

© Благинина И.И., 2021
УДК: 616.711-002-08:616.89-008.454
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-38-45

Применение комплексной терапии в лечении больных анкилозирующим спондилитом с расстройствами тревожно-депрессивного спектра

И.И. Благинина

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, ЛНР

Цель: изучение влияния терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с мелатонином на динамику качества жизни (КЖ), клинико-лабораторную активность и расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 65 пациентов с АС и РТДС. Пациентам I группы (n = 32) в дополнение к стандартной терапии АС назначался мелатонин в дозе 3 мг в сутки на ночь, за 30–40 минут до сна. Пациенты II группы (n = 33) получали стандартную терапию. Через 8 недель оценивали динамику показателей КЖ, клинико-лабораторной активности и выраженности РТДС больных обеих групп. **Результаты:** на фоне применения мелатонина в дополнение к стандартной терапии пациентов с АС и РТДС отмечается статистически значимое улучшение функциональных и клинико-лабораторных данных (частота и уровень выраженности тревожности и депрессии, показателей болевого синдрома, СОЭ, СРБ, интегративных показателей физического и психологического компонентов здоровья). **Выводы:** применение мелатонина в комплексной терапии пациентов с АС и РТДС способствует улучшению клинико-лабораторных показателей, психоэмоционального состояния и КЖ данной категории больных.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, качество жизни, мелатонин.

Для цитирования: Благинина И.И. Применение комплексной терапии в лечении больных анкилозирующим спондилитом с расстройствами тревожно-депрессивного спектра. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(1):38–45. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-38-45.

Контактное лицо: Ирина Ивановна Благинина, barry1803@yandex.ua.

Complex therapy for patients with ankylosing spondylitis with mixed anxiety–depressive disorder

I.I. Blaginina

St. Luke Luhansk State Medical University, Luhansk, LPR

Objective. The study aimed to evaluate the effect of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in combination with melatonin on the dynamics of the quality of life (QOL), clinical and laboratory activity, and mixed anxiety–depressive disorder (MADD) in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Materials and methods.** The study involved 65 patients with AS and RTDS. Patients from Group I (n=32) were prescribed melatonin at a dose of 3 mg per day at night, 30–40 minutes before bedtime, in addition to standard AS therapy. Patients from Group II (n = 33) received standard therapy. 8 weeks after, the dynamics of QOL indicators, clinical and laboratory activity, and the severity of MADD in patients from both groups were evaluated. **Results.** The application of melatonin in addition to standard therapy in patients with AS and MADD provided a statistically significant improvement in the functional and clinical-laboratory data (frequency and severity of anxiety and depression, pain syndrome indicators, ESR, CRP, integrative indicators of physical and psychological components of health). **Conclusion.** The application of melatonin in complex therapy for patients with AS and MADD contributes to the improvement of clinical and laboratory parameters, psychoemotional state, and QOL of this category of patients.

Keywords: ankylosing spondylitis, mixed anxiety–depressive disorder, quality of life, melatonin.

For citation: Blaginina I.I. Complex therapy for patients with ankylosing spondylitis with mixed anxiety–depressive disorder. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(1):38–45. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-38-45.

Corresponding author: Irina I. Blaginina, barry1803@yandex.ua.

Введение

Одной из значимых проблем современной ревматологии является изучение взаимного влияния аутоиммунного воспаления и психических расстройств. На сегодняшний день установлено, что у пациентов с различными ревматологическими заболеваниями частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) превышает таковую в общей популяции в 7-15 раз, что нашло своё отражение в большом числе исследований, в основном в проводимых среди пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [1, 2].

Установлено, что для пациентов с хроническим болезненным синдромом, обусловленным наличием иммуновоспалительного процесса, характерна высокая частота коморбидных состояний, усугубляющих течение основного заболевания, к числу которых относятся РТДС. Постоянное наличие боли способствует изменению психоэмоционального статуса пациентов и проявляется тревогой, депрессией, апатией, усталостью, повышенной возбудимостью, раздражительностью [3, 4]. Традиционными факторами риска развития депрессии являются женский пол, отягощённый семейный анамнез, социальная депривация, отсутствие социальной поддержки и хронический психосоциальный стресс, а наличие хронической боли, снижение работоспособности, негативные мысли о болезни, присущие пациентам с аутоиммунными заболеваниями, играют существенную роль в развитии у них РТДС.

