

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РЕВМАТОЛОГИИ имени В.А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

ОВЧАРОВ
Павел Сергеевич

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

Специальность
14.01.22 — Ревматология
14.01.06 — Психиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Лисицына Татьяна Андреевна,
доктор медицинских наук
Вельтищев Дмитрий Юрьевич

Москва — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Частота, структура и значимость психических расстройств у пациентов с болезнью Бехчета.....	14
1.2. Факторы, ассоциирующиеся с психическими расстройствами у пациентов с болезнью Бехчета.....	17
1.3. Патогенез психических расстройств у пациентов с болезнью Бехчета.....	19
1.4. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Бехчета.....	24
1.5. Хроническая усталость при болезни Бехчета и ее связь с психическими расстройствами.....	25
1.6. Связь психических и неврологических расстройств при болезни Бехчета.....	26
1.7. Нейровизуализация в диагностике неврологических и психических расстройств при болезни Бехчета.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....	34
2.1.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с болезнью Бехчета на момент включения в исследование.....	34
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Клинико-инструментальные методы исследования.....	38
2.2.2. Комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование.....	41

2.2.3. Лабораторные методы обследования.....	46
2.2.4. Методы статистической обработки.....	46
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Частота и спектр психических расстройств при болезни Бехчета.....	49
3.2. Социально-демографические показатели и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета.....	59
3.3. Неврологические нарушения и их связь с расстройствами тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета.....	62
3.4. Когнитивные нарушения при болезни Бехчета.....	73
3.5. Усталость и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета.....	81
3.6. Нарушения сна и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета.....	89
3.7. Многофакторный анализ по прогнозированию расстройств тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета.....	96
3.8. Многофакторный анализ по прогнозированию большого депрессивного расстройства при болезни Бехчета.....	101
3.9. Многофакторный анализ по прогнозированию малого депрессивного расстройства при болезни Бехчета.....	105
3.10. Многофакторный анализ по прогнозированию тревожных расстройств при болезни Бехчета.....	110
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	126

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....128

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....129

ПРИЛОЖЕНИЯ.....143

Приложение 1. Международные критерии болезни Бехчета (ICBD).....143

Приложение 2. Индекс активности болезни Бехчета.....144

Приложение 3. Оценка степени тяжести болезни Бехчета по С. Zouboulis...147

Приложение 4. Скрининговая карта для выявления депрессии.....148

Приложение 5. Шкала благополучия (WHO-WBI-5).....150

Приложение 6. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).....151

Приложение 7. Шкала оценки депрессии по Монтгомери — Асберг (MADRS).....153

Приложение 8. Шкала оценки тревоги по Гамильтону.....159

Приложение 9. Шкала восприятия стресса (PSS-10).....164

Приложение 10. Шкала выраженности усталости (FSS).....165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ — адренкортикотропный гормон
- ББ — болезнь Бехчета
- БШ — болезнь Шегрена
- ВАШ — визуальная аналоговая шкала
- вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
- ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ГТР — генерализованное тревожное расстройство
- ДИ — доверительный интервал
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИЛ — интерлейкины
- КН — когнитивные нарушения
- КТ — компьютерная томография
- КТГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
- МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ООСЗ — общая оценка состояния здоровья
- ОР — относительный риск
- ПР — психические расстройства
- РА — ревматоидный артрит
- РДТ — ранняя детская травма
- РЗ — ревматическое заболевание
- РС — рассеянный склероз
- РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра
- СКВ — системная красная волчанка

- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- ССД — системная склеродермия
- ЦНС — центральная нервная система
- BDCAF — Behçet's Disease Current Activity Form (шкала активности ББ)
- DSM-5 — Diagnostic Statistical Manual, fifth edition (классификация психических болезней 5-го пересмотра)
- EQ-5D — EuroQol-5D (опросник качества жизни)
- EULAR — European League Against Rheumatism
- FLAIR — Fluid attenuation inversion recovery
- FSS — Fatigue Severity Scale (шкала выраженности усталости)
- HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
- HAQ — Health Assessment Questionnaire (анкета оценки здоровья)
- HLA — Human leucocyte antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)
- ICBD — International Criteria for Behçet's Disease (международные критерии ББ)
- MADRS — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (шкала депрессии Монтгомери-Асберга)
- ROC — Receiver operating characteristic
- PSS-10 — Perceived Stress Scale (шкала восприятия стресса)
- WBI-5 — Well-Being Index five (шкала благополучия)

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. ББ имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями [1, 22]. Основной причиной летальных исходов при ББ является поражение крупных сосудов, в том числе внутримозговых (41–43,9%), и поражение ЦНС (12–20%) [111].

Клинические проявления ББ, составляющие основу классификационных критериев болезни, в том числе неврологические, детально изучены, в то время как психические расстройства (ПР) часто остаются нераспознанными и нелечеными из-за тенденции фокусироваться на физических аспектах болезни и рассматривать проявления депрессии и тревоги как нормальную реакцию на хроническое заболевание. В 2014 г. были созданы международные рекомендации по классификации, диагностике и терапии неврологических проявлений ББ [78], однако ПР в них не были отражены. Вместе с тем ПР характерны для 26,5–88,3% пациентов с ББ. Установлено, что при наличии ПР качество жизни, приверженность лечению и трудоспособность больных ББ значительно ниже, чем при их отсутствии [12, 26, 118]. Диагностика депрессии затруднена, так как ее симптомы частично перекрываются симптомами, свойственными ревматическому заболеванию (РЗ) (усталость, потеря веса, аппетита). Ранее проведенные немногочисленные исследования выявили высокую частоту тревожных и депрессивных расстройств, а также когнитивных нарушений (КН), преимущественно в легкой форме, среди больных ББ [12, 42]. Согласно данным литературы расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) наиболее

типичны для ББ и встречаются у 20,6–86,7% больных [12, 118], преимущественно у женщин [53].

С конца XX в. также известно об этиопатогенетическом влиянии стрессовых факторов на развитие аутоиммунного воспаления и депрессии. В настоящее время имеются обоснованные данные о двусторонней взаимосвязи иммуновоспалительных РЗ и депрессии. С одной стороны, ПР являются следствием психотравмирующего действия инвалидизирующего соматического заболевания, с другой — ББ может выступать в роли утяжеляющего фактора в динамике депрессивного расстройства, предшествующего системному заболеванию. Учитывая общность некоторых звеньев патогенеза иммуновоспалительных РЗ и депрессии, связанных с влиянием стрессовых факторов, можно говорить о реципрокном взаимодействии патологических состояний, утяжеляющем прогноз. С точки зрения диатез-стрессовой модели можно рассматривать взаимоотношения психической и иммуновоспалительной патологии как системный ответ предрасположенного организма на хронические стрессовые факторы. Имеются данные, подтверждающие значимую роль хронического воспаления в патогенезе депрессии [106, 96] и ассоциацию выраженности РТДС с маркерами воспаления при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите, системной красной волчанке (СКВ) [109, 87, 103]. По данным работы R. Karlidag и соавторов [105], у большинства (70,6%) обследованных больных ББ установлен эмоционально-стрессовый фактор, предшествующий манифестации болезни, у 79,4% рецидив болезни связан со стрессовыми событиями. Имеются также данные, отражающие связь клинически значимой хронической усталости и нарушений сна с РТДС и активностью ББ [74, 39, 91, 83]. В то же время исследований, описывающих факторы, ассоциирующиеся с развитием и особенностями РТДС у больных ББ, не проводилось. Недостаточно сведений о связи органического поражения ЦНС в рамках ББ с ПР, влияния терапии ББ глюкокортикоидами (ГК) и цитотоксиками на ПР.

Золотым стандартом нейровизуализационной диагностики поражения ЦНС при ББ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако сведения о связи типичных для ББ МРТ-изменений с ПР крайне ограничены.

До сих пор не изучено влияние ПР на клиническое течение, прогноз и исходы ББ, хотя известно, что психическая патология усложняет и видоизменяет клиническую картину РЗ, приводит к более частым госпитализациям, приему большего количества препаратов и, следовательно, увеличивает риск возникновения побочных эффектов и расходы на лечение.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью определения частоты и полного структурного описания ПР в российской когорте больных ББ, поиска факторов риска ПР, что позволит оптимизировать терапию, снизить ее стоимость и улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Цель исследования

Определить особенности ПР при ББ для улучшения тактики ведения больных.

Задачи исследования

1. Уточнить частоту и спектр ПР у больных ББ.
2. Оценить ассоциацию ПР с активностью, тяжестью ББ, клинико-лабораторными проявлениями и генетическими маркерами заболевания.
3. Проанализировать связь неврологических и психических расстройств у больных ББ.
4. Определить факторы, связанные с клинически значимой усталостью и нарушениями сна у больных ББ.
5. Установить факторы, ассоциирующиеся с ПР при ББ.

Научная новизна исследования

Впервые в российской когорте больных ББ на основании комплексного клинико-психопатологического и клинико-психологического обследования в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) охарактеризованы частота и спектр ПР.

Впервые охарактеризованы факторы, ассоциирующиеся с ПР при ББ, среди которых наиболее значимы ранние детские психологические травмы, хронический стресс и высокая активность ББ.

Впервые установлен вклад стрессовых факторов и РТДС в развитие КН при ББ.

Практическая значимость работы

В результате исследования российской когорты пациентов получены объективные данные о высокой частоте ПР преимущественно тревожно-депрессивного спектра и КН у больных ББ, их связи со стрессовыми факторами, активностью и степенью тяжести основного заболевания, его отдельными клиническими проявлениями, клинически значимой усталостью, нарушениями сна и приверженностью к лечению.

По итогам проведенной работы рекомендовано внедрить в практику здравоохранения скрининговые, клинико-психопатологические и клинико-психологические методы обследования пациентов, с помощью которых возможно раннее выявление РТДС и выделение групп высокого риска их развития у больных ББ.

Разработаны прогностические формулы, которые позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью определить вероятность развития РТДС и КН у больных ББ.

Положения, выносимые на защиту

1. ПР, преимущественно хроническая депрессия и КН, характерны для большинства пациентов с ББ.

2. Тревожные и депрессивные расстройства ассоциируются с поражением ЖКТ и более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ). Тревожные расстройства чаще выявляются у пациентов женского пола с рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий и высокой степенью тяжести ББ.

3. КН у больных ББ связаны с органическим поражением головного мозга (мелкоочаговым паренхиматозным по данным МРТ), стрессовыми факторами, РТДС, высокой активностью заболевания (индекс BDCAF), возрастом пациентов, мужским полом, более высоким уровнем холестерина.

4. Хронические РТДС и КН способствуют развитию клинически значимой усталости, нарушений сна, низкой оценки состояния здоровья и недостаточной приверженности лечению больных ББ.

5. Сведения о детских психических травмах (родительской депривации) и хронических стрессовых факторах позволяют прогнозировать развитие РТДС у больных ББ.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

На основе анализа имеющихся литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, автором определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы. Диссертантом разработаны протоколы исследований, сформированы специальные электронные базы для хранения, накопления и использования данных на 116 больных ББ, выполнена статистическая обработка материала. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой автором лично проведен физикальный осмотр обследуемых лиц, анализ клинико-лабораторных данных, результатов скринингового, клинико-

психопатологического и клинико-психологического обследования. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Внедрение в практику

Основные результаты работы, проведенной в рамках программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» (тема № 354, регистрационный номер 01.2.014.54644, УДК 616.72-002.77+616.5-002.525.2)-06:616.89), внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Для выявления и коррекции ПР вместе с медицинскими психологами и психиатрами Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России проводится скрининг и психопатологическая диагностика больных ББ. С целью ранней диагностики ПР осуществляется динамическое наблюдение за больными ББ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ: 4 оригинальные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 1 литературный обзор и 6 тезисов, 4 из которых в зарубежной печати.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на Научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов — науке» (Москва, 2016 г.), VII Съезде ревматологов России (Москва, 2017 г.), 17-й Международной конференции по болезни Бехчета (Матера, Италия, 2016 г.), ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Мадрид, 2017 г., Амстердам, 2018 г.), XVII Всемирном конгрессе психиатров WPA (Берлин, Германия, 2017 г.); 26-м Европейском конгрессе психиатров ЕРА (Ницца, Франция, 2018 г.)

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 18 сентября 2018 г. (протокол № 21 от 18 сентября 2018 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования и обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 25 отечественных и 102 зарубежных источника, и 10 приложений. Диссертация проиллюстрирована 39 таблицами, 19 рисунками и 3 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Частота, структура и значимость психических расстройств у пациентов с болезнью Бехчета

Международный консенсус в Chapel Hill в 2012 г. определил, что ББ занимает особое место среди системных васкулитов, учитывая поражение сосудов любого типа и калибра [75].

Первым описал ББ турецкий дерматолог Hulusi Behçet 80 лет назад, с тех пор исследователи в различных странах мира пытались систематизировать различные клинические проявления ББ. Результатом стали несколько вариантов классификационных диагностических критериев болезни. Используемые в последние годы критерии ББ ISGBD 1990 г. [46] включали только основные клинические проявления ББ, такие как рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, поражение глаз, кожи и положительный тест патергии.

Остальные проявления болезни, в том числе неврологические и психические, традиционно относившиеся к малым критериям, но существенно влияющие на прогноз и качество жизни пациентов, в данной классификации отсутствовали. Ревматологи и другие специалисты во многих странах, в том числе и в России, в течение этого времени описывали и пытались классифицировать разнообразные расстройства при ББ, в том числе связанные с поражением ЦНС [78, 2].

В 2012 г. по результатам 20-летнего многоцентрового исследования в Японии были предложены предварительные диагностические критерии для классификации неврологических и психических проявлений ББ [68]. Ее основу составило выделение острого или хронического прогрессирующего поражения ЦНС. Преимущество данной классификации заключалось в том, что в ней учитывались не только неврологические, но и психические проявления

(когнитивные и поведенческие нарушения). Однако данная классификация не нашла широкого применения.

В 2014 г. международным консенсусом были разработаны рекомендации по диагностике и лечению неврологических расстройств при ББ, основанные на мнении 52 экспертов из 22 стран мира. Они отличаются комплексным подходом к оценке неврологических проявлений ББ и содержат их уточненную классификацию с учетом международных критериев диагностики ББ и рекомендации по диагностике и лечению неврологических расстройств при ББ, согласующиеся с рекомендациями EULAR 2008 г. [78, 67]. ПР, встречающиеся при ББ и имеющие не меньшее значение, не нашли отражения в данных рекомендациях. Новые Международные критерии ББ ICBD [22], предложенные в 2014 г., также учли значимые для прогноза неврологические нарушения (см. приложение 1). Неврологические проявления ББ учитываются при определении активности заболевания по шкале BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form, см. приложение 2) и его тяжести по Ch. Zouboulis (см. приложение 3), однако ПР по-прежнему остаются без внимания.

Между тем в последние годы установлено, что депрессия является значимым независимым фактором риска повышенной смертности при РЗ, в частности, при РА (в 2,5–3,5 раза) [31]. При депрессии отмечены значительно более низкие (в три раза) показатели приверженности лечению больных хроническими соматическими заболеваниями [49], что можно объяснить влиянием нескольких факторов: депрессивными переживаниями с отсутствием надежды на выздоровление, КН и суицидальным поведением. Одним из распространенных вариантов такого поведения является отказ больных от лечения соматического заболевания.

Как и при других РЗ, при ББ можно отметить тесную взаимосвязь между депрессией и РЗ, обусловленную влиянием общих патогенетических, прежде всего стрессовых, факторов [64]. ПР может предшествовать ББ, начинаться одновременно или уже на фоне ББ. Не менее значима в развитии ряда ПР роль

органических факторов поражения ЦНС, провоцирующих формирование психоорганического синдрома и КН.

Существует мнение, что по частоте и спектру ПР при ББ наиболее близки к таковым при СКВ [12, 26, 13]. Наиболее часто (44,4–88,3%) у больных ББ наблюдают депрессивные, тревожные расстройства и КН, преимущественно в легкой форме [12, 49]. РТДС выявляют у 20,6–86,7% больных с ББ [26, 12]. Среди РТДС преобладают хронические варианты депрессии — дистимия (33,3%) и рекуррентное депрессивное расстройство (28,3%) [12]. Преобладание депрессивных расстройств характерно также для больных РА и системной склеродермией (ССД), причем в большей степени, чем для пациентов с ББ. Так, по данным, приведенным в метаанализе F. Matcham и соавторов [94], частота депрессивных расстройств при РА по критериям МКБ-10 достигала 66,3%, а по классификации ПР, разработанной Американской психиатрической ассоциацией (DSM-5) — 43,4%. Что касается больных ССД, то по результатам, полученным Т. Vaubet и соавторами, 56% больных переносили большой депрессивный эпизод, а у 14% выявлялась текущая дистимия [33]. Немного реже, чем при РА, но сопоставимо с ББ, депрессивные расстройства встречаются при болезни Шегрена (БШ). По данным, представленным турецкими исследователями, клинически значимая депрессия выявлялась у 40,6% больных БШ [85].

Тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), расстройство адаптации с тревожно-депрессивными симптомами) встречаются у 13–23,5% пациентов с ББ, что примерно соответствует их частоте при РА и БШ и значительно превышает таковую при ССД [12, 26]. По данным А. Watad и соавторов, тревожные расстройства при РА выявлены у 7,1% пациентов [121], а при БШ — у 25% больных [85].

Крайне редко у пациентов с ББ встречаются острый психоз (2,9%) и мании (5,9%), причем не исключено, что на их возникновение влияет терапия высокими дозами ГК [49, 64]. Имеются данные о развитии обсессивно-компульсивного расстройства и панических приступов (панического расстройства) на фоне приема

азатиоприна [71]. Практически не встречаются при ББ биполярное аффективное расстройство и шизофрения — описаны лишь единичные случаи, в отличие от РА, ССД и БШ [101, 24]. Столь большая разница в частоте ПР при ББ связана, по всей вероятности, с культуральными особенностями выборок пациентов и различием инструментов психометрической оценки, используемой авторами.

