапии, 2010. — 384 с.
10. Херсонский Б.Г. Клиническая психодиагностика мышления / Б.Г. Херсонский. — М.: Смысл, 2018. — 287 с.