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что хроническое воспаление является первостепенным патофизиологическим механизмом развития психоэмоциональных расстройств, в частности, депрессии, а саму депрессию рассматривают как системное заболевание, которое ассоциируется с повышением уровней маркеров воспалительных реакций — концентрации СРБ, ФНО- α , интерлейкинов-1 и 6 [5, 6].

Теория двусторонних патогенетических связей, согласно которой иммуновоспалительные заболевания и РТДС имеют общие провоцирующие факторы, в частности стрессовые, и во многом схожий провоспалительный патогенез, подтверждает возможность их взаимного прогрессирования [7, 8]. Провоспалительные цитокины активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) и в результате воздействия стрессорных факторов стимулируют новый выброс цитокинов с последующей сенсibilизацией ГГНС, что ухудшает вегетативное обеспечение деятельности организма, снижая его адаптационные возможности, тем самым усугубляя эндокринную дисфункцию, регулируемую стрессовый и иммунный ответы в организме, что повышает уровень провоспалительных цитокинов, а клинически проявляется снижением настроения, хронической болью, усталостью, нарушениями сна [9, 2].

В части исследований указывается на высокую частоту и уровень выраженности РТДС у пациентов с серонегативными спондилоартритами, в частности с псориатическими спондилоартропатиями и анкилозирующим спондилитом (АС) [10, 11]. Проводились единичные работы по изучению причин развития психоэ-

моциональных расстройств у мужчин с АС [12]. Однако на сегодняшний день недостаточно внимания уделяется вопросам медикаментозной коррекции у пациентов с АС, имеющих РТДС.

Установленная общность патогенетических механизмов иммунного воспаления и РТДС, характерная для данной категории больных, говорит о необходимости разработки модифицированных подходов к терапии АС, сочетанного с РТДС. В связи с этим представляется перспективным использование нейrogормона мелатонина, чаще применяемого как средство для коррекции биоритмов, однако обладающего и другими доказанными клиническими эффектами. На сегодняшний день изучен широкий спектр эффектов мелатонина — его хронобиотические, антиоксидантные, цитопротекторные, анальгетические, антиапоптотические свойства. Не менее значимым, но менее изученным является периферическое противовоспалительное действие препарата, связанное с ингибированием ЦОГ-2 и NO-синтазы [13]. В клинических исследованиях доказано антидепрессивное действие препарата [14, 15]. Также обращает на себя внимание способность мелатонина ингибировать активность матриксной металлопротеиназы, изученная у пациентов с ревматоидным артритом [16].

Целью исследования — изучение влияния терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с мелатонином на динамику качества жизни, клинико-лабораторную активность и РТДС у пациентов с АС.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 65 пациентов с АС, от 25 до 58 лет ($43,4 \pm 7,7$ лет), 41 мужчина и 26 женщин; средняя длительность заболевания — $10,1 \pm 4,6$ лет; 25 из них имели высшее образование. Инвалидность имели 34 (52,3%) пациентов: III группу — 21 (61,8%), II — 13 (38,2%); преобладали функциональные нарушения ФК III — 69,2% наблюдений. Диагноз АС устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (ACR, 1984), степень активности патологического процесса оценивали с учётом индекса активности заболевания Bath AS disease activity index (BASDAI) в соответствии с критериями EULAR. У всех пациентов, вошедших в исследование, были зарегистрированы основные диагностические признаки, соответствующие проявлениям тревожной депрессии (F41.2), а именно угнетённое настроение, потеря интересов и чувства удовольствия, тревога и беспокойство; также отмечалось наличие дополнительных симптомов (нарушение сна и аппетита, нарушение концентрации внимания, напряжение и суетливость, тремор, раздражительность, снижение либидо). Всем пациентам было предложено наблюдение и лечение у психиатра, поскольку для назначения психофармакологических препаратов, относящихся к группе антидепрессантов, необходим контроль лечения у данного специалиста. Однако большинство из обследуемых отказались от партнёрской модели помощи (совместное ведение больного лечащим врачом и психиатром). В связи с этим была разработана альтернативная схема с использованием мелатонина, одним из плейотропных эффектов кото-

рого является антидепрессивное действие, доказанное в клинических исследованиях [14; 15].