1.2. Факторы, ассоциирующиеся с психическими расстройствами у пациентов с болезнью Бехчета

Большинство авторов любые ПР связывают с ББ, хотя существует и другая точка зрения, согласно которой на возникновение ПР влияют факторы, не связанные с основным заболеванием [109, 100, 114, 54, 58, 41]. К основным факторам, влияющим на развитие ПР при ББ, относят стрессовые [40], среди них особое значение имеют стрессы, пережитые в детском и подростковом возрасте [12]. В единичных работах показано, что у 80% больных ББ развитию РТДС, как и самой ББ, предшествовали острые или хронические стрессовые факторы, 58,3% пациентов с ББ пережили ранние детские травмы (РДТ) — психотравмирующие события в детском и подростковом возрасте, что также увеличивает риск возникновения как РТДС, так и РЗ [12, 16]. Наиболее распространенными РДТ являются жестокое обращение, насилие (физическое, сексуальное или эмоциональное) и неадекватный уход или забота. Под неадекватным уходом понимают переносимые ребенком лишения, нехватку ресурсов для адекватного развития: питания, медицинского сопровождения, полноценного контакта с родителями. Недостаточность близкого эмоционального контакта с родителями в традициях российской психологической школы принято называть родительской депривацией. Другие формы РДТ включают потерю родителя, неадекватную заботу вследствие физического или психического заболевания лица, осуществляющего уход, стресс у матери в течение беременности. Травмирующие

ситуации негативно сказываются на развитии ребенка. Нарушается социальное взаимодействие, контроль и управление эмоциями, увеличивается риск девиантного, антисоциального поведения и злоупотребления психоактивными веществами, развития депрессивных и тревожных расстройств, КН [12].

Несмотря на влияние факторов, не связанных с основным заболеванием, на возникновение ПР у больных ББ, большинство авторов полагают, что ПР развиваются уже на фоне ББ, а при продолжительности ББ более трех лет, риск развития ПР возрастает в 12 раз [12, 40].

Связь РТДС с высокой активностью ББ отмечена в ряде исследований, в частности в обзоре, опубликованном корейскими авторами в 2017 г. [91], а также в исследовании I. Коса и соавторов [83], по данным которого выявлена положительная корреляция между наличием депрессии (оцениваемой по опроснику Бека) и высокой активностью ББ по шкале BDCAF ($r=0,559$, $p<0,001$). Замечено, что выраженность депрессии и тревоги при РТДС у пациентов с ББ выше при наличии артрита [118]. Практически ничего не известно о связи степени тяжести ББ с наличием и выраженностью РТДС.

Нарушения сна встречаются примерно у 30% пациентов с ББ. Чаще они ассоциируются с РТДС [115]. В исследовании корейских авторов нарушения сна выявлялись у 42% пациентов с ББ и ассоциировались с высокой активностью болезни, депрессией и низким качеством жизни [91]. Примерно 32,5% пациентов с ББ страдают синдромом обструктивного апноэ во сне [115]. Для трети пациентов с ББ характерен синдром беспокойных ног, представляющий собой сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое, чаще в вечернее и ночное время, вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна. Патогенетические механизмы данной патологии до конца не выяснены. В 2011 г. группой авторов из Турции было показано, что синдром беспокойных ног встречается у пациентов с ББ чаще, чем в популяции (29,4% и

4,8% соответственно). В исследовании было замечено, что тяжесть синдрома беспокойных ног положительно коррелирует с продолжительностью ББ [55].

Сексуальные нарушения у больных ББ расцениваются некоторыми исследователями как результат депрессогенного эффекта хронического воспаления. Нарушение сексуальной функции обнаружено у 47,9% обследованных женщин с ББ (в контрольной группе — 17,5%). В сравнении с контрольной группой средний балл по опроснику самооценки депрессии Бека у пациенток с ББ был значительно выше и именно с этим показателем коррелировала величина сексуального функционального индекса. Взаимосвязи между язвенным поражением гениталий и сексуальным функциональным индексом у больных не обнаружено [84]. При проведении подобных исследований среди мужчин также не установлено связи между сниженной эректильной функцией и язвенным поражением слизистых рта и гениталий, поражением кожи, глазной патологией, особенностями терапии и остротой заболевания, но выявлена корреляция с выраженностью тревоги и депрессии [70, 124].

Таким образом, несмотря на большой интерес к изучению ПР при ББ, остается много нерешенных вопросов, в частности, являются ли ПР при ББ проявлением органического поражения ЦНС в рамках основного заболевания либо это самостоятельные коморбидные расстройства, имеющие общие с ББ провоцирующие факторы, в частности стресс, и патогенетические звенья, в том числе дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и нарушения иммунного ответа.

1.3. Патогенез психических расстройств у пациентов с болезнью Бехчета

В современном представлении патогенеза ряда хронических заболеваний, в том числе иммуновоспалительных и депрессии, важная провоцирующая роль стрессовых факторов не подлежит сомнению. Еще в 1980-х гг. G.L. Engel

предложил биопсихосоциальный подход к описанию патогенеза ряда хронических заболеваний [57]. Этот подход применим и к ББ, о чем говорится, в частности, в работе турецких исследователей U. Türsen и соавторов [117].

Согласно биопсихосоциальной модели (рисунок 1), развитие ББ, и депрессии провоцируют хронические стрессовые факторы, которые при определенных социальных условиях и на фоне имеющейся генетической предрасположенности к ББ способствуют нарушению функции ГГНС, что является причиной нарушения стрессового и иммунного ответов и приводит к развитию аутоиммунного воспаления, которое характерно, как для ББ, так и для депрессии.



Рисунок 1. Биопсихосоциальная модель развития депрессии при ББ

Приведенная выше схема демонстрирует, что развитие и обострения ББ связаны с дисрегуляцией взаимосвязей между нейроэндокринными (ГГНС) и иммунными механизмами, в том числе гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. В нормальных условиях ГГНС активируется в ответ на острый стресс, в том числе на острое воспаление, которое сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, интерферонов- α и γ). Острый стресс способствует сначала центральной

стимуляции синтеза гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ) — гипофизарного адренкортикотропного гормона (АКТГ), а затем — кортизола корой надпочечников. Эндогенный ГК кортизол по механизму обратной связи блокирует дальнейший синтез АКТГ и КТГ и в физиологической концентрации оказывает иммуномодулирующий эффект — ингибирует образование провоспалительных и стимулирует образование противовоспалительных цитокинов, тем самым предотвращая дальнейшую иммунную стимуляцию ГГНС и снижая воспаление, выполняя таким образом адаптивную функцию [35]. Хронический стресс сопровождается хронической активацией ГГНС, следствием которой является нарушение механизма обратной связи между гормонами, вырабатываемыми надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой, и приводит как к повышению, так и угнетению функции ГГНС, что проявляется повышенной или пониженной выработкой эндогенных ГК или резистентностью к их воздействию. Вышеописанные нарушения не способствуют адаптации и ассоциируются с развитием хронической боли, тревожных и депрессивных симптомов [35].

Практически все иммуновоспалительные РЗ, в частности ББ, сопровождаются постоянной высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, которые в данной модели являются эндогенными стрессорами. По мнению ряда зарубежных авторов, данную патологию можно приравнять к хроническому стрессу. Например, для активного РА, не подвергавшегося терапии, характерно угнетение функции ГГНС, что проявляется в утрате циркадного ритма синтеза кортизола, чаще всего — в снижении его концентрации. Именно нехватка кортизола лежит в основе нарушения механизма обратной связи и недостаточной супрессии гипоталамо-гипофизарной системы, в связи с чем и наблюдается повышение КТГ и АКТГ у больных РА [47].

Депрессия как самостоятельное заболевание также характеризуется нарушением функции ГГНС. Для 50–70% больных с депрессией свойственна ее гиперфункция и, как следствие, гиперпродукция КТГ, АКТГ и кортизола. Следует

отметить, что существует субпопуляция пациентов, для которой характерна пониженная функция ГГНС и гипокортизолемиа [35]. Несмотря на избыток кортизола в крови, биодоступность данного эндогенного ГК у больных депрессией очень низка. Многие авторы связывают этот факт со снижением экспрессии ГК-рецепторов. Недавно появились работы, в которых показан прямой модулирующий эффект антидепрессантов на ГК и их рецепторы, а также способность антидепрессантов приводить к стабилизации функции ГГНС [77]. Таким образом, при некоторых различиях для депрессии и РЗ характерны общие, связанные с дистрессом, патогенетические черты, которые проявляются в нарушении функции ГГНС, повышении продукции КТГ и АКТГ и связанной с этим изменением болевой чувствительности, а также иммунологических нарушениях, в том числе высоком уровне провоспалительных цитокинов.

Провоспалительные цитокины являются главным звеном в развитии депрессии и боли. Доказано, что при воздействии на мозг цитокины вызывают симптомы так называемого болезненного поведения: беспокойство, снижение активности, сонливость, нежелание общаться с окружающими, снижение концентрации внимания, интереса к текущим событиям и ангедонию (снижение или утрата способности получать удовольствие, сопровождающееся потерей активности в его достижении). Вышеописанные симптомы, согласно МКБ-10 и DSM-5 [48], полностью соответствуют депрессивному синдрому. Они характерны для всех заболеваний, при которых наблюдается повышенный синтез провоспалительных цитокинов, таких как инфекционный процесс или хронические РЗ, в частности ББ. Развитие депрессивных симптомов в ответ на терапию цитокинами настолько характерно, что имеются работы, в которых выделяют особый цитокин-ассоциированный депрессивный синдром [120]. Показано, что при депрессии отмечается увеличение содержания гаптоглобина, простагландина E₂, ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α , неоптерина, СРБ, сывороточного амилоида А, гомоцистеина и фибриногена, снижение отношения CD4/CD8 лимфоцитов [120]. Теоретически обоснована цитокиновая (макрофагальная)

гипотеза развития депрессии, предложенная R.S. Smith в 1991 г., в свете которой чрезмерная секреция ИЛ-1 и других молекул, вырабатываемых макрофагами, способствует развитию депрессии.

Центральным биохимическим механизмом, лежащим в основе депрессии, является нарушение нейротрансмиссии в связи с уменьшением концентрации основных нейромедиаторов моноаминов — норадреналина, дофамина и серотонина в синаптической щели или в связи со снижением чувствительности рецепторов к их воздействию. Таким образом, любое патологическое состояние или условия, способствующие нарушению структуры и функции рецепторов захвата моноаминов или уменьшению концентрации моноаминов в нейрональных синапсах, могут провоцировать депрессию [34]. При непосредственном воздействии ряда провоспалительных цитокинов происходит снижение выработки аминокислоты триптофана — предшественника серотонина. Цитокины индуцируют активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, что способствует распаду триптофана до кинуренина и квинолиновой кислоты и, соответственно, снижению концентрации триптофана, а вместе с ним — серотонина [97]. Важно, что снижение концентрации триптофана наблюдается лишь при хроническом стрессе или состояниях, которые характеризуются стабильно высокой концентрацией цитокинов. При остром стрессе и/или кратковременном повышении уровня цитокинов содержание триптофана/серотонина в тканях мозга возрастает, с чем и связан антидепрессивный, мобилизирующий эффект [97].

Таким образом, в условиях острого воспаления, вызывая боль и угнетение, цитокины выполняют адаптивную роль, заставляя организм функционировать в режиме ограничения физической и эмоциональной активности. Однако хроническое воспаление, сопровождающееся болью и депрессией, при отсутствии своевременной и адекватной терапии могут быть причиной таких необратимых последствий, как ранняя инвалидизация и неблагоприятный исход [11].

Важную роль стрессовых факторов в патогенезе ББ и депрессии доказывает исследование R. Karlidag и соавторов, в котором показано, что более чем у 70%

пациентов с ББ стрессовые факторы предшествуют дебюту и обострению болезни, а также выявлена ассоциация стрессовых факторов с тревожно-депрессивными расстройствами при ББ [79].

Принимая во внимание, что ББ относится к системным васкулитам, одной из причин ПР принято считать органическое поражение сосудов головного мозга. В этой связи ББ часто сравнивают с СКВ, при которой ПР также связывают с органическим поражением ЦНС. Т. Abdelraheem и соавторы сравнивали пациентов с СКВ и ББ с низкой степенью активности заболевания [26]. Обнаружено, что при малой частоте неврологических расстройств психические нарушения при СКВ и ББ встречались гораздо чаще и сопровождалась МРТ-изменениями.

1.4. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Бехчета

Особой психопатологической проблемой при ББ являются КН, которые встречаются в 40–87% случаев [105, 54, 28], и представляют собой комплекс нейропсихических изменений, включающий снижение памяти, внимания, умственной работоспособности и других когнитивных функций. КН оказывают негативное воздействие на качество жизни как самого пациента, так и его ближайшего окружения, и поэтому нуждаются в коррекции. Все это обуславливает важность диагностики и правильного анализа причин, характера и выраженности КН у каждого конкретного пациента [8].

Нередко КН при ББ выявляются без какой-либо сопутствующей неврологической симптоматики и объективного поражения ЦНС по данным МРТ. Так, в обзоре D.P. Kidd, опубликованном в 2017 г., приводится исследование, в котором 46% пациентов с ББ при наличии КН не имели какой-либо другой неврологической симптоматики и патологических изменений по данным МРТ. При этом КН у них коррелировали с высокой активностью основного заболевания.

Кроме того, в данном обзоре приведены исследования, в которых КН у больных ББ ассоциируются с наличием тревоги, депрессии и хронической усталости [81].

Причины КН при ББ до конца не ясны. Принято связывать КН прежде всего с поражением головного мозга в рамках основного заболевания, а также с сопутствующими тревожными и депрессивными ПР. Показано, что легкие КН при ББ в большей степени ассоциируются с низким образовательным уровнем пациентов, злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами, занятием травмоопасными видами спорта (борьба, бокс), в то время как умеренные КН сопровождаются более высокой активностью ББ, часто сочетаются с паренхиматозным поражением ЦНС и депрессией [13, 54, 41]. Как правило, редукция легких и умеренных КН отмечается на фоне адекватной терапии ББ и психофармакотерапии депрессии. К основным факторам, влияющим на развитие КН при ББ, в настоящее время относят стрессовые [105].

Для определения подходов к терапии КН при ББ важно выяснить причины их развития, в частности то, связаны ли они с паренхиматозным поражением ЦНС либо в большей степени обусловлены РТДС. Большинство исследователей предлагают комплексный терапевтический подход — активную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию ББ и психофармакотерапию, включающую антидепрессанты, нейролептики и Акатинол мемантин для коррекции выраженных КН [86].

1.5. Хроническая усталость при болезни Бехчета и ее связь с психическими расстройствами

Термином «усталость» обозначают стойкое ощущение потери сил, утрату энергии, утомление [12]. Усталость может быть стабильной и усиливаться после небольших физических или психических нагрузок, при этом она не проходит после отдыха или ночного сна. По длительности усталость условно можно подразделить

на кратковременную (до 1 мес), продолжительную (более 1 мес) и хроническую (более 6 мес). Усталость сопровождает многие хронические заболевания: ревматические, инфекционные, неврологические, психические, онкологические. У пациентов с ББ усталость является довольно частым симптомом.

В литературе имеются данные о связи хронической усталости с РТДС у пациентов с ББ. В турецком исследовании, опубликованном в 2016 г., при обследовании 123 пациентов с ББ и контрольной группы из 71 человека хроническая усталость определялась при помощи стандартных опросников Multidimensional Assessment of Fatigue и The short form 36. Она отмечалась у пациентов с высокой активностью заболевания и положительно коррелировала с высокой выраженностью тревоги и депрессии по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [74]. Также в данном исследовании по результатам заполнения опросника функционального состояния и качества жизни HAQ у пациентов с хронической усталостью отмечено снижение субъективной оценки качества жизни по сравнению с контрольной группой.

Связь хронической усталости с активностью ББ была продемонстрирована и в работе D. Vuuyktas и соавторов [39] При этом отмечалось, что хроническая усталость не коррелирует с такими органическими поражениями, как глазная и сосудистая патология, суставной синдром, кожно-слизистые проявления. Эти данные наглядно демонстрируют, что хроническая усталость при ББ связана в первую очередь не с соматическими расстройствами, а с ПР.

1.6. Связь психических и неврологических расстройств при болезни Бехчета

Частота неврологических расстройств при ББ по данным литературы колеблется от 2,2 до 59% [13, 28]. Как правило, выявляются они через 3–6 лет от начала ББ [27], однако известны случаи, когда ББ дебютирует с таких симптомов, как кома, менингит, острая спутанность сознания, афазия, тетрапарез, острая

нейро-сенсорная тугоухость, что значительно осложняет диагностику заболевания [92, 59, 82, 50]. В то же время при ББ известны случаи бессимптомного поражения ЦНС, выявляющиеся с помощью психометрических и инструментальных исследований. Н. Zayed и соавторы [126] при обследовании 25 пациентов с ББ, не имевших клинически выраженных неврологических и психических симптомов, обнаружили изменения по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Single-photon emission computed tomography) у 64%, а при МРТ — только у 25% пациентов. Результаты психометрического тестирования данных пациентов показали, что 96% имели признаки депрессивного и 92% — тревожного расстройства. По данным португальских исследователей, субклинические неврологические и психические нарушения выявлены у 27–75% обследованных пациентов с ББ [41]. Значение бессимптомного поражения ЦНС при ББ не выяснено, однако в работе N. Yesilot и соавторов [123] показано, что примерно у 20% пациентов с ББ без неврологической симптоматики, но с изменениями на МРТ и некоторых нейрофизиологических тестов в среднем через 13 лет развился нейро-Бехчет.

Для обобщенного описания неврологических симптомов при ББ в литературе традиционно используется термин нейро-Бехчет. Специфично для нейро-Бехчета паренхиматозное поражение ствола мозга, характеризующееся множественными очагами некроза в белом и сером веществе головного мозга, чаще всего в стволе, базальных ганглиях и внутренней капсуле, с исходом в атрофию участков мозга и развитием таких клинических симптомов, как офтальмопарез, невралгия черепно-мозговых нервов, дисфункция мозжечка и пирамидная недостаточность. Часто встречается мультифокальное или диффузное паренхиматозное поражение ствола, полушарий головного мозга и спинного мозга, проявляющееся во множественных неврологических симптомах: головной боли, гемипарезе, судорогах, дисфазии, нарушении работы сфинктеров. По данным некоторых авторов, паренхиматозное поражение ЦНС составляет 81% всех случаев нейро-Бехчета [28].

Непаренхиматозное поражение ЦНС включает тромбоз венозных синусов головного мозга (ТВСГМ), синдром внутричерепной гипертензии (псевдоопухольный мозговой синдром (pseudotumour cerebri)), аневризмы артерий мозга, аневризмы или расслоение экстракраниальных артерий и острый менингеальный синдром. Данная классификация неврологических расстройств при ББ была принята Международной группой по изучению ББ в 2014 г. [78].

Классификация неврологических расстройств (по локализации поражения):

I. Поражение центральной нервной системы:

1. Паренхиматозное:

- мультифокальное или диффузное;
- поражение ствола мозга;
- поражение спинного мозга;
- поражение мозжечка;
- асимптоматическое (немое) поражение;
- невропатия зрительного нерва.