Критериями включения в исследование являлись информированное согласие пациента, верифицированный диагноз АС, длительность АС более трёх лет, отсутствие у пациентов диагностированных нарушений центральной нервной системы, которые могут приводить к возникновению РТДС.

Болевой синдром, длительность утренней скованности и показатель собственного здоровья пациента (СЗП) оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) самими пациентами; лабораторная активность оценивалась по динамике СРБ и СОЭ.

Для изучения психоэмоционального состояния была использована шкала самооценки тревоги Спилбергера в соответствии с которой уровень тревожности менее 30 баллов расценивали как низкий, 30–45 — умеренный, более 45 — высокий. Для выявления симптомов депрессии использовали шкалу депрессии Гамильтона (ШДГ), по данным которой при суммировании полученных баллов результат 16–18 у молодых и 18–20 у пожилых свидетельствует о наличии непсихотического депрессивного состояния. Для оценки уровня тревожности была использована шкала Тейлора TMAS (Taylor Manifest Anxiety Scale) с русскоязычной адаптацией Немчинова. Опросник состоит из 50 вопросов, на которые пациент должен ответить «да» или «нет». Результат оценивается в баллах, которые больной набирает, отвечая на соответствующие вопросы положительно либо отрицательно. Интерпретация результатов происходит по следующему принципу: 0–5 баллов свидетельствуют о низком уровне тревоги пациента, 5–15 баллов — о среднем с тенденцией к низкому уровню тревожности, 15–25 баллов — о среднем с тенденцией к высокому уровню тревожности, 20–40 баллов являются показателем высокого уровня тревожности, 40–50 баллов отображают очень высокий уровень тревожности.

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали по опроснику Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), отражающему 8 концепций (шкал) здоровья (физическую работоспособность (Physical Functioning — PF), влияние физического состояния на повседневную деятельность (Role-Physical Functioning — RP), интенсивность боли (Bodily pain — BP), общее состояние здоровья (General Health — GH), жизненную активность (Vitality — VT), социальное функционирование (Social Functioning — SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), психическое здоровье (Mental Health — MH)). В целом, анкетирование по SF-36 позволяет оценить два компонента здоровья — суммарный физический (PSH) и психологический (MSH). Результаты каждой из 8 шкал выражают в баллах от 0 до 100. При этом чем выше значение показателя, тем лучше состояние по избранной шкале [17].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). При нормальном распределении данные приводились в виде среднее \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), в остальных случаях — в виде Me (LQ-UQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Для сравнения ко-

личественных признаков в группах до и после лечения применяли тест Вилкоксона, между двумя независимыми группами — непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для анализа качественных данных использовали анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент начала исследования низкая активность установлена у 17 человек, умеренная — 32, высокая — 16. Индекс BASDAI в среднем составил 3,9 (3,3; 4,3); у 40% больных он был выше 4, у 4,6% — выше 7. Индекс BASFI составил 4,1 (3,6; 4,6); в 52,3% случаев он был выше 4, а у 3,6% — ниже 2. Среднее значение СОЭ составило $25,9 \pm 8,7$ мм/ч, причем у 17 (30,4%) пациентов этот показатель был в пределах нормы. Среднее значение уровня СРБ составило $19,7 \pm 20,3$ мг/л; у 35 (53,8%) оно было выше 10 мг/л, а у 7,7% — выше 50 мг/л.

При оценке выраженности болевого синдрома, утренней скованности у пациентов с АС получены следующие данные: боль в позвоночнике — $61,2 \pm 18,0$ мм, утренняя скованность — $61,6 \pm 17,6$ мм, СЗП — $60,9 \pm 17,2$ мм. Показатели выраженности РТДС у обследованных составили: уровень выраженности депрессии — по ШДГ 17 (14; 19) баллов, что в целом, с учётом возрастных параметров исследуемых, соответствует непсихотическому депрессивному состоянию; показатели тревожности по шкале Спилбергера — РТ 32 (29; 37) и ЛТ 40 (35; 44) баллов и шкале Тейлора 28 (19; 36) баллов в целом соответствуют умеренно высокому уровню тревожности в группе обследованных пациентов.