2. Непаренхиматозное:

- тромбоз венозных синусов головного мозга: внутричерепная гипертензия;
- аневризмы артерий мозга;
- аневризмы или расслоение экстракраниальных артерий;
- острый менингеальный синдром.

II. Поражение периферической нервной системы:

1. Периферическая невропатия или множественные мононевриты.
2. Миопатия или миозит.

III. Смешанное паренхиматозное и непаренхиматозное поражение.

Изолированное поражение спинного мозга встречается при нейро-Бехчете редко. Неврологическая симптоматика при ББ не всегда связана с самим заболеванием, а может быть обусловлена другими коморбидными расстройствами или заболеваниями, такими как хроническая мигрень, острое нарушение мозгового

кровообращения, или быть связана с нежелательными эффектами терапии ББ, вторичной инфекцией и новообразованиями [59].

Наиболее частым (42,4–63%) неврологическим симптомом при ББ является головная боль [41, 28]. В большинстве случаев она не связана с ББ и может быть проявлением хронической мигрени или классифицируется как головная боль напряжения. Только в 10% головная боль при ББ ассоциируется с основным заболеванием и обусловлена чаще всего тромбозом венозных синусов головного мозга. В этих случаях головная боль, как правило, сочетается с другими неврологическими симптомами [59]. G. Akmar-Demir и соавторы показали, что 33,3% пациентов с ББ (7,41% с нейро-Бехчетом и 25,9% без неврологических проявлений), которые жаловались на головную боль, за 7 лет наблюдения отметили появление каких-либо других неврологических симптомов [29]. Авторы делают вывод, что головная боль при ББ является важным фактором риска последующего развития типичных для ББ более серьезных неврологических нарушений.

Когда неврологические нарушения присутствуют в дебюте заболевания, следует проводить дифференциальную диагностику нейро-Бехчета с рассеянным склерозом (РС) и другими системными воспалительными заболеваниями, такими как СКВ, БШ, саркоидоз и первичная лимфома ЦНС. При проведении дифференциального диагноза с РС нужно помнить, что нарушения чувствительности, неврит зрительного нерва, межъядерная офтальмоплегия, атаксия и мозжечковая дизартрия более характерны для РС, в то время как головная боль, двигательные нарушения, псевдобульбарные расстройства и когнитивно-поведенческие нарушения чаще встречаются при нейро-Бехчете. Кроме того, в спинномозговой жидкости большинства больных с РС встречается олигоклональная секреция, что нехарактерно для нейро-Бехчета. Нейтрофилы преобладают в спинномозговой жидкости пациентов с нейро-Бехчетом, а для больных с РС характерно преобладание лимфоцитов. При проведении дифференциального диагноза с СКВ важно знать, что все 19 нейропсихических проявлений, характерных для СКВ, могут встречаться и при ББ, что сближает

нейролюпус и нейро-Бехчет. Однако для СКВ более характерны так называемые диффузные нейропсихические синдромы — головная боль, ПР (тревожно-депрессивные, психотические), а для ББ — очаговые (невропатия черепно-мозговых нервов, симптомы поражения ствола мозга, базальных ганглиев) [27]. В случае сочетания увеита с диэнцефальным синдромом необходимо дифференцировать нейро-Бехчет с первичной лимфомой ЦНС. Острое паренхиматозное поражение ЦНС при ББ может симулировать острое нарушение мозгового кровообращения.

В литературе имеются данные о связи ПР и неврологических расстройств при ББ, которая иногда обозначается термином «нейро-психо-Бехчет», однако чаще всего в качестве ПР выступают различные КН [113]. Так, в 1999 г. опубликована работа, в которой у 12 пациентов с нейро-Бехчетом, подтвержденным по данным МРТ, в ходе нейропсихологического обследования были выявлены КН различной степени тяжести [104]. Также имеются работы, где описаны отдельные случаи развития биполярного аффективного расстройства и острого психоза у больных нейро-Бехчетом [100, 107], однако данных о наличии четкой связи между ПР и нейро-Бехчетом в литературе не встречается.

1.7. Нейровизуализация в диагностике неврологических и психических расстройств при болезни Бехчета

Нейровизуализация имеет важное значение в диагностике нейро-Бехчета. Золотым стандартом нейровизуализационной диагностики заболевания является МРТ. Изменения, которые выявляются на МРТ при нейро-Бехчете, хорошо описаны в литературе.

Для острой и подострой фазы паренхиматозного поражения ЦНС характерны очаговые МРТ-изменения, имеющие гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях. Описано усиление очагов при внутривенном

введении гадалиниевых контрастных средств. На T2-взвешенных изображениях, а также на изображениях FLAIR эти очаги имеют гиперинтенсивный сигнал. Кроме того, описано снижение коэффициента диффузии в очагах поражения на диффузионных изображениях [123].

В хроническую фазу паренхиматозного поражения очаговые МРТ-изменения частично регрессируют вплоть до полного разрешения, а также не накапливают контрастное вещество. На месте очагов могут формироваться участки атрофии (глиоз), что особенно характерно для ствола мозга. Для хронической фазы обычны неспецифические очаговые изменения в белом веществе головного мозга, что иногда вызывает трудности при проведении дифференциального диагноза с РС [29].

Типичной локализацией очаговых изменений при нейро-Бехчете является ствол мозга. Повреждения обычно выявляются в мосте, среднем мозге, базальных ядрах и диэнцефальных структурах. Множественные мелкие очаги в белом веществе мозга при нейро-Бехчете обычно локализуются субкортикально. Они не имеют четкой предрасположенности к перивентрикулярным областям, что принципиально их отличает от повреждений при РС. Для последнего характерны преимущественная перивентрикулярная локализация очагов и редкое вовлечение базальных ядер, внутренней капсулы и периферической части моста. Заметим, что субкортикальная локализация очагов свойственна также для нейролюпуса, но в отличие от нейро-Бехчета поражение ствола мозга и базальных ядер нехарактерно для СКВ. В случае одиночных изолированных изменений в полушариях головного мозга необходимо проведение дифференциальной диагностики с опухолью, абсцессом и врожденными кистами [82].

Единичные или множественные воспалительные изменения различной протяженности могут выявляться в шейном или грудном отделе спинного мозга. Обычно они сочетаются с изменениями в стволе, базальных ядрах или в других отделах мозга. Изолированные повреждения в спинном мозге крайне редки [29].

Для выявления непаренхиматозного поражения ЦНС при нейро-Бехчете, а именно тромбоза венозных синусов головного мозга или тромбоза внутримозговых вен показано выполнение магнитно-резонансной или компьютерной венографии. В случае острого менингеального синдрома для подтверждения вовлечения менингеальных оболочек рекомендовано выполнение МРТ с внутривенным контрастным усилением [78].

Также в литературе имеются отдельные данные о выявлении органического поражения ЦНС по данным МРТ у пациентов с ББ при наличии ПР. Так, в работе Y. Nakano и соавторов [100] описан случай обнаружения у 53-летнего пациента с биполярно-аффективным расстройством при ББ органического поражения структур ствола мозга, преимущественно моста, по данным МРТ. В работе P. Patel и соавторов [107] приводится описание острого психоза у 17-летнего пациента с ББ, при этом по данным нейровизуализации выявлялось сочетание тромбоза венозных синусов головного мозга и паренхиматозного поражения ЦНС.

Многие авторы подтверждают высокую информативность Single-photon emission computed tomography (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) с Tc при диагностике поражения ЦНС при ББ [13]. Особый интерес данная методика вызывает в связи со способностью демонстрировать ранние субклинические нарушения перфузии и локальные метаболические изменения в головном мозге, которые зачастую протекают асимптомно и могут предшествовать клинически выраженным нейропсихическим проявлениям ББ. В частности, A. Garcia-Burillo и соавторы [61] показали, что по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии нарушения имели 69,7% пациентов с ББ, среди которых только 36% имели клинические симптомы и признаки поражения ЦНС, выявленные на МРТ. Авторы предлагают данную методику не только для выявления ранних изменений в ЦНС, связанных с ББ, но и для мониторинга и оценки эффективности терапии нейро-Бехчета [78].

Таким образом, несмотря на имеющийся интерес к психиатрическим аспектам ББ, в литературе недостаточно работ, посвященных оценке факторов

риска ПР у больных ББ, связи ПР с активностью, степенью тяжести, различными клиническими проявлениями ББ, в том числе неврологическими расстройствами. До сих пор не описана частота и спектр ПР у пациентов с ББ в Российской Федерации. Для получения ответа на данные вопросы и была проведена настоящая работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в лаборатории системных ревматических заболеваний отдела сосудистой патологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях» (тема № 354) (государственный регистрационный номер 01.2.01454.644, номер государственного задания 0514-2014-0019, УДК (616.72-002.77+616.5-002.525.2)-06:616.89) и договора о научном сотрудничестве между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Московским научно-исследовательским институтом психиатрии — филиалом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. Исследование было одобрено этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

2.1. Материал исследования

2.1.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены 116 пациентов с ББ (35 женщин и 81 мужчина), средний возраст которых составил $34,1 \pm 1,75$ и $33,1 \pm 1,07$ года соответственно, удовлетворявших международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. [22], подписавших информированное согласие на участие в исследовании и находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2015–2018 гг.

Пациенты включались в исследование по мере их поступления в стационар ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при условии соответствия критериям включения и отсутствии критериев исключения.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет;
- достоверный, согласно международным критериям ББ (ICBD) 2014 г., диагноз ББ;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- терминальная стадия дыхательной, почечной, печеночной недостаточности;
- тяжелая вторичная инфекция;
- алкогольная или наркотическая зависимость.

Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также осмотрены психиатром и психологом Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России при включении в исследование.

2.1.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с болезнью Бехчета на момент включения в исследование

Клинико-лабораторная характеристика пациентов ББ на момент включения в исследование представлена в таблице 1, из которой следует, что среди обследованных больных ББ преобладали мужчины (соотношение 2,3 : 1). Средний возраст начала болезни составил $21,2 \pm 9,83$ лет (от 1 до 46 лет), длительность заболевания — 120,0 [70,0; 192,0] мес (от 10 до 504). Большинство пациентов (58,6%) были младше 35 лет.

Пациенты различались по этнической принадлежности: 51,9% были уроженцами Северного Кавказа, в основном, Дагестана (32,1%) и Чечни (11,3%), 18,9% были русскими. Из 91 пациента, обследованного на носительство HLA-B5(51) антигена, ассоциированного с ББ, 56 (61,5%) имели положительный

результат. Для большинства больных была характерна поздняя диагностика ББ — на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью индекса BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form), степень тяжести ББ — согласно классификации Ch. Zouboulis [22]. На момент включения в исследование большинство пациентов с ББ ($n=77$ (66,4%)) имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания ($BDCAF=3,86\pm 2,04$ балла). Адекватная терапия ББ до госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, длительность постоянной терапии ББ составила около 1,0 [0,0; 4,0] года (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ББ ($n=116$)

Показатели	n	%
Мужчины	81	69,8
Женщины	35	30,2
Возраст больных, годы:		
- до 35	68	58,6
- 35 и более	48	41,4
Возраст начала заболевания, годы	21,2 \pm 9,83 (1–46)	
Длительность болезни, мес.	120,0 [70,0; 192,0] (10–504)	
Индекс BDCAF, балл	3,86 \pm 2,04	
Степень тяжести по Ch. Zouboulis:		
- низкая	26	22,4
- умеренная	13	11,2
- высокая	77	66,4
Индекс HAQ, балл	0,06 [0,00; 0,75]	
Индекс EQ-5D	0,66 [0,52; 0,80]	
ВАШ ООСЗ, мм	58,8 \pm 21,7	

Примечание: значения представлены как $M\pm\sigma$, где M — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение среднего по группе, в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25; 75 перцентиль]) или количества (доля в процентах); ВАШ ООСЗ — общая оценка состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале.

Средний индекс качества жизни, оцененный с помощью Стэнфордской шкалы оценки здоровья (HAQ) и опросника EuroQol-5D (EQ-5D), был низким — 0,06 [0,00; 0,75] балла и 0,66 [0,52; 0,80] соответственно. Также низкой была ВАШ

ООСЗ — $58,8 \pm 21,7$ мм. 98 (84,5%) пациентов с ББ на момент включения в исследование принимали ГК (доза по преднизолону — 8,0 [4,0; 12,0] мг/сут, длительность приема — 5,0 [0,0; 36,0] мес., кумулятивная доза — 3,05 [0,40; 11,2] г). Иммуносупрессивные препараты получали 106 (91,4%) из 116 пациентов, причем 43 (37,1%) из 116 получали комбинированную терапию двумя и более препаратами одновременно. Азатиоприн получали 59 (50,9%) из 116 пациентов, колхицин — 35 (30,2%) из 116, циклоспорин А — 33 (28,4%) из 116, циклофосфан — 6 (5,17%) из 116, лейкеран — 2 (1,72%) из 116, метотрексат — 2 (1,72%) из 116. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) ранее или на момент включения в исследование получали 20 (17,2%) из 116 пациентов: инфликсимаб — 8 (6,89%) из 116, адалимумаб — 7 (6,03%) из 116, ритуксимаб — 5 (4,31%) из 116.

Частота отдельных клинических проявлений ББ (по данным анамнеза и на момент включения в исследование) представлена в таблице 2.

Таблица 2. Частота клинических проявлений ББ

Проявления	В анамнезе		На момент обследования	
	n	%	n	%
Афтозный стоматит	115	99,1	59	50,9
Язвы гениталий	90	77,6	20	17,2
Поражение кожи	99	85,3	75	64,6
Поражение глаз	77	66,4	80	68,9
Тест патергии	24	20,6	Не проводился	
Поражение суставов	84	72,4	63	54,3
Поражение ЖКТ	14	12,1	13	11,2
Поражение ЦНС	22	18,9	40	34,5
Поражение сосудов	29	25,0	25	21,6
Поражение легких	0	0,00	2	1,72
Трофические нарушения	8	6,89	8	6,89

За весь период болезни в обследуемой группе пациентов с наибольшей частотой встречались такие клинические проявления, как афтозный стоматит (встречался у 115 (99,1%) из 116 пациентов), поражение кожи (у 99 (85,3%) из 116), язвы гениталий (у 90 (77,6%) из 116), поражение суставов (у 84 (72,4%) из 116) и

глаз (у 77 (66,4%) из 116). Поражение ЦНС отмечалось у 22 (18,9%) из 116. Не было отмечено ни одного случая поражения легких. Тест патергии проводился лишь 69 (59,5%) пациентам из 116, и лишь у 24 (20,6%) из 116 он был положительным.

На момент включения в исследование наиболее частыми клиническими проявлениями ББ были поражение глаз (выявлено у 80 (68,9%) из 116 пациентов), кожи (у 75 (64,6%) из 116), суставов (у 63 (54,3%) из 116) и афтозный стоматит (у 59 (50,9%) из 116). Поражение ЦНС выявлялось у 40 (34,5%) пациентов из 116. Тест патергии не проводился, учитывались анамнестические данные.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-инструментальные методы исследования

Клиническое обследование больных ББ проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [21].

Обследование больных включало: физикальный осмотр с определением кожно-слизистых проявлений ББ (афты в ротовой полости, язвы на гениталиях, поражение кожи (псевдопустулез, псевдофолликулит, акнеформные высыпания, узловатая эритема)) и оценкой суставного статуса.

Активность ББ определяли по индексу BDCAF (см. приложение 2), значения которого расценивали как низкую (0–1 балла), умеренную (2–3 балла) и высокую (4–12 баллов) степень активности ББ [22]. Для оценки степени тяжести ББ использовалась классификация Ch. Zouboulis [22].

Функциональные нарушения и качество жизни оценивались при помощи опросника HAQ (заполнен всеми 116 пациентами), который включает 20 вопросов, относящихся к активной повседневной деятельности, сгруппированных в 8 подгрупп по 2-3 вопроса в каждой. Ответам на каждый вопрос давалась оценка в баллах от 0 до 3: 0 — без всякого труда, 1 — с некоторым трудом, 2 — с большим

трудом, 3 — не в состоянии этого сделать. Кроме того, учитывалось, выполняет ли пациент все действия в повседневной жизни самостоятельно или пользуется для этого специальными приспособлениями или помощью других лиц. С этой целью после каждой подгруппы вопросов добавлялись дополнительные вопросы, в случае положительного ответа на них к ответам соответствующей подгруппы прибавляли 1 балл (к ответу «не в состоянии этого сделать» дополнительный балл не прибавлялся). Оценка в баллах ответов в каждой подгруппе суммировалась и определялось их среднее арифметическое значение путем деления этого значения на 8. Согласно международным критериям, минимальное значение НАQ составляет 0 баллов, а максимальное — 3 балла. Считается, что значения НАQ от 0 до 1,0 соответствуют минимальным, от 1,1 до 2,0 — умеренным, а от 2,1 до 3,0 — выраженным нарушениям жизнедеятельности [56, 60].

Оценка качества жизни производилась также при помощи Общего европейского опросника для оценки качества жизни EuroQol-5D (EQ-5D) [37] (заполнена всеми 116 пациентами). Первая часть EQ-5D включает пять разделов, которые позволяют описать проблемы, связанные с возможностью передвижения индивидуума в пространстве, ухода за собой, выполнения привычной повседневной деятельности. Опросник позволяет оценить возможности пациента в выполнении работы по дому, участии в делах семьи, проведении досуга, учебы, а также определить наличие боли или дискомфорта и отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне. Каждый из пяти разделов оценивался по трем уровням в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 — нет нарушений, 2 — умеренные нарушения, 3 — выраженные нарушения. Профиль EQ-5D индивидуального пациента или респондента представлялся числовым выражением 11111 при состоянии полного здоровья, 33333 — при наличии выраженных нарушений по всем шкалам. Выраженность нарушений по пяти шкалам опросника представляла индивидуальный EQ-5D — профиль качества жизни. Теоретически было возможно получение 245 различных вариантов состояний здоровья. Профиль EQ-5D служил только для описания индивидуального состояния здоровья

пациента. Для каждого из 245 состояний здоровья авторами опросника определен их удельный вес и рассчитан весовой коэффициент, представленный в виде EQ-5D-индекса. Значения EQ-5D-индекса (от -1 до $+1$) для каждого из состояний здоровья определялись по специальным таблицам. Чем выше EQ-5D-индекс, тем лучше качество жизни. Вторая часть опросника представляет собой «термометр здоровья». Это вертикальная градуированная в миллиметрах линейка, на которой 0 означает самое плохое, а 100 — самое хорошее состояние здоровья [110].

ООСЗ пациентом проводили всем 116 больным по ВАШ в миллиметрах от 0 до 100, где 0 мм соответствует наилучшему состоянию здоровья, а 100 мм — наихудшему.

С целью диагностики неврологических нарушений в рамках ББ все пациенты были осмотрены неврологом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В качестве метода нейровизуализации 55 пациентам (47,4%) из 116 выполнена МРТ головного мозга с получением T1, T2-взвешенных изображений, DWI, SWI, FLAIR и магнитно-резонансная времяпролетная венография. Исследование выполнялось на томографе TOSHIBA VANTAGE ATLAS 1,5 Тл на базе ГКБ № 20 г. Москвы доктором медицинских наук Д.В. Буренчевым.

Для диагностики офтальмологической патологии всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней имени Н.Н. Гельмгольца при непосредственном участии научного сотрудника отдела патологии сетчатки и зрительного нерва кандидата медицинских наук Г.А. Давыдовой.

При наличии жалоб со стороны ЖКТ проводилось инструментальное обследование (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия) с последующей консультацией гастроэнтеролога.

Для диагностики сосудистых нарушений пациентам проводилось ультразвуковое сканирование артерий и вен с использованием линейного датчика с частотой излучения 7,5 МГц на УЗ-аппарате Voluson 730 Expert (Австрия). При подозрении на тромбоз сосудов или аневризму артерий брюшной полости или

грудной клетки выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки/ брюшной полости с контрастным усилением.

Электрокардиографию (в 12 стандартных отведениях на кардиографе Fukuda (Япония)) и эхокардиографию (на ультразвуковом аппарате с использованием датчиков с частотами 2,5 и 3,0 МГц) проводили в лаборатории функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель — кандидат медицинских наук А.В. Волков).

2.2.2. Комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование

Диагностика ПР проводилась у всех пациентов с ББ, включенных в исследование, врачом-психиатром и медицинским психологом.

На первом этапе комплексной диагностики ПР всем 116 пациентам проводился скрининг. С этой целью были использованы методики с доказанной эффективностью при соматических заболеваниях: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) [127], скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики (В.Н. Краснов, 2000), а также шкала благополучия Всемирной организации здравоохранения (WBI-5) [19].

1. Скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра [110] предназначен для диагностики РТДС в первичной медицинской практике (см. приложение 4). Он содержит ряд вопросов: возраст, пол, семейное положение, образование, профессиональная занятость. Требуется субъективно оценить состояние здоровья, выбрав один из трех вариантов (хорошее, удовлетворительное, плохое). Затем нужно отметить имеющиеся на момент заполнения опросника жалобы, выбрав необходимое количество из 7 предложенных вариантов, включающих боль, слабость (бессилие), нарушения сна, снижение интереса к привычным занятиям, снижение удовольствия, чувство

подавленности и чувство беспокойства (напряженности). С целью дальнейшей диагностической оценки происходит отбор пациентов, чьи анкеты содержат: положительные ответы не менее чем на три любых вопроса; положительные ответы на 4-й и 5-й вопрос одновременно; положительный ответ на 6-й вопрос (изолированно или в любой комбинации); положительный ответ на 7-й вопрос (изолированно или в любой комбинации).

2. Шкала благополучия (WBI-5) (показатель хорошего самочувствия) [19] содержит 5 нейтральных утверждений, не вызывающих негативных реакций у пациентов (см. приложение 5). Специфичность данной методики составляет 0,64 (0,59–0,69); чувствительность — 0,93 (0,85–0,98). Пациенту нужно выбрать в 5 утверждениях наиболее подходящий ответ о своем самочувствии в течение последних 2 нед. При обработке результатов складывают цифры, соответствующие ответам. Полученное число (0 — наименьшая, 25 — наибольшая вероятность РТДС) умножают на 4 для получения окончательного результата, выраженного в процентах.

3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [127] не содержит вопросов, относящихся к соматическому состоянию пациента, в связи с чем нашла широкое применение в общей и специализированной медицинской практике для первичного выявления РТДС (см. приложение 6). Для заполнения опросника требуется не более 5 минут. Специфичность и чувствительность методики оцениваются в среднем 0,8.

На следующем этапе проводилась клинико-психопатологическая диагностика ПР, в соответствии с их классификацией в МКБ-10 [73] при помощи полуструктурированного интервью, состоящего из тематических блоков и содержащего перечень обязательных аспектов, необходимых для получения информации.

Данный этап основывается на выделении структурно-динамических особенностей вариантов РТДС у больных ББ. Диагностика ведущих синдромов РТДС позволяет выделить различные варианты и, следовательно, диапазоны

тревожно-депрессивных расстройств, что позволяет лучше определять терапевтическую тактику. Помимо этого, использовалась классификация ПР по DSM-5 (Diagnostic Statistical Manual, fifth edition) [48], в которой выделяют большое (умеренный и выраженный депрессивный эпизод) и малое депрессивное расстройство (легкий депрессивный эпизод и дистимия) и тревожные расстройства — ГТР и расстройства адаптации с тревожно-депрессивной и тревожной симптоматикой.

Выраженность усталости определялась по валидизированной шкале FSS (Fatigue Severity Scale) [89] (заполнена 106 (91,4%) из 116 пациентов). При результате, равном или превышающем 4 балла, усталость считалась клинически значимой (см. приложение 10).

Помимо вышеописанных методик диагностики ПР, большое внимание уделялось выявлению и изучению психотравмирующих стрессовых факторов, характер и выраженность которых определяли по карте психотравмирующих ситуаций и непосредственных реакций (данная карта включает оценку содержания и остроты ситуации, отношение к болезни, тип личностного конфликта [72]), а также по шкале восприятия стресса (PSS-10) [44].

Психотравмирующие факторы оценивались по следующим параметрам:

1. По содержанию: тяжелая болезнь и смерть близкого; изменение семейного статуса; изменение социального статуса (работы, места жительства); тяжесть собственной болезни и лечения; постановка диагноза, дебют соматического заболевания; комбинация факторов; другие ведущие факторы.

2. По отношению к болезни: факторы, связанные с болезнью, внешние психосоциальные факторы и комбинации групп факторов.

3. По критерию продолжительности: острые и хронические стрессовые факторы.

4. По типу фиксации личностного конфликта, который оценивался в ходе комплексного клинико-психопатологического и клинико-психологического обследования: препятствие в достижении поставленной цели; этический конфликт;

конфликт разрушения или изменения внешних регулирующих рамок. Субъективное восприятие психотравмирующей ситуации не оценивалось по формальным признакам, а устанавливалось только после повторных бесед с пациентом и комплексного психологического обследования.

Оценка стрессовой напряженности без выделения специфического стрессора проводилась с помощью шкалы восприятия стресса (PSS-10) (см. приложение 9). Она отражает реакцию на события, которые происходили как с пациентом, так и с его близкими, и стрессовую напряженность в связи с событием, которое ожидается в будущем. Имеется связь между высокими значениями по шкале и стрессовым синдромом при депрессии. От пациента требовалось оценить, насколько непредсказуемой, неконтролируемой и перегруженной он считает свою жизнь. Эти характеристики являются главными компонентами перенесенного стресса [44, 32, 43, 51, 90]. Данная шкала состоит из 10 вопросов, затрагивающих чувства и переживания, которые могли возникать у пациента под действием стрессовых факторов в течение последних 4 нед. Имеется значимая связь высоких значений по шкале с обострением различных соматических заболеваний [112].

Кроме того, проводилась оценка факторов, которые имелись до дебюта заболевания и связи между обострением и психосоциальным стрессом. Фиксировалась выраженность стресса и вектор направленности переживаний, связанных по содержанию с психотравмирующими факторами.

Выраженность тревоги и депрессии определяли с помощью шкалы тревоги Гамильтона [65] и шкалы выраженности депрессии Монтгомери — Асберг [99], которые заполнили все 116 обследованных пациентов.

Шкала тревоги Гамильтона является полуструктурированным диагностическим интервью с серией вопросов для оценки уровня тревоги (см. приложение 8). В нее входит 14 вопросов, ответы на которые ранжированы от 0 (отсутствие) до 4 (крайняя степень выраженности симптома) [65]. Данная шкала дает возможность оценить выраженность соматических и психических признаков тревоги. Также уделяется внимание наличию тревожных реакций при разговоре с

пациентом. Наличие сопутствующей депрессии увеличивает значение по шкале. Градация полученных по шкале результатов следующая: 0–6 — норма, 7–17 — невыраженная тревога, 18–24 — умеренная тревога, 25–30 — от умеренной до выраженной, более 30 — выраженная тревога.

Шкала Монтгомери — Асберг (MADRS) используется для оценки тяжести депрессии [99]. Она также является полуструктурированным диагностическим интервью. Шкала применяется для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и динамики тяжести состояния на фоне терапии (см. приложение 7). Для подсчета результата каждый из 10 пунктов шкалы оценивался от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Итоговый балл может находиться в диапазоне от 0 до 60. При улучшении состояния итоговый балл снижается. Градация результатов следующая: 0–15 — отсутствие депрессии, 16–25 — малая выраженность депрессии, 26–30 — умеренная выраженность депрессии, более 30 — выраженный депрессивный эпизод.

Вместе с клинико-психопатологической проводилась также клинико-психологическая диагностика. Она включает в себя блок патопсихологических и проективных методик (методика опосредованного запоминания при помощи пиктограмм [7, 18, 17, 23, 25], методика «неоконченные предложения» [14, рисуночный тест Вартегга [3], методика «исключение предметов» [9], методика «пятый лишний» [20], методика «простые аналогии» [10], методика «сложные аналогии» [23], методика «классификация предметов» [10]), используемых для:

1. Выявления стрессовых факторов, что дает возможность выявить наиболее важные для пациента и не упоминаемые в беседе с врачом психотравмирующие факторы, что крайне важно для определения основных направлений психотерапевтической тактики.

2. Оценки когнитивных функций (механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления).

При помощи клинико-психологического обследования были выявлены индивидуальные особенности психотравмирующих факторов, наличие и

выраженность когнитивных расстройств, а также структура стрессового синдрома (характер и направленность вытесняемых переживаний) в соответствии с особенностями и содержанием ассоциаций, выявляемых посредством блока проективных методик.

2.2.3. Лабораторные методы обследования

Клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи проводили всем 116 пациентам унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — кандидат биологических наук Л.Н. Кашникова).

Уровень холестерина оценивали ферментативным фотометрическим тестом Chod-PAP, основанным на принципе ферментативного гидролиза и окисления; концентрацию триглицеридов — ферментативным колориметрическим методом (GPO-PAP) с глицерол-3-фосфатоксидазой (коэффициент вариации не более 5%).

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec фирмы Dade Behring (Германия). Типирование антигенов HLA (human leucocyte antigens) I класса проведено стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток (Санкт-Петербург, «ГИСАНС»). Частота В5 антигена анализировалась с учетом его сплитов (В51, В52, В53). Исследования выполнялись в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии РЗ ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук И.А. Гусева)

2.2.4. Методы статистической обработки

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 8.0.

Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й процентиль]) [4]. Распределение непрерывных случайных величин представляли графически в виде функций распределения, а также частотных гистограмм.

Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности (с целью исключения погрешностей при расчете достоверности различий средних по группам) использовали аналогичные методы непараметрической статистики, т.е. проводили сравнение не исходных значений переменных, а их рангов.

При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 — хи-квадрат (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и его доверительные границы (ДИ).

Достоверность различия распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрические критерии Колмогорова — Смирнова и Манна — Уитни. При сравнении средних по группам применяли дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и коэффициенты эксцентриситета в них [4]. В сомнительных случаях проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов.

Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью коэффициента корреляции Фишера и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различий коэффициентов корреляций в разных группах определяли при помощи преобразования Фишера [5, 6].

Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя ξ по показателям $\eta_1 \dots \eta_n$ осуществляется в виде $\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k$. Коэффициенты b_k в приведенных таблицах

называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов β_k , определяемых как $\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi)}{\sigma(\eta_k)}$.

Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 — специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по тому, насколько высоко лежит их ROC-кривая. Чем ближе к диагонали, тем ниже точность прогностической силы. Универсальным методом оценки ROC-кривых является вычисление площади под кривой, изменяющейся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота и спектр психических расстройств при болезни Бехчета

Согласно МКБ-10 ПР выявлены у 91 (78,4%) из 116 обследованных пациентов с ББ. Среди ПР преобладали РТДС (у 90 (77,6%) из 116 пациентов): хроническая тревожная депрессия (дистимия) была диагностирована у 36 пациентов (31,0%) из 116, рекуррентное депрессивное расстройство — у 35 (30,2%) из 116, при этом текущие депрессивные эпизоды легкой степени встречались у 21 (18,1%) из 116 больных, средней степени — у 14 (12,1%) из 116, выраженных депрессивных эпизодов не выявлялось. Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, диагностирована у 12 (10,3%) из 116 больных ББ, а ГТР — у 7 (6,03%) из 116 пациентов. Шизотипическое расстройство было выявлено только у одного пациента (0,86%) из 116.

Частота и спектр ПР, выявленных в данной группе пациентов с ББ представлены на рисунке 2.

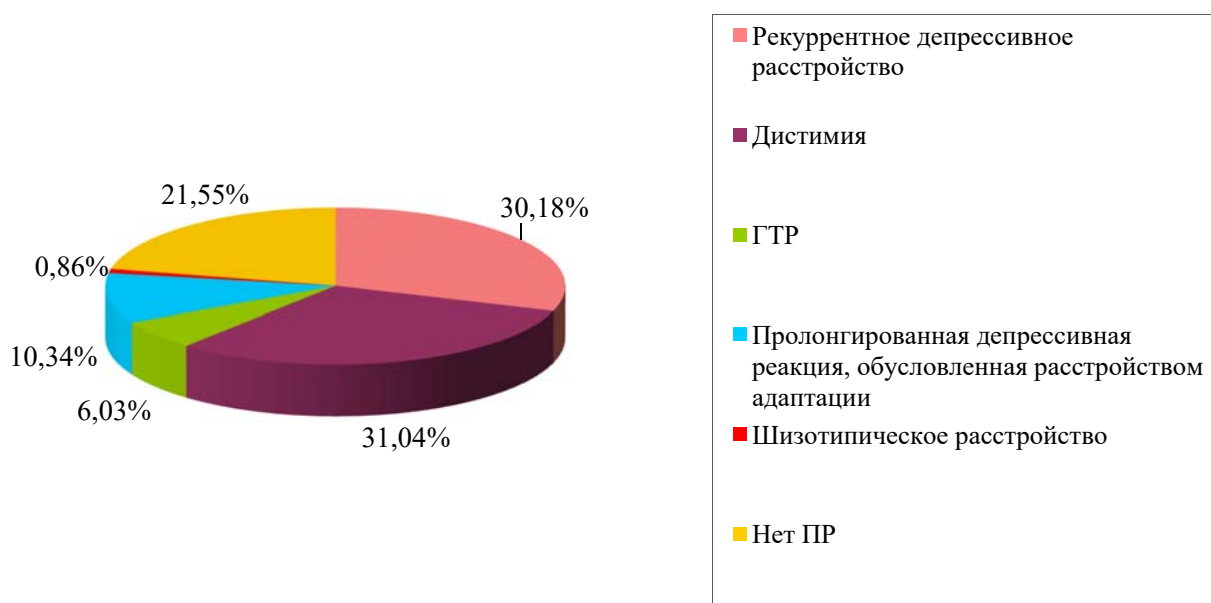


Рисунок 2. Частота и спектр ПР у пациентов с ББ

Согласно классификации ПП DSM-5, выявленные РТДС были разделены на большое (умеренный и выраженный депрессивный эпизод) и малое (легкий депрессивный эпизод и дистимия) депрессивные и тревожные расстройства (ГТР и расстройства адаптации с тревожно-депрессивной и тревожной симптоматикой). У большинства пациентов отмечалась малое депрессивное (57 (49,1%) из 116 больных) и тревожные расстройства (19 (16,3%) из 116), большое депрессивное расстройство было выявлено лишь у 14 (12,1%) из 116 пациентов с ББ.

В то время как диагностика ПП по критериям МКБ-10 и DSM-5 показала более высокую частоту депрессивных расстройств у больных ББ, результаты скринингового обследования (шкала HADS) продемонстрировали более высокую вероятность выявления тревожного расстройства (≥ 8 баллов по подшкале тревоги HADS) у 41 (35,3%) из 116 пациентов и тревожной депрессии (≥ 8 баллов по обеим подшкалам HADS) (у 14 (12,1%) из 116 больных) по сравнению с вероятностью выявления депрессивного расстройства (≥ 8 баллов по подшкале депрессии HADS) (у 21 (18,1%) из 116), что говорит о низкой чувствительности данного метода диагностики. Преобладание «тревожных» жалоб у пациентов с депрессией является особенностью пациентов с ББ и зачастую связано с низким уровнем рефлексии и частыми КН, что осложняет правильную диагностику РТДС.