Показатели КЖ по опроснику SF-36 продемонстрировали в целом низкие показатели как суммарного физического компонента здоровья (PSH), который составил 28,6 (26,6; 32,7), так и общего психологического компонента здоровья (MSH), который составил у обследованных 39,2 (34,1; 42,9) баллов. Снижение PSH, в основном, объяснялось низким показателем (RP — 25 (0; 25) балла), отражающим влияние физического состояния пациента на его повседневную активность, а также влиянием интенсивности болевого синдрома (BP — 32 (22; 32) балла). Говоря о психологической составляющей следует отметить, что показатель социального функционирования SF сохранялся на достаточном уровне (50 (37,5; 62,5) баллов), однако низким было RE (33,3 (33,3; 66,6) баллов), обусловленное эмоциональным состоянием пациентов.

Учитывая цель исследования, все пациенты методом случайной выборки были рандомизированы на две группы: I группа — 32 больных, которые на протяжении периода наблюдения постоянно получали какой-либо НПВП из нижеперечисленных в суточной дозе, сопоставимой с 150 мг диклофенака (целекоксиб — 400 мг/сутки, нимесулид — 200 мг/сутки, эторикоксиб — 90 мг/сутки, кетопрофен — 200 мг/сутки, ацеклофенак — 200 мг/сутки) и мелатонин в дозе 3 мг в сутки на ночь, за 30–40 минут до сна, II группа — 33 пациента, пролеченных по той же схеме, но без приёма мелатонина. Как и следовало ожидать, исходные клинико-лабораторные характеристики пациентов обеих групп не имели между собой статистически значимых различий (во всех случаях $p > 0,05$).

Эффективность лечения оценивали по динамике всех исследуемых показателей (клинико-лабораторная активность, уровни тревожности, данные шкал депрессии и SF-36) через 8 недель наблюдения. В течение периода наблюдения не было зафиксировано нежелательных явлений (утренняя сонливость, чувство усталости, ночные кошмары, головные боли), потребовавших отмены мелатонина.

У всех обследованных пациентов на момент начала исследования регистрировались расстройства сна различного характера и степени выраженности. Так, уменьшение продолжительности сна наблюдалось у 68,7% пациентов I группы и 66,7% II группы, а увеличение времени засыпания зарегистрировано практически во всех случаях: в 90,6% наблюдений в I и 94% — во II группе. Чувство неудовлетворённости ночным сном вследствие частых ночных пробуждений выявлено у 62,5% пациентов I и 66,7% больных II группы; чувство усталости утром после пробуждения зарегистрировано у 78,1% и 72,7% обследованных соответственно. На фоне проведённой терапии пациенты I группы отмечали снижение частоты и выраженности расстройств сна: уменьшение продолжительности сна сохранялось лишь у 21,8% пациентов ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$); увеличенное время засыпания — у 40,6% ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,056$); чувство неудовлетворённости сном снизилось до 28,1% ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,08$), а утренняя усталость — до 31,3% ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,039$). Во II группе положительной динамики по исследуемым показателям зарегистрировано не было. Отмечалось лишь незначительное уменьшение чувства неудовлетворённости ночным сном ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,43$) и чувства утренней усталости после пробуждения ($\chi^2 = 1,0$; $p = 0,32$), которые оставались у 48,5% пациентов II группы.

По окончании периода наблюдения в группе пациентов, принимавших мелатонин, высоко достоверно ($p < 0,001$) снизились частота и уровень выраженности де-