Следует отметить, что больные ББ с РТДС не отличались от пациентов без РТДС по возрасту, полу (в обеих группах преобладали мужчины), длительности ББ и длительности установления диагноза ББ (считая от дебюта заболевания), общей активности ББ по шкале BDCAF. Статистически значимых различий по частоте отдельных клинических проявлений ББ, за исключением поражений ЖКТ, которые достоверно чаще ($p=0,034$) встречались среди больных РТДС, характеру и продолжительности терапии ББ не отмечалось. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) был статистически значимо выше в группе пациентов с РТДС (3,95 [1,3; 16,0] против 1,5 [0,7; 5,4], $p=0,047$). Ассоциации РТДС с позитивностью по HLA-B5(51) антигену выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных ББ с РТДС и без них

Признак	РТДС есть, n=90	РТДС нет, n=25	p
Возраст, годы	34,3±9,83	30,0±9,14	н/д
Женщины	29 (32)	6 (24)	н/д
Мужчины	61 (68)	19 (76)	
Индекс массы тела, кг/м ²	23,9±4,54	24,2±4,36	н/д
Длительность ББ, мес	108,0 [60,0; 192,0]	144,0 [84,0; 180,0]	н/д
BDCAF, балл	3,95±2,07	3,52±1,92	н/д
Высокая степень тяжести ББ	60 (66,7)	17 (68,0)	н/д
HLA B5(51)-позитивность	42 (46,7)	14 (56,0)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм	60,6±21,6	52,5±21,4	н/д
HAQ, балл	0,250 [0,000; 0,812]	0,000 [0,000; 0,125]	н/д
EQ-5D, балл	0,67 [0,52; 0,80]	0,62 [0,52; 1,00]	н/д
Клинические проявления ББ			
- рецидивирующий афтозный стоматит	47 (52,2)	12 (48,0)	н/д
- язвы гениталий	15 (16,7)	5 (20,0)	н/д
- поражение кожи	57 (63,3)	19 (76,0)	н/д
- поражение глаз	61 (67,8)	20 (80,0)	н/д
- поражение ЦНС	33 (36,6)	7 (26,9)	н/д
- поражение сосудов	20 (22,2)	5 (20,0)	н/д
- поражение ЖКТ	13 (14,4)	0 (0,0)	0,034
- поражение суставов	52 (57,8)	11 (44,0)	н/д
вчСРБ, мг/л	3,95 [1,3; 16,0]	1,5 [0,7; 5,4]	0,047
СОЭ, мм/ч	6,0 [4,0; 13,0]	6,5 [4,0; 10,0]	н/д
Гемоглобин, г/л	139,9±16,6	145,6±14,7	н/д
Холестерин, ммоль/л	5,43±1,36	5,41±1,32	н/д
Фибриноген, г/л	3,23 [2,91; 4,15]	3,56 [2,51; 3,40]	н/д
Количество пациентов, принимавших ГК	77 (85,6)	22 (88,0)	н/д
Доза ГК внутрь, мг/сут	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 12,0]	н/д
Количество пациентов, принимавших иммуносупрессивные препараты	84 (93,3)	23 (92,0)	н/д
Количество пациентов, принимавших ГИБП	14 (15,6)	6 (24,0)	н/д
Длительность терапии ББ, мес	4,0 [0,0; 24,5]	24,0 [0,0; 52,0]	н/д

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$, Me [25%; 75%] или количество (доля в процентах); СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

При сравнении пациентов с большим, малым депрессивным и тревожными расстройствами и без РТДС установлено, что больные с тревожными расстройствами чаще имели более тяжелое течение ББ — вероятность выявления

высокой степени тяжести ББ по Ch. Zouboulis была у этих пациентов в 4 раза выше, чем у больных с малым депрессивным расстройством (81,8% против 61,4%, ОР=4,07, 95% ДИ=0,86–19,3, $p=0,014$). Также у больных с тревожными расстройствами отмечался значимо ($p=0,035$) более высокий балл по Стэнфордской шкале оценки здоровья (HAQ).

Такие клинические симптомы, как рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий и поражение ЖКТ чаще встречались у пациентов с тревожными расстройствами. Вероятность афтозного стоматита у пациентов с тревожными расстройствами была в 7 раз выше по сравнению с больными с малым депрессивным расстройством (90,0% против 43,9%, ОР=7,12, 95% ДИ=1,50–33,6, $p<0,001$), в 4,5 раза выше по сравнению с пациентами без РТДС (90,0% против 48,0%, ОР=4,5, 95% ДИ=0,86–23,6, $p=0,003$) и в 3,75 раза выше, чем у больных с большим депрессивным расстройством (90,0% против 42,9%, ОР=3,75, 95% ДИ=0,61–22,8, $p=0,004$).

Вероятность выявления язв гениталий при наличии тревожных расстройств была в 2,54 раза выше, чем при малом депрессивном расстройстве (40,0% против 14,0%, ОР=2,54, 95% ДИ=0,79–8,15, $p=0,019$) и в 2 раза выше, чем при большом депрессивном расстройстве (40,0% против 7,14%, ОР=1,85, 95% ДИ=0,20–17,0, $p=0,036$).

Поражение ЖКТ выявлялось только у больных с тревожными (20%) и малыми депрессивными расстройствами (15,8%), что было значимо чаще, чем в группе без РТДС. Также установлено, что пациенты без РТДС достоверно дольше получали терапию по поводу ББ, чем больные с малым депрессивным расстройством ($p=0,007$).

Кроме того, пациенты без РТДС и с малым депрессивным расстройством достоверно чаще получали ГИБП по сравнению с больными с большим депрессивным расстройством ($p=0,013$ и $p=0,046$ соответственно). Не было выявлено различий по возрасту, полу (во всех группах преобладали мужчины), длительности ББ, общей активности ББ по шкале ВДСАФ, лабораторным показателям, в том числе частоте позитивности по HLA-B5(51) антигену (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с ББ в зависимости от наличия РТДС по классификации DSM-5

Признак	Большое депрессивное расстройство, n=14	Малое депрессивное расстройство, n=57	Тревожные расстройства, n=19	РТДС нет, n=25	p
	1	2	3	4	
Возраст, годы	31,9±7,97	35,2±11,2	34,0±6,46	30,0±9,14	н/д
Женщины	4 (29)	17 (30)	9 (47)	6 (24)	н/д
Мужчины	10 (71)	40 (70)	10 (53)	19 (76)	
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9±6,25	23,9±4,24	23,3±4,46	24,2±4,36	н/д
Длительность ББ, мес	126,0 [96,0; 240,0]	120,0 [60,0; 192,0]	96,0 [72,0; 216,0]	144,0 [84,0; 180,0]	н/д
BDCAF, балл	4,59±2,52	3,66±2,05	4,41±2,04	3,52±1,92	н/д
Высокая степень тяжести ББ	9 (64,3)	35 (61,4)	18 (95,0)	17 (68,0)	p ₂₋₃ =0,014
HLA B51-позитивность	5 (35,7)	27 (47,4)	11 (57,9)	14 (56,0)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм	68,9±20,0	61,6±20,4	57,9±23,0	52,5±21,4	н/д
HAQ, балл	0,500 [0,000; 1,062]	0,000 [0,000; 0,250]	0,750 [0,375; 1,125]	0,000 [0,000; 0,125]	p ₃₋₄ =0,035
EQ-5D, балл	0,62 [0,62; 0,80]	0,7 [0,29; 0,80]	0,67 [0,52; 0,80]	0,62 [0,52; 1,00]	н/д
Клинические проявления ББ					
- рецидивирующий афтозный стоматит	6 (42,9)	25 (43,9)	18 (95,0)	12 (48,0)	p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ =0,003
- язвы гениталий	1 (7,14)	8 (14,0)	8 (42,1)	5 (20,0)	p ₁₋₃ =0,036 p ₂₋₃ =0,019
- поражение кожи	10 (71,4)	36 (63,2)	13 (68,4)	19 (76,0)	н/д
- поражение глаз	9 (64,3)	40 (70,2)	14 (73,7)	20 (80,0)	н/д
- поражение ЦНС	7 (50,0)	18 (31,6)	8 (42,1)	7 (26,9)	н/д
- поражение сосудов	4 (28,6)	12 (21,1)	4 (21,0)	5 (20,0)	н/д
- поражение ЖКТ	0 (0,0)	9 (15,8)	4 (21,0)	0 (0,0)	p ₂₋₄ =0,030
- поражение суставов	9 (64,3)	32 (56,1)	12 (63,2)	11 (44,0)	p ₃₋₄ =0,032 н/д
вЧСРБ, мг/л	4,60 [2,70; 17,0]	3,90 [1,20; 15,4]	6,25 [0,75; 19,75]	1,5 [0,7; 5,4]	н/д
СОЭ, мм/ч	4,0 [3,0; 8,0]	6,0 [4,0; 14,0]	5,0 [3,0; 11,0]	6,5 [4,0; 10,0]	н/д
Гемоглобин, г/л	133,7±18,8	140,2±12,0	140,5±19,2	145,6±14,7	н/д
Холестерин, ммоль/л	5,58±1,34	5,42±1,35	5,51±1,58	5,41±1,32	н/д
Фибриноген, г/л	3,22 [3,01; 4,01]	3,43 [2,89; 4,36]	3,05 [2,52; 4,15]	3,56 [2,51; 3,40]	н/д

Признак	Большое депрессивное расстройство, n=14	Малое депрессивное расстройство, n=57	Тревожные расстройства, n=19	РТДС нет, n=25	p
	1	2	3	4	
Пациенты, принимавшие ГК	11 (78,6)	49 (85,9)	18 (95,0)	22 (88,0)	н/д
Доза ГК внутрь, мг/сут	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [8,0; 12,0]	8,0 [4,0; 12,0]	н/д
Пациенты, принимавшие иммуносупрессивные препараты	12 (85,7)	52 (91,2)	19 (100,0)	23 (92,0)	н/д
Пациенты, принимавшие ГИБП	1 (7,14)	11 (19,3)	2 (10,5)	6 (24,0)	p ₁₋₂ =0,046 p ₁₋₄ =0,013
Длительность терапии ББ, мес	7,0 [2,0; 12,0]	6,0 [0,0; 25,0]	1,0 [0,0; 19,0]	24,0 [0,0; 52,0]	p ₂₋₄ =0,007

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$, Me [25; 75%] или количество (доля в процентах).

Важно упомянуть, что при всех выявленных ПР у пациентов с ББ часто выявлялись тревожный синдром, легкие и умеренные КН, выраженная усталость и нарушения сна: высокий уровень тревоги по данным подшкалы тревоги HADS (≥ 8 баллов) был выявлен у 41 (35,3%) из 116 пациентов; легкие и умеренные (реже выраженные) КН с преобладанием нарушений памяти, концентрации внимания и (реже) логического мышления были диагностированы у 91 (78,4%) из 116 пациентов; клинически значимая усталость, согласно шкале усталости (FSS ≥ 4 баллов), отмечалась у 47 (40,5%) из 116 обследованных; нарушения сна выявлены у 72 (62,1%) из 116 пациентов с ББ.

Среди пациентов с РТДС значимо чаще выявлялись КН (85,7% против 13,0%, $p < 0,001$), астения (81,3% против 32,0%, $p < 0,001$), нарушения сна (78,0% против 4,0%, $p < 0,001$) и хронические стрессовые факторы (82,4% против 48,0%, $p < 0,001$) (рисунок 3).

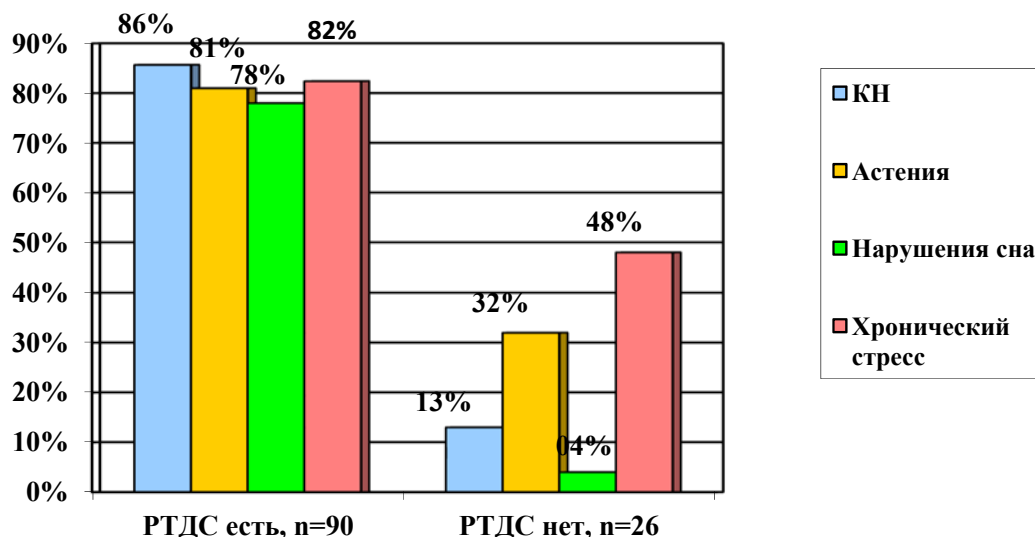


Рисунок 3. Частота КН, астенического синдрома, нарушений сна и хронических стрессовых факторов в зависимости от наличия РТДС у пациентов с ББ (различия между группами достоверны ($p < 0,001$) по всем представленным показателям)

У большинства пациентов РТДС развивались на фоне или одновременно с ББ, лишь у 26 (28,9%) из 90 больных дебют РТДС предшествовал ББ. Средняя длительность РТДС составила $81,5 \pm 9,29$ мес, в то время как средняя длительность ББ — $144,4 \pm 9,79$ мес.

С целью демонстрации характерных проявлений таких РТДС, как ГТР и рекуррентное депрессивное расстройство у пациентов с ББ, ниже приведены два клинических наблюдения.

Клинический пример № 1. Пациент М., 41 год, поступил в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2015 г. с жалобами на непрерывно рецидивирующие язвочки в полости рта; боли и спазм в мышцах плечевого пояса, спины, живота, икроножных мышцах; покраснение и боль в глазах, светобоязнь; боли в нижней части живота спастического характера, уменьшающиеся после отхождения кала, периодическое послабление стула, головные боли, снижение настроения, плохой сон, аппетит, раздражительность, снижение веса на 7 кг за 2 мес.

Из анамнеза известно, что с 2013 г. (с 39 лет) беспокоят непрерывные рецидивы афтозного стоматита с присоединением в течение нескольких месяцев

язв на гениталиях. Тогда же стал отмечать боли в животе спастического характера, боли и покраснение глаз, светобоязнь. Получал симптоматическое лечение по месту жительства — без эффекта. Также известно, что около 2000 г. (в 26 лет) в связи с болями в животе была выполнена колоноскопия в Азербайджане, выявлены неэрозивные изменения в толстом кишечнике (медицинские документы не предоставлены). С 2000 г. в течение 15 лет отмечает снижение настроения, плохой сон, аппетит, раздражительность, мышечное напряжение, головные боли напряжения. Обращался к психиатру по месту жительства, получал антидепрессанты сертралинового ряда без существенного эффекта. С октября 2015 г. отмечает усиление болей в мышцах, глазах, животе, за 2 мес похудел на 7 кг.

При поступлении в 2015 г.: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, на коже спины множественные высыпания (псевдопустулез, псевдофолликулит), на коже мошонки единичный дефект кожных покровов диаметром около 5 мм, эпителизированный. На слизистой оболочке ротовой полости множественные сливные неглубокие, до 5 мм в диаметре язвенные дефекты с признаками эпителизации. Конъюнктивы глаз слегка гиперемированы, склеры несколько инъекцированы. Мышечная сила сохранена во всех группах мышц. Отмечается умеренная болезненность периартикулярных тканей в области плечевых, локтевых суставов, небольшое ограничение подвижности в плечевых суставах в связи с болевым синдромом. В остальном без особенностей.

При обследовании: анализы без патологии. Консультирован офтальмологом, патологии не выявлено. Выполнено МРТ головного мозга, выявлены начальные признаки микроангиоэнцефалопатии смешанного типа (множественные очаги глиоза), заместительная гидроцефалия, данных об остром или подостром менингоэнцефалите и тромбозе венозных синусов в рамках ББ не получено. С целью исключения поражения ЖКТ в рамках ББ проведена колоноскопия — выявлены признаки раздраженного толстого кишечника, типичных проявлений ББ не отмечено. Пациент консультирован психиатром, в ходе клинико-

психопатологического обследования выявлено ГТР с соматическими симптомами, умеренные КН. Назначен нейролептик сульпирид 50 мг 2 раза в день, на фоне чего уже через 2 нед терапии отмечена нормализация настроения и сна, а также частичный регресс кишечной симптоматики, уменьшение спазма и болей в мышцах. Учитывая кожно-слизистый вариант течения заболевания, проведена пульс-терапия Солу-Медролом (суммарно 500 мг) с последующим назначением метилпреднизолона перорально в дозе 12 мг/сут с добавлением колхицина в дозе 1 мг/сут. Психотерапию под наблюдением психиатра получал 2 года, отметил полный регресс кишечной и мышечной симптоматики, значительное улучшение самочувствия, качества жизни. Обострений ББ за период наблюдения не было.

Диагноз можно сформулировать следующим образом: ББ — рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, поражение кожи (псевдопустулез, псевдофолликулит), HLA-B 5(51), B27-позитивный. ГТР с соматическими симптомами, умеренные КН.

Данный пример демонстрирует преобладание соматических жалоб, не связанных с основным заболеванием, у пациента с ГТР и их полный регресс на фоне адекватно подобранной психотерапии.

Клинический пример № 2. Пациент Б., 34 года, поступил в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2016 г. с жалобами на снижение остроты зрения на обоих глазах, больше справа, периодически боли в области тазобедренных и коленных суставов, возникающие после физической нагрузки, эпизоды повышения артериального давления до 150/110 мм рт. ст., снижение настроения, плохой сон.

Из анамнеза известно, что с 10 лет отмечает рецидивы афтозного стоматита до 1–2 раз в год. С 2008 г. (26 лет) рецидивы язвенного стоматита участились до 7 раз в год. В мае 2009 года (27 лет) развился острый увеит правого глаза, клинически проявлявшийся ощущением тумана перед правым глазом, снижением остроты зрения. Зимой 2010 г. (28 лет) впервые обратился в институт им. Гельмгольца, где

был поставлен диагноз: генерализованный увеит правого глаза, ангиит левого глаза, часто рецидивирующий гипопион. Получал местную терапию стероидами с положительным эффектом. В феврале 2010 г. (28 лет) впервые консультировался в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагностирована ББ. Назначен Сандиммун Неорал 250 мг/сут. После начала приема препарата отметил некоторую стабилизацию состояния (не рецидивировал гипопион, снизилась активность увеита). Преднизолон впервые был назначен в марте 2010 г. (28 лет) в дозе 10 мг/сут. Часто получал Дипроспан и Кеналог ретробульбарно, неоднократно получал метипред в/в в глазной клинике. Впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2012 г. (30 лет) с обострением. В связи с неэффективностью предшествовавшей терапии проведена терапия ритуксимабом 1000 мг с удовлетворительной переносимостью, назначен азатиоприн. С марта 2013 г. (31 год) в связи с недостаточной эффективностью комбинированной терапии БПВП и ритуксимабом назначен адалимумаб в сочетании с ГК и азатиоприном с хорошим эффектом. Ухудшение самочувствия с октября 2015 г. (33 года) в виде незначительного ухудшения зрения, усиления болей в суставах, повышения артериального давления.

При поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, на груди и коже спины единичные высыпания (псевдопустулез, псевдофолликулит). Медикаментозный синдром Иценко — Кушинга. Мышечная сила сохранена во всех группах мышц. Суставы внешне не изменены, отмечается болезненность при движениях в коленных и голеностопных суставах, артритов нет. В остальном без особенностей.