прессивных расстройств по ШДГ, тревожности по ТМАС, а также показатели РТ и ЛТ. Во II группе зарегистрировано достоверное снижение ЛТ и тревожности по ТМАС. Сравнение результатов, полученных в группах после лечения, продемонстрировало достоверно более значимое ($p < 0,05$) снижение тревожности у пациентов I группы. Данные представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены результаты показателей болевого синдрома и лабораторной активности, полученные в обеих группах больных до и после проводимой терапии. Динамика данных показателей была положительной в обеих группах наблюдения. Следует отметить, что в I группе регресс показателей BASDAI, BASFI и выраженности скованности в позвоночнике был более значимым, чем у пациентов II группы. Однако при сравнении данных показателей в группах I и II после лечения достоверных различий выявлено не было. Проведённый после лечения сравнительный анализ относительно показателя СЗП, по которому была зарегистрирована сходная положительная динамика в группах, позволил установить достоверно значимую ($p = 0,025$) тенденцию к улучшению в I группе. Это подтверждает влияние мелатонина на эмоционально-личностную сферу пациентов. В отношении показателей СОЭ и СРБ положительная динамика была значима в обеих группах. При этом следует отметить более выраженную тенденцию к улучшению данных показателей после лечения у больных I группы ($p = 0,075$; $p = 0,15$ соответственно).

Проведённая в динамике оценка показателей КЖ (опросник SF-36) выявила у больных I группы значимое улучшение параметров физического компонента здоровья в большей мере за счёт показателей, отражающих влияние физического состояния и интенсивности боли на повседневную деятельность пациентов, о чём свидетельствует увеличение РР и ВР на 35,7% и 22,6% от исходных показателей. Жизненная активность, социальное

Таблица / Table 1

Динамика показателей тревоги и депрессии в группах
Dynamics of indicators of anxiety and depression in groups

Параметр / Parameter	I группа (n = 32) / I group		II группа (n = 33) / II group		Mann-Whitney U-test in groups after treatment
	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	
ШДГ, баллы HDS, points	17 (16;20)	14 (12;16,5)	15 (13;17)	14 (13;17)	$p=0,32$
	$p_1<0,001^*$		$p_2=0,066$		
ТМАС, points	28 (19,5;36,5)	19,5(15,5;25,5)	27 (19;36)	25 (18;33)	$p=0,014^*$
	$p_1<0,001^*$		$p_2<0,001^*$		
РТ, баллы RA, points	32,5 (29;36)	28,5 (27;32)	32 (28;38)	32 (28;39)	$p=0,002^*$
	$p_1<0,001^*$		$p_2=0,88$		
ЛТ, баллы PA, points	40 (34,5;44,5)	33 (30;36,5)	40 (36;41)	37 (35;43)	$p=0,0008^*$
	$p_1<0,001^*$		$p_2=0,016^*$		

Примечание: * — показатели, при сравнении которых получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$); p_1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения I группы; p_2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения II группы.

Note: * — statistical significance of the differences ($p \leq 0,05$); p_1 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the I group; p_2 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the II group.

Таблица / Table 2

Динамика показателей болевого синдрома и клинико-лабораторной активности в группах
 Dynamics of indicators of pain syndrome and clinical and laboratory activity in groups

Параметр / Parameter	I группа (n = 32) / I group		II группа (n = 33) / II group		Mann-Whitney U-test in groups after treatment
	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	
BASDAI, points	3,95 (3,4;4,5)	3,8 (3,3;4,17)	3,9 (3,3;4,25)	3,8 (3,2;4,15)	p=0,91
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,006*		
BASFI, points	4,18 (3,6;4,6)	3,9 (3,4;4,2)	4,1 (3,6;4,6)	3,9 (3,5;4,3)	p=0,75
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,002*		
Боль в позвоноч- нике, ВАШ Spine pain, VAS	64,5 (49;78)	54,5 (45;67)	58 (47;73)	50 (45;60)	p=0,2
	p ₁ =0,025*		p ₂ =0,001*		
Скованность, ВАШ Stiffness, VAS	64,5 (44;76,5)	49,5 (38;62,5)	65 (47;73)	55 (50;65)	p=0,086
	p ₁ =0,017*		p ₂ =0,04*		
СЗП, ВАШ Patient's own health, VAS	67,5 (42,5;78)	69 (60;77,5)	60 (50;72)	65 (55;72)	p=0,025*
	p ₁ =0,039*		p ₂ =0,039*		
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	26,5(18,5;30,5)	23 (19,5;25,5)	27 (21;31)	26 (20;28)	p=0,075
	p ₁ =0,018*		p ₂ =0,044*		
СРБ, мг/л CRP, mg/l	12 (7,8;24)	8,1 (6,4;11,2)	12 (8;15,6)	6,8 (5,3;12)	p=0,15
	p ₁ <0,001*		p ₂ <0,001*		

Примечание: * — знаком отмечены показатели, при сравнении которых получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$); p₁ — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения I группы; p₂ — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения II группы.