При обследовании: анализы без патологии. Выполнено МРТ головного мозга, выявлены начальные признаки микроангиоэнцефалопатии, отдельные очаги глиоза в белом веществе полушарий и ствола мозга на фоне несколько расширенных периваскулярных пространств. Консультирован психиатром, выявлено рекуррентное депрессивное расстройство (тоскливая депрессия), текущий умеренный депрессивный эпизод, умеренные КН. Назначен антидепрессант

миансерин (Леривон) 7,5 мг/сут, на фоне чего отмечена нормализация настроения и сна, уменьшение болей в суставах. Через 3 мес терапии антидепрессантом в связи с сохраняющимися КН к терапии был добавлен нейролептик флупентиксол 1 мг/сут. Психотерапия проводилась в течение года. В дальнейшем за период наблюдения обострений ББ и депрессии не отмечалось.

Диагноз сформулирован следующим образом: ББ — рецидивирующий афтозный стоматит, поражение глаз (двусторонний генерализованный увеит, ангиит сетчатки, частичная атрофия зрительного нерва, фиброз стекловидного тела, артификация справа), кожи (псевдопустулез) и суставов (артралгии), HLA B51 отрицательный. Рекуррентное депрессивное расстройство (тоскливая депрессия), текущий умеренный депрессивный эпизод, умеренные КН.

Данный пример демонстрирует быстрый регресс хронической депрессивной симптоматики и болей в суставах, а также отсутствие обострений как ББ, так и депрессии у пациента с рекуррентным депрессивным расстройством на фоне назначения антидепрессантов.

Таким образом, у большинства пациентов с ББ были выявлены различные варианты РТДС, преимущественно хронические варианты депрессии, и КН, которые чаще развивались одновременно или на фоне основного заболевания.

3.2. Социально-демографические показатели и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета

Анализ социально-демографических показателей пациентов с ББ в зависимости от выявленного РТДС приведен в таблице 5. Отмечено, что при характерном для данного заболевания преобладании мужчин, большее число женщин было среди пациентов с пролонгированной депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации (7 (58,3%) из 12), чем в группах с ГТР (1 (16,6%) из 7), депрессивными расстройствами (10 (28,6%) из 35 и 11 (30,6%) из 36) и без РТДС (6 (24%) из 25).

Таблица 5. Сравнительная социально-демографическая характеристика пациентов с ББ с/без РТДС

Показатели	Рекуррентное депрессивное расстройство, n=35	Дистимия, n=36	ГТР, n=7	Расстройство адаптации, n=12	РТДС нет, n=25	p
	1	2	3	4	5	
Возраст, годы	33,1±10,1	35,7±10,6	34,3±6,34	32,6±6,42	30±9,14	н/д
Мужчины	25	25	6	5	19	p ₁₋₄ =0,036
Женщины	10	11	1	7	6	p ₃₋₄ =0,019
Доля женщин	28,6%	30,6%	16,6%	58,3%	24%	p ₄₋₅ =0,015
Образование:						
- среднее	16 (45,7)	7 (19,4)	4 (57,1)	2 (16,7)	17 (68,0)	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
- среднее специальное	7 (20,0)	11 (30,5)	1 (14,3)	2 (16,7)	5 (20,0)	н/д
- высшее	12 (34,3)	18 (50,0)	2 (28,6)	8 (66,6)	3 (12,0)	p ₁₋₅ =0,042 p ₂₋₅ =0,006 p ₃₋₄ =0,034 p ₄₋₅ =0,001
Семейное положение:						
- в браке	18 (51,4)	23 (63,8)	6 (85,7)	9 (75,0)	13 (52,0)	н/д
- вдова, вдовец	1 (4,8)	0	0	0	0	н/д
- в разводе	6 (17,1)	3 (8,33)	1 (14,3)	1 (8,33)	1 (4,00)	н/д
- в браке не состоял (а)	10 (28,6)	10 (27,7)	0	2 (16,7)	11 (44,0)	p ₄₋₅ =0,003
Профессиональная занятость:						
- инвалид по основному заболеванию	4 (11,4)	7 (19,4)	2 (28,6)	1 (8,33)	7 (28,0)	p ₁₋₃ =0,027 p ₁₋₅ =0,027 p ₃₋₄ =0,007 p ₄₋₅ =0,007
- работает	16 (45,7)	21 (58,3)	4 (57,1)	8 (66,7)	8 (32,0)	p ₄₋₅ =0,021
- временно нетрудоспособен	11 (31,4)	7 (19,4)	1 (14,3)	3 (25,0)	4 (16,0)	p ₁₋₃ =0,075
- учащийся	4 (11,4)	1 (2,77)	0	0	6 (24,0)	p ₁₋₂ =0,024 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001 p ₂₋₅ <0,001

Показатели	Рекуррентное депрессивное расстройство, n=35	Дистимия, n=36	ГТР, n=7	Расстройство адаптации, n=12	РТДС нет, n=25	p
	1	2	3	4	5	
Самооценка здоровья:						
- хорошее	8 (22,8)	5 (13,8)	2 (28,6)	3 (25,0)	11 (44,0)	p ₁₋₂ =0,012 p ₂₋₅ =0,005 p ₂₋₅ <0,001
- удовлетворительное	20 (57,1)	26 (72,2)	4 (57,1)	7 (58,3)	11 (44,0)	н/д
- плохое	7 (20,0)	5 (13,8)	1 (14,3)	2 (16,7)	3 (12,0)	н/д

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$ или количество (доля в процентах).

Высшее образование значимо чаще ($p < 0,05$), чем больные без РТДС (12%), имели пациенты с расстройством адаптации (8 (66,6%) из 12), дистимией (18 (50%) из 36), рекуррентным депрессивным расстройством (12 (34,3%) из 35). Большинство пациентов из обследованной группы состояли в браке вне зависимости от наличия или отсутствия РТДС. Вдовы и вдовцы практически не встречались. Число разведенных было примерно равным во всех группах. Инвалидов по основному заболеванию было несколько больше среди пациентов с ГТР (2 (28,6%) из 7) и без РТДС (7 (28%) из 25), однако преобладали работающие пациенты. Чаще всего обследованные больные оценивали свое здоровье как удовлетворительное. Свое состояние как плохое оценивали 7 (20%) из 35 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, в то время как хорошим свое состояние считали в основном пациенты без РТДС (11 (44%) из 25).

Таким образом, выявлена ассоциация между женским полом и расстройством адаптации при ББ. РТДС более характерны для пациентов с ББ, имеющих высшее образование, состоящих в браке, работающих и оценивающих свое здоровье как удовлетворительное.

3.3. Неврологические нарушения и их связь с расстройствами тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета

В соответствии с классификационными критериями 2014 г. [22] неврологические нарушения были выявлены у 40 (34,5%) из 116 обследованных больных ББ, что в 2 раза реже ($p < 0,001$), чем ПР (78,5%). Из 40 пациентов острый либо подострый паренхиматозный менингоэнцефаломиелит отмечался лишь у 7 (17,5%) пациентов. У 25 (62,5%) из 40 пациентов с неврологическими нарушениями были диагностированы последствия хронического паренхиматозного менингоэнцефаломиелита, а у оставшихся 8 (20%) из 40 больных — непаренхиматозное поражение ЦНС (тромбоз синусов головного мозга). Нарушений со стороны периферической нервной системы выявлено не было. Однако неврологическая симптоматика отмечалась у 48 (41,4%) из 116 больных, т.е. у 8 больных не выявлено инструментальное подтверждение поражения ЦНС. Основными неврологическими симптомами были: головная боль (у 37 (77,1%) из 48), эписиндром (у 6 (12,5%) из 48), головокружение, атаксия, нейросенсорная тугоухость (у 3 (6,25%) из 48) и гемипарез (у 2 (4,17%) из 48). У 7 (14,6%) пациентов из 48 выявлялось несколько неврологических симптомов одновременно.

Не было выявлено связи между неврологическими нарушениями при ББ и возрастом, полом, длительностью ББ, степенью тяжести по Ch. Zouboulis и ООСЗ по ВАШ. У пациентов с неврологическими нарушениями текущая активность болезни по шкале BDCAF была значимо выше ($p = 0,027$). При этом пациенты с неврологическими нарушениями и без них не отличались по средним значениям уровня СОЭ, вЧСРБ, холестерина и фибриногена, но у пациентов без неврологических нарушений уровень гемоглобина был значимо выше ($p = 0,031$). Группы достоверно не отличались по длительности терапии ББ (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристика пациентов с ББ с неврологическими нарушениями и без них

Признак	Неврологические нарушения		p
	есть, n=40	нет, n=76	
Возраст, годы	34,7±9,37	32,7±10,0	н/д
Женщины, n (%)	14 (35)	21 (27)	н/д
Мужчины, n (%)	26 (65)	55 (73)	н/д
Длительность ББ, мес	120,0 [70,0; 186,0]	108,0 [67,0; 204,0]	н/д
BDCAF, балл	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,027
Высокая степень тяжести ББ	32 (80,0)	45 (59,2)	н/д
HLA B51-позитивность	19 (47,5)	37 (48,7)	н/д
ООСЗ ВАШ, мм	56,5±19,4	60,1±22,9	н/д
HAQ, балл	0,375 [0,000; 1,125]	0,000 [0,000; 0,750]	н/д
EQ-5D, балл	0,65 [0,62; 0,76]	0,66 [0,19; 0,81]	н/д
Клинические проявления ББ:			
- рецидивирующий афтозный стоматит	21 (52,5)	38 (50,0)	н/д
- язвы гениталий	6 (15,0)	14 (18,4)	н/д
- поражение кожи	26 (65,0)	49 (64,5)	н/д
- поражение глаз	28 (70,0)	52 (68,4)	н/д
- поражение сосудов	5 (12,5)	20 (26,3)	н/д
- поражение ЖКТ	6 (15,0)	7 (9,21)	н/д
- поражение суставов	24 (60,0)	39 (51,3)	н/д
вчСРБ, мг/л	1,80 [0,7; 9,0]	4,6 [1,4; 15,4]	н/д
СОЭ, мм/ч	5,5 [4,0; 14,0]	6,0 [4,0; 12,0]	н/д
Гемоглобин, г/л	139,2±17,6	141,9±15,6	0,031
Холестерин, ммоль/л	5,65±1,50	5,29±1,24	н/д
Фибриноген, г/л	3,05 [2,85; 4,01]	3,39 [2,93; 4,23]	н/д
Доза ГК внутрь, мг/сут	9,5 [6,0; 12,0]	8,0 [4,0; 10,0]	н/д
Длительность терапии ББ, мес	8,5 [0,0; 36,0]	4,5 [0,0; 33,0]	н/д

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$, $Me [25\%; 75\%]$ или количество (доля в процентах).

При анализе данных МРТ головного мозга у 55 из 116 пациентов, у 40 (72,7%) из 55 выявлялись магнитно-резонансные признаки поражения ЦНС, у остальных 15 (27,3%) из 55 какой-либо существенной патологии не выявлено. Установлено, что у пациентов с неврологическими нарушениями (имеющими неврологические симптомы и изменения на МРТ, n=40) чаще всего выявлялись хронические множественные мелкоочаговые изменения в белом веществе (у 34 больных (85%)

из 40), имеющие гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях, и гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях, а также на изображениях FLAIR, локализованные преимущественно в белом веществе полушарий большого мозга (у 33 больных (82,5%) из 40) и стволе мозга (у 19 (25,0%) из 40), что типично для ББ. В отличие от пациентов без неврологических симптомов, у которых на МРТ преимущественно выявлялись очаги глиоза, у 3 (7,50%) из 40 больных с неврологическими симптомами были выявлены признаки активного периваскулита — очаги отека мозговой ткани, и у 2 (5,00%) из 40 — геморрагии в паренхиме мозга. Полный спектр выявленных магнитно-резонансных изменений и их локализация представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 7. Тип магнитно-резонансных изменений у пациентов с ББ и неврологическими нарушениями (n=40)

Данные МРТ (качественные изменения),	Количество больных, n (%)
Мелкоочаговые изменения по типу глиоза в T2-взвешанном режиме	34 (85)
Очаговые инфарктоподобные изменения	7 (17,5)
Очаги отека мозговой ткани	3 (7,50)
Геморрагии в паренхиме мозга	2 (5,00)
Атрофия коры головного мозга	4 (10,0)
Внутричерепная гипертензия	14 (35,0)
Расширение периваскулярных пространств	20 (50,0)
Тромбоз синусов головного мозга	8 (20,0)
Аномалия развития мозговых синусов	5 (12,5)

Таблица 8. Локализация магнитно-резонансных изменений у пациентов с ББ и неврологическими нарушениями (n=40)

Данные МРТ (локализация поражения)	Количество больных, n (%)
Белое вещество полушарий большого мозга	33 (82,5)
Базальные ядра	13 (35,2)
Таламус	5 (12,5)
Ствол мозга	19 (25,0)
Гиппокампы	2 (5,00)

Важно отметить, что РТДС диагностировались у пациентов с неврологическими нарушениями почти так же часто, как и без них (у 33 (82,5%) из 40 против 57 (75,0%) из 76), значимых различий по частоте отдельных РТДС в зависимости от наличия или отсутствия неврологических нарушений получено не было (рисунок 4).

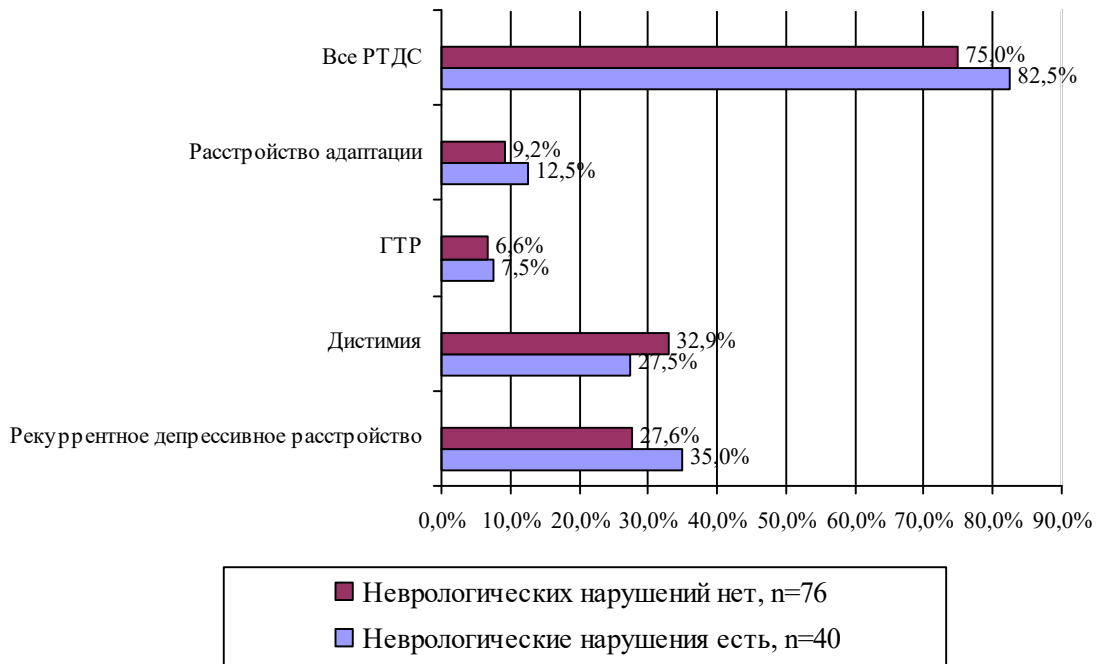


Рисунок 4. Частота и спектр РТДС у пациентов с ББ с неврологическими симптомами и без них, %

При этом выраженность депрессии по шкале MADRS у больных с неврологическими нарушениями была достоверно выше ($17,8 \pm 6,54$ против $14,5 \pm 5,83$, $p=0,014$), но не превышала порога умеренной выраженности (рисунок 5).

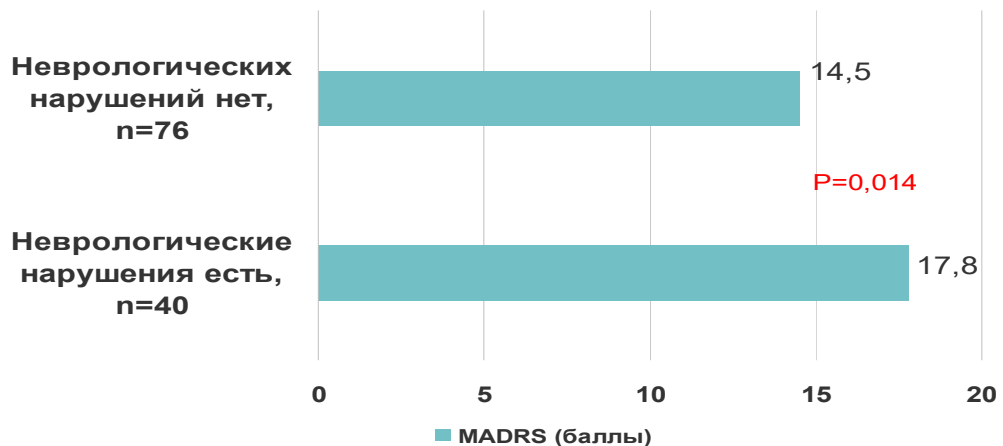


Рисунок 5. Сравнение выраженности депрессии по шкале MADRS у пациентов с ББ с неврологическими нарушениями и без них

Что касается встречаемости отдельных неврологических симптомов в зависимости от РТДС, то такие из них, как головокружение, атаксия, гемипарез и эписиндром выявлялись только у пациентов с РТДС, при этом эписиндром выявлялся достоверно чаще ($p=0,049$). Напротив, нейросенсорная тугоухость почти в 2 раза чаще (хотя и недостоверно) отмечалась у пациентов без РТДС. Головная боль одинаково часто встречалась в обеих группах (рисунок 6).

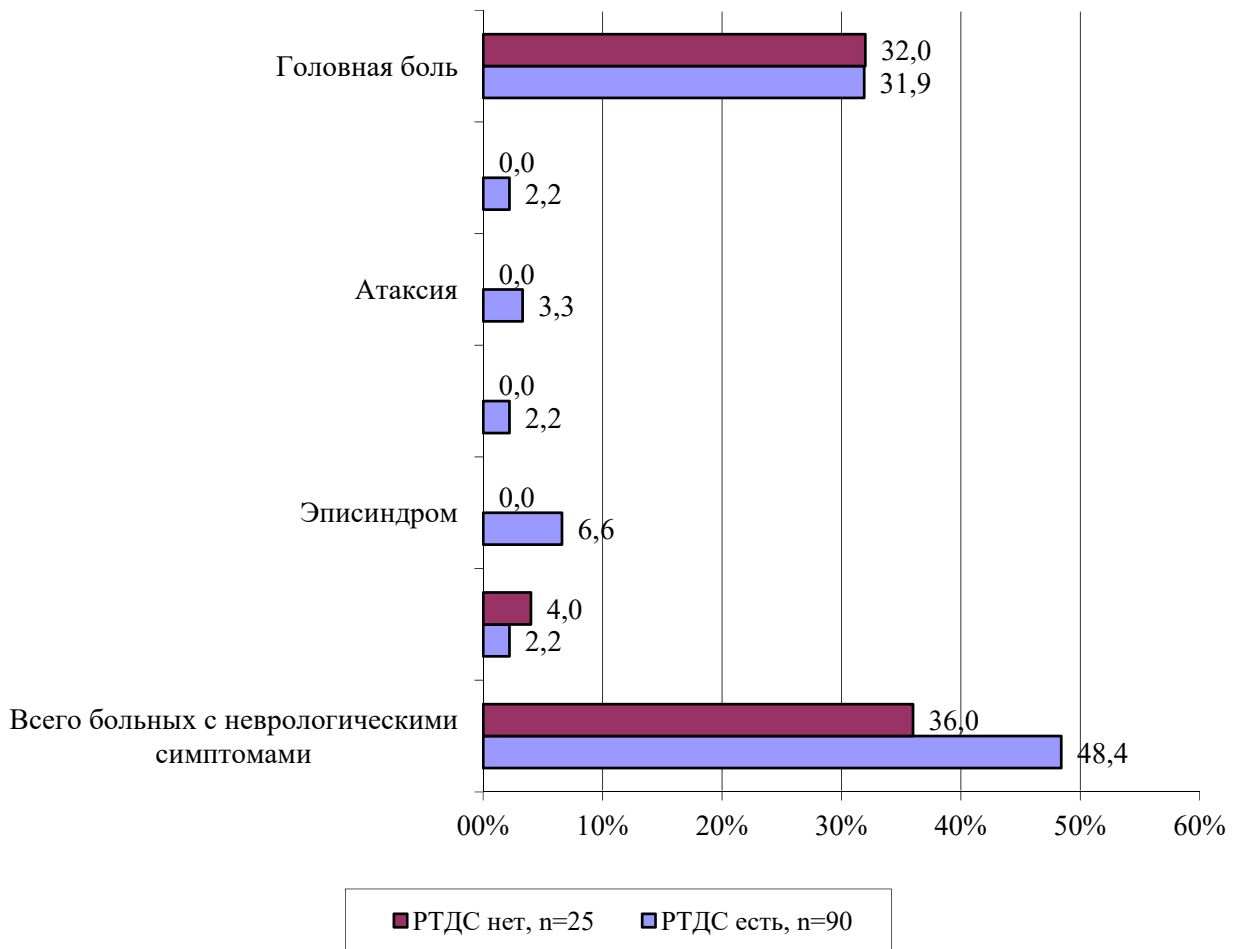


Рисунок 6. Частота и спектр неврологических симптомов у пациентов с ББ с РТДС и без них, %

При проведении одномерного корреляционного анализа отмечена положительная корреляция неврологических нарушений при ББ с изменениями, выявленными при нейровизуализации (МРТ) — мелкоочаговыми изменениями в белом веществе головного мозга и тромбозом синусов головного мозга, высокой степенью тяжести ББ и выраженностью депрессии по шкале MADRS (таблица 9).

Таблица 9. Коэффициенты корреляции неврологических нарушений с показателями, характеризующими пациентов с ББ (одномерный корреляционный анализ), $p < 0,05$

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена (R)
Мелкоочаговые изменения в белом веществе большого мозга по данным МРТ	0,48
Тромбоз синусов головного мозга по данным МРТ	0,36
Степень тяжести ББ по Ch. Zouboulis	0,36
Выраженность депрессии по шкале MADRS, балл	0,34

С целью иллюстрации сочетания тяжелого неврологического нарушения в рамках ББ и РТДС приводим клинический случай.

Клинический пример № 3. Пациентка Ц., 34 года, впервые поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2016 г. с жалобами на головные боли, ощущение шума в голове и в ушах, головокружение, тошноту по утрам, пошатывание при ходьбе, ощущение покалывания и онемения в ступнях, пальцах левой кисти и кончике языка; боли в животе; общую слабость, подъемы температуры до субфебрильных цифр; ухудшение памяти на последние события, снижение настроения, тревогу.

Из анамнеза известно, что с 28 лет после рождения ребенка стала отмечать появление единичных болезненных язвочек в полости рта, рецидивировавших около 3 раз в год. С лета 2015 г. (33 года) появились примеси крови в стуле. В конце февраля 2016 г. внезапно возникли боли в животе, ощущение тошноты, подъем температуры до субфебрильных цифр, жидкий стул до 5 раз в сут. Выполнены ЭГДС и колоноскопия, выявлены признаки эрозивного гастрита, дуоденита и проктита. Гастроэнтерологом назначен Салофальк 2 г/сут — без эффекта. С 24.03.2016 (34 года) принимала Метипред 20 мг/сут с последующим снижением дозы. На фоне терапии состояние пациентки улучшилось, однако при снижении дозы Метипреда до 12 мг/сут стала отмечать появление слабости, боли в суставах нижних конечностей, животе, жидкий стул с примесями. В апреле 2016 г. в НИИ

колопроктологии диагностирован язвенный колит в форме проктита, хронического рецидивирующего течения, назначен Метипред в дозе 16 мг/сут со снижением по 1 таблетке в нед до 8 мг/сут, Мекасол (месалазин) 400 мг 4 раза в сут и свечи Ультрапрокт на ночь. Состояние пациентки стабилизировалось. В начале июня 2016 г. пациентку стали беспокоить судороги в стопах, которые самостоятельно купировались через несколько дней. С 10.06.2016 стали беспокоить выраженные головные боли распирающего характера, ощущение шума в голове, заложенности в левом ухе. Принимала Сирдалуд с временным эффектом. После возвращения из Болгарии в июле 2016 г. возобновились выраженные головные боли. 09.07.2016 развился эпилептический приступ с кратковременной потерей сознания, прикусом языка и рвотой после приступа. 10.07.2016 госпитализирована в ГKB № 68 с диагнозом «закрытая черепно-мозговая травма». Выполнена компьютерная томография головы, выявлены диффузные изменения в височной доле справа, в лобной доле слева и в левом полушарии мозжечка, что было расценено как ушиб головного мозга. В неврологическом статусе определялся мелкоамблиопический нистагм и невыполнение пальценосовой пробы. В спинномозговой жидкости отмечалось повышение уровня белка до 1 г/л. По данным МРТ от 26.07.2016 выявлена картина менингоэнцефалита с локализацией множественных очагов в левой теменной и правой височной долях, в левом полушарии мозжечка, очаг в продолговатом мозге. Госпитализирована в НИИ неврологии. При поступлении в неврологический стационар выявлялись менингеальные симптомы, пальценосовая проба с легкой атаксией с двух сторон, неустойчивость в позе Ромберга, походка атаксическая, сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, патологических рефлексов нет, отмечались выраженная тревожность и снижение настроения. По данным МРТ головного мозга от 8 и 15 августа 2016 г. сохранялись очаговые изменения в субкортикальном белом веществе правой теменно-височной области, переднемедиальных отделах височных долей, больше справа, лобной доле левого полушария. Во время нахождения в стационаре осмотрена офтальмологом, выявлены признаки перенесенного двустороннего увеита. Выставлен диагноз «менингоэнцефалит», предположена ББ. За время пребывания в стационаре

проведена пульс-терапия Солу-Медролом (суммарно 5 г) в/в капельно, дексаметазоном (суммарно 96 мг), цефтриаксоном 3 г/сут в течение 8 дней. Назначен Финлепсин 200 мг 3 раза в сут, Грандаксин 50 мг 2 раза в сут. Выписана с положительной динамикой в виде регресса головных болей, атаксии и менингеального синдрома. Рекомендован прием Метипреда в дозе 40 мг через день, однако прием препарата начала только через 2 нед. На фоне снижения дозы до 24 мг через день возобновились головные боли. Выполнена повторная МРТ головного мозга, по данным которого отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее выявленных очагов. Направлена на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где диагностирована ББ с преимущественным поражением ЦНС. При HLA-типировании выявлен B5(51) антиген. Назначена терапия Метипредом 40 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут, рекомендована госпитализация в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Принимала Метипред через день по схеме 40–20 мг. 30.09.2016 повторно выполнена МРТ головного мозга, по данным которой отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров имеющихся очагов и появление новых в мозолистом теле, головке хвостатого ядра, левом лентикулярном ядре и левом полушарии мозжечка.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы сухие, обычной окраски. Слизистые бледно-розового цвета. Афт нет. Боль при пальпации в области большого вертела правого тазобедренного сустава, в поясничном отделе позвоночника, обеих большеберцовых костей. Небольшой правосторонний сколиоз позвоночника. Частота сердечных сокращений — 82 уд/мин, артериальное давление 120/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул нерегулярный, со склонностью к жидкому. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Грубых патологических неврологических знаков нет.

В анализах: Нв 135 г/л, лейкоциты $14,9 \times 10^9$ /л, СОЭ 3 мм/ч, СРБ 1,6 мг/л. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 35,2 сек, тромбиновое время 17,1 сек. В стационаре была начата активная иммуносупрессивная терапия Солу-Медролом (суммарно 3,5 г) и циклофосфаном (суммарно 1 г), назначен Метипред в дозе 40 мг/сут, однако сохраняющийся

субфебрилитет, отсутствие положительной динамики по данным МРТ головного мозга (от 20.09.2016) на фоне комбинированной интенсивной иммуносупрессивной терапии и увеличение очагов в правой височной доле головного мозга с формированием 2 малых абсцессов явились основанием для исключения сопутствующей нейроинфекции, в первую очередь токсоплазмоза, и отмены циклофосфана. Пациентка консультирована в Московском центре токсоплазмоза, анализ крови на антитела к токсоплазме и посев крови с целью выявления возможного возбудителя отрицательны. В течение 14 дней пациентка получала *ex juvantibus* терапию Бисептолом 960 мг — 2 раза в день с учетом предполагаемого токсоплазмоза. При проведении контрольной МРТ головного мозга с контрастированием 07.11.2016 отмечена незначительная положительная динамика магнитно-резонансной картины в виде уменьшения размеров очагов в левой лобной и в правой височной долях, но увеличились размеры очага в глубоких отделах правого полушария как проявления ББ. Для исключения редкой нейроинфекции пациентка была консультирована в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом, повторный анализ на ВИЧ отрицательный, однако выявлен выраженный иммунодефицит в иммунограмме. Учитывая выявленный вторичный иммунодефицит и магнитно-резонансную картину (множественные очаги с формированием кистозных полостей (абсцессов?)), устойчивую к длительной иммуносупрессивной терапии, не исключалась JC-вирусная лейкоэнцефалопатия. Начато снижение дозы ГК, лечение цитостатиками не возобновлялось, проведена терапия человеческим иммуноглобулином для внутривенного введения (20 г суммарно в декабре 2016 г. и феврале 2017 г.)

Состояние пациентки оставалось стабильным, афтозный стоматит не рецидивировал, однако сохранялись жалобы на головные боли, ощущение шума в голове, шаткость при ходьбе. К марту 2017 г. доза Метипреда снижена до 22 мг/сут. На этом фоне отметила усиление головных болей, болей в суставах, отмечено 2 эпизода онемения левой половины языка и 2 пальцев на левой руке, самостоятельно купировавшееся в течение нескольких минут.

Повторно госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в мае 2017 г. В связи с отсутствием достоверных данных в пользу инфекционного процесса проведена пульс-терапия Солу-Медролом (суммарно 2,75 г) и циклофосфаном 200 мг, доза Метипреда увеличена до 20 мг/сут. В качестве базисной терапии с учетом высокой эффективности при поражении ЦНС и меньшей вероятности развития вторичной инфекции назначен микофенолата мофетил (Селлсепт) в дозе 1,5 г/сут с последующим ее увеличением до 2 г/сут. Учитывая высокий риск инфекционных осложнений и анамнестически выраженный вторичный иммунодефицит, введен человеческий иммуноглобулин 10 г в/в капельно № 2. В стационаре в связи с сохраняющимися жалобами на снижение настроения, тревожность, плохой сон впервые осмотрена психиатром, выявлена хроническая тревожная депрессия (дистимия), КН, назначен антидепрессант Леривон 7,5 мг/сут, который в последующем принимала эпизодически при нарастании симптоматики.

При повторном МРТ головного мозга в июне 2017 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров очагов. К августу 2017 г. снизила дозу Метипреда до 15 мг/сут, на фоне чего отметила возобновление головных болей. Тогда же в связи с болями и гнойными выделениями из прямой кишки обследовалась в НИИ проктологии, диагностирован геморрой и трещина заднего прохода, *per rectum* назначались свечи. Дозу СеллСепта снизила до 1,5 г/сут, принимала в течение 2 нед, на фоне чего усилились головные боли, а в конце августа появилась афта на слизистой верхней губы (зажила в течение 5 дней). С начала сентября дозу СеллСепта вновь увеличила до 2 г/сут, Метипреда — до 14 мг/сут. По данным МРТ головного мозга от 13.09.2017 выявлены новые очаги вазогенного отека до 15×13 мм в белом веществе лобной доли, которые расценены как признаки обострения основного заболевания.

В сентябре 2017 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой СеллСепт был отменен и начата терапия препаратом интерферона-α2А (Роферон) в дозе 6 млн МЕ 3 раза в нед. Введение препарата переносила плохо — отмечался выраженный гриппоподобный синдром в день инъекции (лихорадка до 38–39 °С, ломота,

выраженная слабость, усиление головной боли). Препарат отменен через месяц. С 15.10.2017 возобновлена терапия СеллСептом в дозе 2 г/сут. В связи с сохраняющимися головными болями, температурой и слабостью 27.10 и 03.11.2017 в/м вводился дексаметазон 8 и 32 мг соответственно с хорошим эффектом. По данным МРТ головного мозга от 03.11.2017 отмечена отрицательная динамика в виде увеличения зон поражения в правой лобно-теменной и правой височной зонах, а также вокруг задних отделов левого бокового желудочка. Пациентка была повторно госпитализирована, проведена активная противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия Метипредом (суммарно 4 г), доза Метипреда внутрь увеличена до 32 мг/сут *per os*. В качестве базисного препарата назначен азатиоприн в дозе 100 мг/сут, а также с учетом прогрессирующего поражения ЦНС, резистентного к проводимой терапии, впервые назначена терапия ГИБП адалимумабом (Хумирой) в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. В связи с сохраняющимися тревожно-депрессивными симптомами возобновлена терапия антидепрессантом Леривоном (миансерином) 7,5 мг/сут. На фоне данной терапии отмечен постепенный (к 3-му мес) регресс неврологической и психиатрической симптоматики и стойкая положительная динамика по данным МРТ.

Диагноз пациентки можно сформулировать следующим образом: ББ — рецидивирующий афтозный стоматит, паренхиматозное поражение ЦНС по типу рецидивирующего менингоэнцефалита, поражение ЖКТ (эрозивный гастродуоденит, язвенный проктит), суставов (артралгии); в анамнезе поражение глаз (двусторонний передний увеит), HLA B5(51) — положительный. Хроническая тревожная депрессия (дистимия).

Данный случай является примером тяжелого, резистентного ко всем использующимся для лечения ББ иммуносупрессивным препаратам, поражения ЦНС, успешно леченного с помощью ГИБП адалимумаба, и сопутствующей хронической депрессии (дистимии), регрессировавшей только после длительного систематического приема антидепрессанта.

Таким образом, неврологические нарушения при ББ встречаются значительно реже, чем РТДС, не ассоциируются с большей их частотой, но характеризуются

более выраженной депрессией. Неврологические нарушения в большинстве своем являются следствием органического поражения сосудов головного мозга, что подтверждается при нейровизуализации.

3.4. Когнитивные нарушения при болезни Бехчета

КН, выявленные у 91 (78,4%) из 116 обследованных больных ББ, имеют особое значение. Именно они могут являться одной из основных причин существенной низкой приверженности лечению (комплаентности) этих пациентов.

У большинства больных (86 (94,5%) из 91) КН были легкими и умеренными, выраженные КН отмечены у 5 (5,49%) из 91 (деменция — 4, олигофрения — 1). Легкие КН характеризовались незначительным нарушением мнестической функции и снижением уровня обобщения, умеренные — более значимым нарушением памяти, замедлением динамики мышления, неустойчивостью внимания, быстрой истощаемостью, снижением уровня обобщения.

Среди выявленных КН преобладали нарушения концентрации внимания (80 (87,9%) из 91), механической (непосредственной) памяти (50 (54,9%) из 91), органическое нарушение памяти выявлялось у 44 (48,3%) из 91 пациентов, реже встречались нарушения логического мышления (39 (42,8%) из 91) и ассоциативной (опосредованной) памяти (32 (35,2%) из 91).

Несмотря на молодой возраст, больные ББ с КН были статистически значимо старше пациентов без таковых ($34,7 \pm 9,49$ против $28,7 \pm 9,70$ года, $p=0,006$), но при этом не имели различий по длительности ББ (120,0 [72,0; 192,0] против 96,0 [36,0; 192,0] мес, $p=0,225$). Общая активность ББ по шкале ВДСАФ также значимо не отличалась в группах больных с КН и без них ($4,02 \pm 2,06$ против $3,28 \pm 1,96$ баллов, $p=0,107$). Статистически значимых различий по частоте отдельных клинических проявлений и характеру терапии ББ также не отмечалось, однако отмечено, что уровень фибриногена у пациентов с КН был значимо выше ($p=0,026$) (таблица 10).