Note: * — statistical significance of the differences ($p \leq 0.05$); p₁ — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the I group; p₂ — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the II group.

и ролевое функционирование, обусловленные эмоциональным состоянием, также возросли на 44%, 23% и 49,6% соответственно, что обусловлено уменьшением выраженности депрессивных и психовегетативных расстройств на фоне лечения препаратом мелатонина. Эти результаты подтверждаются достоверным улучшением интегративных показателей физического и психологического компонентов здоровья пациентов I группы. Во II группе наблюдения достоверная положительная динамика установлена в отношении показателей интенсивности боли и суммарного показателя физического здоровья. Сравнение показателей в группах после проведенного лечения выявило достоверно более высокую жизненную активность и интегративный показатель психологического компонента здоровья у пациентов, пролеченных с применением мелатонина. Данные представлены в табл. 3.

Обсуждение

На сегодняшний день доказано, что иммуновоспалительные заболевания и РТДС имеют сходные патогенетические механизмы, в основе которых лежит реакция на стресс, связанная с активацией ГГНС, следствием чего является повышение уровня катехоламинов, кортизола, а также формирование серотонинергической и нора-

дренергической недостаточности [18]. Таким образом, стрессовое воздействие нарушает гомеостаз нейроэндокринной и иммунной систем, тем самым усиливая интенсивность болевых ощущений, активируя негативный компонент восприятия действительности и формируя дезадаптивное поведение пациентов. Кроме того, постоянное присутствие боли и недостаточная адаптация к заболеванию, характерные для больных АС с РТДС, дополнительно повышают уровень болевых ощущений, замыкая «порочный круг».

Основной целью терапии данной категории пациентов является достижение клинико-лабораторной ремиссии путём одновременного уменьшения воспалительной активности, выраженности болевого синдрома и улучшения физических и психологических параметров КЖ, позволяющих достигнуть психоэмоциональной стабильности.

Широкий спектр вышеперечисленных клинических эффектов мелатонина, отсутствие серьёзных побочных эффектов при его краткосрочном (до 3 месяцев постоянного приёма) применении позволили нам использовать его в схеме, комбинированной с НПВП терапии у больных АС с РТДС, проявляющимися клиническими признаками тревожной депрессии.

Полученные данные позволяют говорить о том, что назначаемая комбинированная терапия способствует не

Таблица / Table 3

Динамика показателей качества жизни в группах
Dynamics of indicators of quality of life in groups

Параметр / Parameter	I группа (n = 32) / I group		II группа (n = 33) / II group		Mann-Whit- ney U-test in groups after treatment
	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	Исходно / Baseline	После лечения / After treatment	
PF, points	25 (20;35)	35 (35;62,5)	35 (25;40)	35 (25;40)	p=0,09
	p ₁ =0,003*		p ₂ =0,32		
RP, points	25 (0;25)	25 (25;50)	25 (0;25)	25 (0;50)	p=0,36
	p ₁ =0,009*		p ₂ =0,26		
BP, points	22 (22;41)	41 (27;41)	32 (22;32)	32 (22;41)	p=0,11
	p ₁ =0,004*		p ₂ =0,023*		
GH, points	43,5 (30;55)	55 (35;57,5)	35 (30;55)	40 (35;75)	p=0,49
	p ₁ =0,11		p ₂ =0,076		
VT, points	32,5 (10;42,5)	42,5 (35;45)	35 (30;45)	35 (35;45)	p=0,012*
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,38		
SF, points	50 (25; 56,25)	50 (50;62,5)	50 (50;62,5)	50 (50;62,5)	p=0,59
	p ₁ =0,004*		p ₂ =0,45		
RE, points	33,3 (0;66,6)	66,6(33,3;66,6)	33,3(33,3;66,6)	66,6(33,3;66,6)	p=0,14
	p ₁ =0,013*		p ₂ =0,57		
MH, points	44 (30;56)	52 (40;58)	40 (40;56)	40 (40;56)	p=0,47
	p ₁ =0,022*		p ₂ =0,1		
PSH, points	28 (25,9;33,5)	34,1(30,2;38,5)	29,2(27,6;32,5)	31 (30,2;35)	p=0,18
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,008*		
MSH, points	38,4 (33,8;43)	43,3(41,5;44,8)	40,6(35,1;41,8)	40,8 (38,9;43,2)	p=0,03*
	p ₁ <0,001*		p ₂ =0,12		

Примечание: * — знаком отмечены показатели, при сравнении которых получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$); p_1 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения I группы; p_2 — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей до и после лечения II группы.

Note: * — statistical significance of the differences ($p \leq 0.05$); p_1 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the I group; p_2 — significance of differences when comparing indicators before and after treatment of the II group.

только улучшению психоэмоционального статуса пациентов, но и путём стабилизации показателей КЖ ведёт к ускорению регресса проявлений хронического болевого синдрома, интенсивности воспаления больных АС с РТДС.

Выводы

Включение в комплексную терапию АС у больных с РТДС мелатонина способствует не только улучшению показателей эмоциональной сферы (снижение частоты и

выраженности нарушений сна, тревожно-депрессивных расстройств), но и уменьшению выраженности болевых ощущений, снижению лабораторной активности и, как следствие, улучшению КЖ пациентов с данной патологией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2011. – V.6(6). – P. 617-623. DOI: 10.2217/IJR. 11. 6
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при рев-

REFERENCES

- Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2011;6(6):617-23. DOI: 10.2217/IJR. 11. 6
- Lisitsyna T.A., Veltischev D.Yu., Nasonov E.L. Stress factors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Scientific and*

- матических заболеваниях // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – Т. 51, № 2. – С. 98-103. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-634
3. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволенько Е.П. Хроническая боль и депрессия // *Лекарственный вестник*. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 3-10. eLIBRARY ID: 27316712
 4. Miller A.H., Raison Ch.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target // *Nature reviews. Immunology*. – 2016. – V.16. – P. 22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
 5. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – V.71. – P. 171-86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
 6. Schmidt F.M., Lichtblau N., Minkwitz J., Chittka T., Thormann J., et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity // *J. Psychiatr. Res.* – 2014. – V.55. – P. 29-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.021
 7. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуно-воспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств // *Клиническая медицина*. – 2014. – Т. 92, №1. – С. 12-20. eLIBRARY ID: 21179822
 8. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon T., et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and metaanalysis of the effect on depression and anxiety // *J. Psychosom Res.* – 2015. V.79 (3). – P. 175-184. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
 9. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – V.37 (3). – P. 307-316. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.015
 10. Филимонова О.Г., Симонова О.В. Особенности качества жизни и вегетативного статуса у больных псориатическим артритом при тревожно-депрессивных расстройствах // *Фарматека*. – 2016. – №7. – С. 59-62. eLIBRARY ID: 26010197
 11. Афанасьева Т.Ю., Гимадеева А.М., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И., Лапшина С.А. Оценка психологического состояния пациентов с анкилозирующим спондилитом и его влияния на качество лечения // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. – 2016. – №S. – С. 36-38. eLIBRARY ID: 29855318
 12. Peláez-Ballestas I., Boonen A., Vázquez-Mellado J., Reyes-Lagunes I., Hernández-Garduño A., et al. Coping Strategies for Health and Daily-Life Stressors in Patients With Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Gout // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V.94(10). – P. e600. DOI: 10.1097/MD.0000000000000600
 13. Mayo J.C., Sainz R.M., Tan D.X., Hardeland R., Leon J., et al. Anti-Inflammatory Actions of Melatonin and Its Metabolites, N1-Acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-Acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in Macrophages // *Journal of Neuroimmunology*. – 2005. – V.165(1-2). – P. 139-149. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.05.002
 14. Den Boer J.A., Bosker F.J., Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2006. – V.21(1). – P. 21-24. DOI: 10.1097/01.yic.0000195661.37267.86
 15. Loo H., Dalery J., Macher J.P., Payen A. Etude pilote comparant en aveugle l'effet thérapeutique de deux doses d'agomelatine - agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} - chez 30 patients [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT_{2C} antagonists, in the treatment of major depressive disorders]. *Encephale*. 2002;28(4):356-62. (In French). PMID: 12232545.
 16. practical rheumatology. 2013;51(2):98-103. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2013-634
 17. Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M., Chernovolenskoy E.P. Chronic pain and depression. *Medicinal Herald*. 2016;10(1):3-10. (In Russ.) eLIBRARY ID: 27316712
 18. Miller AH, Raison ChL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*. 2016;16:22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
 19. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
 20. Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55:29-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.021
 21. Lisitsyna T.A., Veltishev D.Yu., Krasnov V.N., Nasonov E.L. Clinical and pathogenetic relationships of immune-inflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Clinical Medicine*. 2014;92(1):12-20. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21179822
 22. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):175-84. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
 23. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems --2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):307-16. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.015
 24. Filimonova O.G., Simonova O.V. Features of the quality of life and vegetative status in patients with psoriatic arthritis with anxiety-depressive disorders. *Pharmateca*. 2016;7:59-62. (In Russ.) eLIBRARY ID: 26010197
 25. Afanasyeva T.Yu., Gimadeeva A.M., Afanasyeva M.A., Sukhorukova E.V., Abduganieva D.I., Lapshina S.A. Assessment of the psychological state of patients with ankylosing spondylitis and its impact on the quality of treatment. *Issues of organization and informatization of healthcare*. 2016;S:36-38. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29855318
 26. Peláez-Ballestas I, Boonen A, Vázquez-Mellado J, Reyes-Lagunes I, Hernández-Garduño A, et al. Coping strategies for health and daily-life stressors in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout: STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(10):e600. DOI: 10.1097/MD.0000000000000600
 27. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol*. 2005;165(1-2):139-49. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.05.002
 28. den Boer JA, Bosker FJ, Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21 Suppl 1:S21-4. DOI: 10.1097/01.yic.0000195661.37267.86
 29. Loo H, Daléry J, Macher JP, Payen A. Etude pilote comparant en aveugle l'effet thérapeutique de deux doses d'agomelatine - agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} - chez 30 patients [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT_{2C} receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. *Encephale*. 2002;28(4):356-62. (In French). PMID: 12232545.

- receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. // *Encephale*. – 2002. – V.28(4). – P. 356–362. (In French). PMID: 12232545.
16. Rudra D.S., Pal U., Maiti N.C., Reiter R.J., Swarnakar S. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site // *Journal of Pineal Research*. – 2013. – V.54(4). – P. 398–405. DOI: 10.1111/jpi.12034
17. Law L., Rehnman J.B., Deminger A., Klingberg E., Jacobsson E.T.H., Forsblad-d'Elia H. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex // *Arth. Res. Ther.* – 2018. – V.20(1). – P. 284. DOI: 10.1186/s13075-018-1784-8
18. Муслимова Е.В. Стратегии преодоления хронической боли при ревматоидном артрите // *Практическая медицина*. – 2014. – № 4(80). – С.72–74. eLIBRARY ID: 21845038
16. Rudra DS, Pal U, Maiti NC, Reiter RJ, Swarnakar S. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site. *J Pineal Res.* 2013;54(4):398-405. DOI: 10.1111/jpi.12034
17. Law L, Beckman Rehnman J, Deminger A, Klingberg E, Jacobsson LTH, Forsblad-d'Elia H. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):284. DOI: 10.1186/s13075-018-1784-8
18. Muslimova E.V. Strategies for overcoming chronic pain in rheumatoid arthritis. *Practical Medicine*. 2014;4(80):72-74. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21845038

Информация об авторе

Благинина Ирина Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины Факультета Последипломного Образования, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, ЛНР. ORCID: 0000-0002-9220-5841. E-mail: barry1803@yandex.ua.

Information about the author

Irina I. Blaginina, Cand. Sci. (Med.), associate professor; associate professor, Department of internal medicine, Faculty of Postgraduate Education, St. Luke Luhansk State Medical University, Luhansk, LPR. ORCID: 0000-0002-9220-5841. E-mail: barry1803@yandex.ua.

Получено / Received: 08.01.2021

Принято к печати / Accepted: 19.02.2021