Таблица 10. Сравнительная характеристика пациентов с ББ с КН и без них

Признак	КН есть, n=91	КН нет, n=25	p
Возраст, годы	34,7±9,49	28,7±9,70	0,006
Женщины, n (%)	24 (26)	11 (44)	н/д
Мужчины, n (%)	67 (74)	14 (56)	н/д
Длительность ББ, мес	120,0 [72,0; 192,0]	96,0 [36,0; 192,0]	н/д
BDCAF, балл	4,02±2,06	3,28±1,96	н/д
Высокая степень тяжести ББ	62 (68,1)	15 (60)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм	59,5±21,3	56,3±23,3	н/д
HAQ, балл	0,000 [0,000; 0,875]	0,125 [0,000; 0,750]	н/д
EQ-5D, балл	0,67 [0,29; 0,80]	0,62 [0,52; 0,73]	н/д
Клинические проявления ББ:			
- рецидивирующий афтозный стоматит	43 (47,2)	16 (64,0)	н/д
- язвы гениталий	15 (16,5)	5 (20,0)	н/д
- поражение кожи	58 (63,7)	18 (72,0)	н/д
- поражение глаз	67 (73,6)	14 (56,0)	н/д
- поражение сосудов	19 (20,9)	6 (24,0)	н/д
- поражение ЖКТ	11 (12,1)	2 (8,00)	н/д
- поражение суставов	51 (56,0)	12 (48,0)	н/д
вчСРБ, мг/л	3,5 [1,25; 14,9]	2,0 [0,7; 14,3]	н/д
СОЭ, мм/ч	6,0 [4,0; 12,0]	6,5 [4,0; 11,5]	н/д
Гемоглобин, г/л	142,1±17,0	136,1±12,4	н/д
Холестерин, ммоль/л	5,55±1,41	4,90±0,85	н/д
Фибриноген, г/л	3,41 [2,94; 4,16]	2,87 [2,49; 3,23]	0,026
Пациенты, принимавшие ГК	77 (84,6)	22 (88,0)	н/д
Доза ГК внутрь, мг/сут	8,0 [5,0; 12,0]	6,5 [4,0; 12,0]	н/д
Пациенты, принимавшие иммуносупрессивные препараты	86 (94,5)	21 (84,0)	н/д
Пациенты, принимавшие ГИБП	16 (17,6)	4 (16,0)	н/д
Длительность приема ГК, мес	4,5 [0,0; 36,0]	12,0 [0,0; 25,0]	н/д

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$, M_e [25%; 75%] или количество (доля в процентах).

Важно отметить, что РТДС диагностировались у пациентов с КН значительно чаще, чем без КН (78 (85,7%) из 91 против 13 (52,0%) из 25, $p=0,001$). По спектру РТДС среди пациентов с КН чаще, хотя и не значительно, встречались хронические варианты депрессии — дистимия (у 29 (31,7%) из 91 против 5 (20,0%) из 25, $p=0,207$) и рекуррентное депрессивное расстройство (у 22 (24,4%) из 91 против 4 (16,7%) из 25, $p=0,271$). При этом расстройство адаптации с тревожными симптомами выявлялось достоверно чаще у пациентов с КН (у 11 (12,2%) из 91 против 0 из 25, $p=0,002$) (рисунок 7).

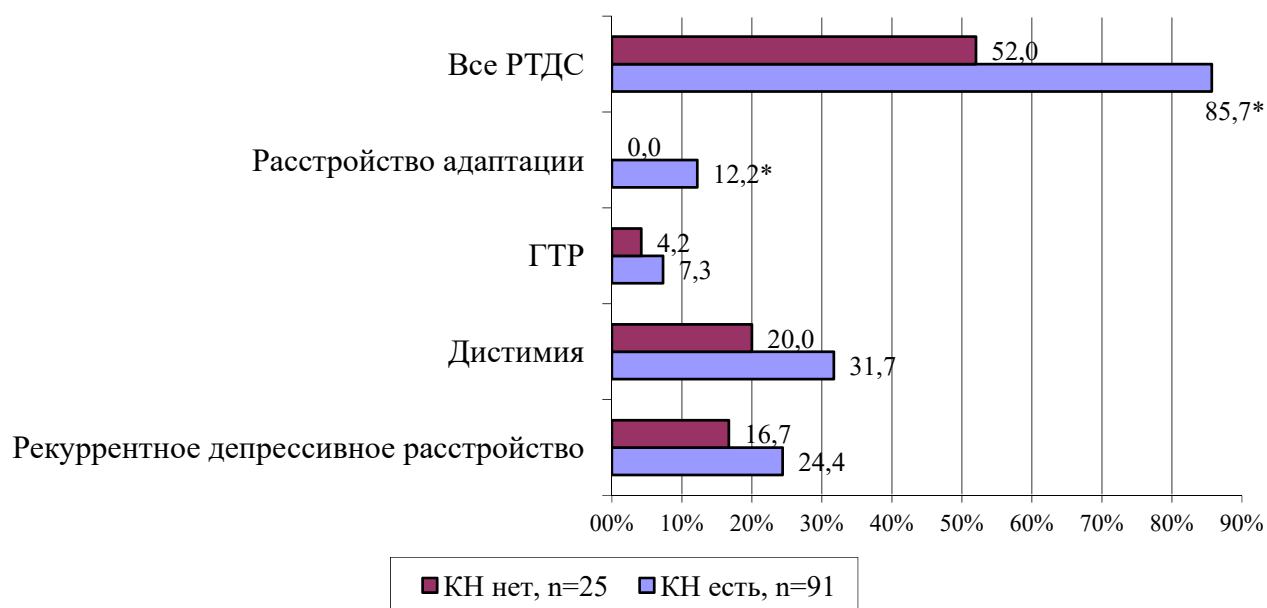


Рисунок 7. Частота и спектр тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ББ с КН и без них, %; * $p < 0,05$

Выраженность депрессии по шкале MADRS у больных с КН была достоверно выше ($16,5 \pm 6,43$ против $12,3 \pm 4,29$, $p = 0,009$), однако не превышала порога умеренной выраженности (рисунок 8).

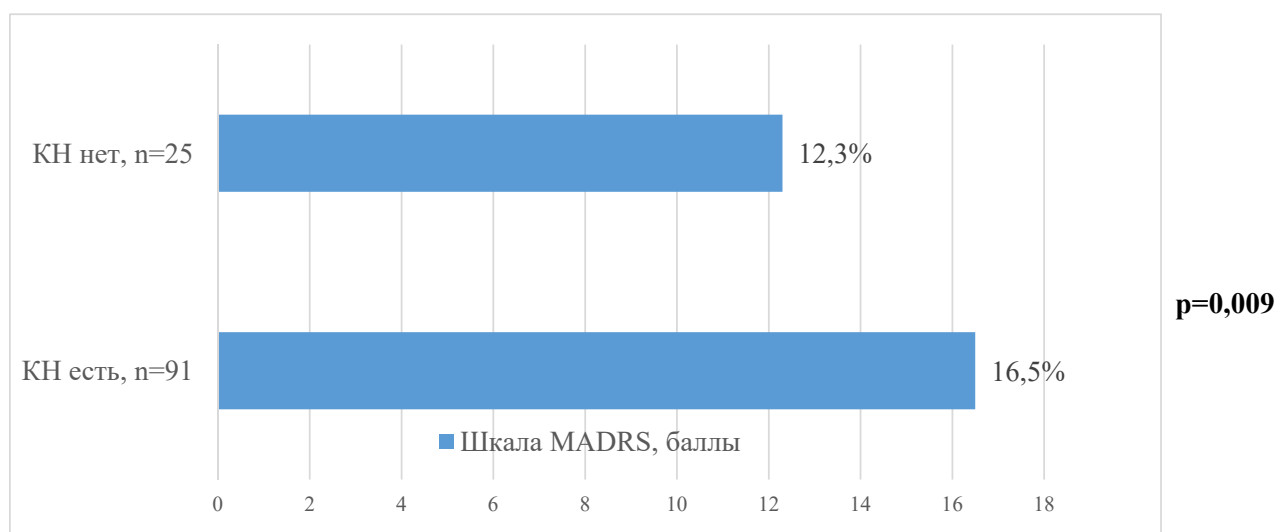


Рисунок 8. Сравнение выраженности депрессии по шкале MADRS у пациентов с ББ с КН и без них

Также было установлено, что у больных с КН значительно чаще наблюдалось влияние хронических психосоциальных стрессовых факторов (83 (91,5%) из 91 против 16 (62,5%) из 25, $p = 0,001$), предшествующих развитию ПР (рисунок 9).

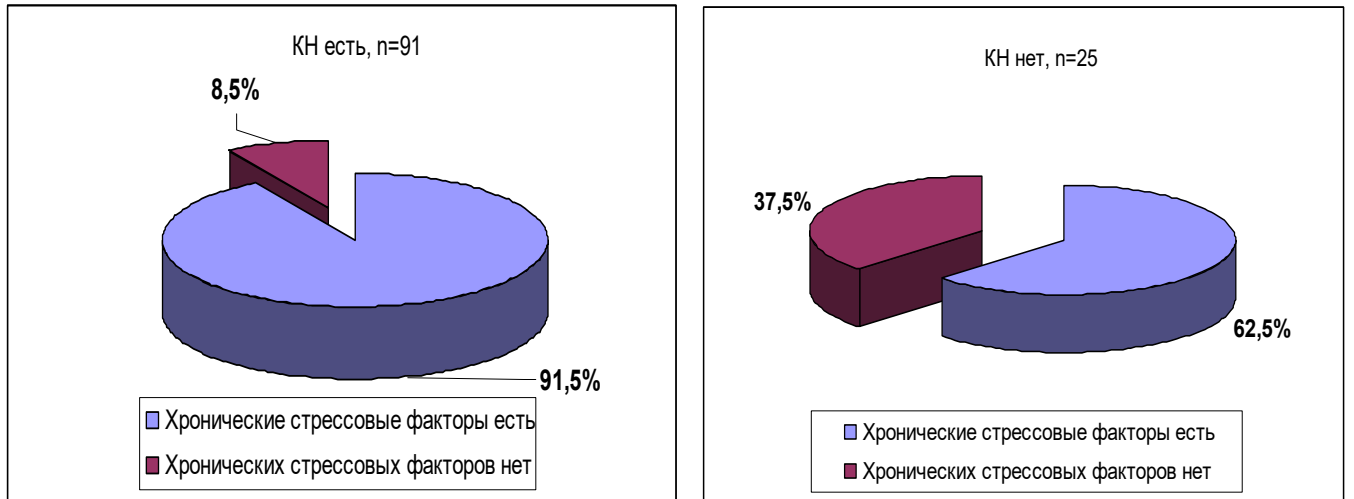


Рисунок 9. Сравнение частоты встречаемости хронических стрессовых факторов у пациентов с ББ с КН и без них

Неврологические симптомы как в анамнезе (у 24 (26,4%) из 91 против 8 (32,0%) из 25, $p=0,44$), так и на момент включения в исследование (у 30 (32,9%) из 91 против 9 (37,5%) из 25, $p=0,39$) у пациентов с КН и без таковых выявлялись с одинаковой частотой и в целом были достоверно менее частыми, чем РТДС (у 30 (32,9%) из 91 против 78 (85,7%), $p<0,001$). Не различались группы и по частоте отдельных неврологических симптомов (рисунок 10).

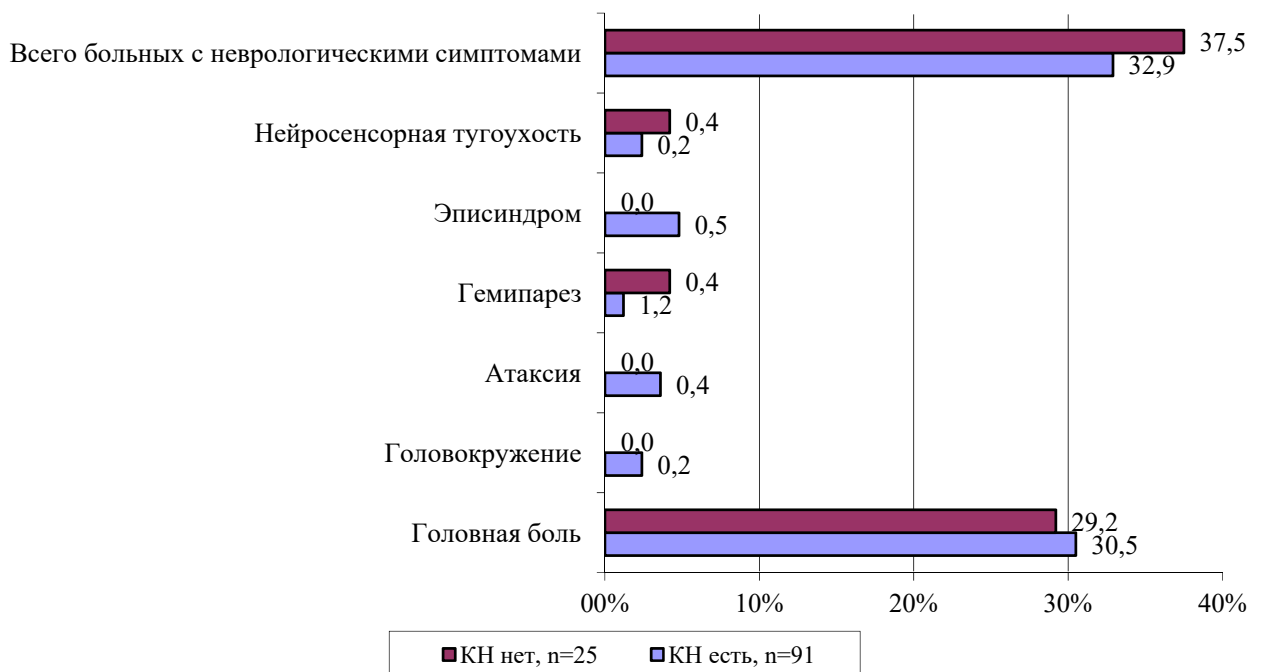


Рисунок 10. Частота и спектр неврологических симптомов у пациентов с ББ с КН и без них, %

При анализе данных МРТ головного мозга у 55 пациентов (44 — с КН и 11 — без КН) установлено, что у пациентов с КН достоверно чаще выявлялись хронические множественные, преимущественно субкортикальные (у 18 (40,9%) из 44 против 1 (9,09%) из 11, $p=0,048$) мелкоочаговые изменения в белом веществе, имеющие гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях, и гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях, а также на изображениях FLAIR при сравнении с больными без КН. Очаговые изменения выявлялись преимущественно в лобных долях как среди пациентов с КН, так из без таковых, однако частота данной локализации была значимо выше в группе больных с КН (у 32 (72,7%) из 44 против 3 (27,3%) из 11, $p=0,002$) (таблицы 11, 12).

Таблица 11. Тип магнитно-резонансных изменений у пациентов с ББ с КН и без них (n=55)

Данные МРТ (качественные изменения)	КН есть, n (%)	КН нет, n (%)	p
Мелкоочаговые изменения по типу глиоза в T2-взвешенном режиме	31 (70,4)	5 (45,4)	н/д
Множественные очаги глиоза в белом веществе	18 (40,9)	1 (9,09)	$p=0,048$
Очаговые инфарктоподобные изменения	7 (15,9)	0	н/д
Очаги отека мозговой ткани	3 (6,81)	0	н/д
Геморрагии в паренхиме мозга	2 (4,54)	0	н/д
Атрофия коры головного мозга	3 (6,81)	1 (9)	н/д
Внутричерепная гипертензия	15 (34,1)	3 (27,3)	н/д
Расширение периваскулярных пространств	20 (45,4)	3 (27,3)	н/д
Тромбоз синусов головного мозга	5 (11,4)	3 (27,3)	н/д
Аномалия развития мозговых синусов	6 (13,6)	4 (36,4)	н/д
Нет изменений	6 (13,6)	5 (45,4)	н/д

Таблица 12. Локализация магнитно-резонансных изменений у пациентов с ББ или без КН (n=55)

Данные МРТ (локализация поражения)	КН есть, n (%)	КН нет, n (%)	p
Белое вещество большого мозга	32 (72,7)	3 (27,3)	0,002
Базальные ядра	11 (25,0)	2 (18,2)	н/д
Таламус	5 (11,4)	0	н/д
Ствол мозга	8 (18,1)	2 (18,2)	н/д

При проведении корреляционного анализа отмечена положительная корреляция КН при ББ с мелкоочаговыми изменениями в белом веществе большого мозга по данным МРТ, наличием и выраженностью тревоги и депрессии, нарушениями сна, астенией, низкой приверженностью лечению, хроническими стрессовыми факторами, возрастом больных, активностью ББ по шкале BDCAF, уровнем холестерина и мужским полом (таблица 13).

Таблица 13. Коэффициенты корреляции КН с показателями, характеризующими пациентов с ББ (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Мелкоочаговые изменения в белом веществе большого мозга по данным МРТ	0,419	0,001
Нарушение сна	0,392	<0,001
Стресс	0,356	<0,001
Некомплаентность (на момент обследования)	0,272	0,004
Возраст, годы	0,263	0,004
Дебют ПР до ББ	-0,248	0,016
Астения	0,219	0,021
HADS-A \geq 8	0,215	0,026
Холестерин, ммоль/л	0,202	0,038
ИМТ	0,193	0,069
BDCAF, балл	0,161	0,086
Пол	-0,158	0,090
Длительность постановки диагноза, годы	0,150	0,109
HADS-D \geq 8	0,138	0,159
Терапия ББ, годы	0,115	0,117

В результате одномерного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, связанным с КН при ББ были органические мелкоочаговые изменения в белом веществе головного мозга, выявленные по данным МРТ, однако данный показатель не мог быть включен в модель прогнозирования КН в связи с малочисленностью группы с МРТ (n=44), так как это снижает качество прогноза. Вторым по силе фактором, связанным с КН при ББ был фактор нарушения сна, в связи с чем именно он был включен в регрессионную

модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору нарушения сна был добавлен следующий по силе фактор — стресс, и т.д. [4–6].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что КН у пациентов с ББ ассоциируются в первую очередь с наличием стрессовых факторов, низкой приверженностью лечению, возрастом пациентов, уровнем холестерина, мужским полом, активностью заболевания по BDCAF, а также высокой вероятностью РТДС (HADS \geq 8 баллов) (таблица 14).

Таблица 14. Коэффициенты прогноза выявления КН у пациентов с ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,375	0,273	–
Стресс	0,497	0,152	0,301
Некомплаентность (на момент обследования)	0,136	0,051	0,253
Возраст, годы	0,007	0,004	0,175
Холестерин, ммоль/л	0,053	0,029	0,172
Женский пол	-0,068	0,087	-0,075
BDCAF, балл	0,020	0,019	0,097
HADS-D \geq 8	0,020	0,097	0,020
HADS-A \geq 8	0,156	0,079	0,184

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление КН у пациентов с ББ:

$$\begin{aligned} \text{прогноз выявления КН} = & -0,375 + 0,497 \times \text{стресс} + 0,136 \times \text{некомплаентность} + \\ & + 0,007 \times \text{возраст} + 0,053 \times \text{холестерин} - 0,068 \times \text{пол} + 0,020 \times \text{BDCAF} + 0,020 \times \\ & \times \text{HADS-D} \geq 8 + 0,156 \times \text{HADS-A} \geq 8, \end{aligned}$$

где стресс — наличие стрессовых факторов (1 — есть, 0 — нет); некомплаентность — плохая приверженность лечению пациента с ББ (1 — есть, 0 — нет); возраст — возраст пациента в годах; холестерин — уровень холестерина, ммоль/л, пол — пол пациента (1 — мужской, 2 — женский); BDCAF — степень активности ББ в баллах; HADS депрессии ≥ 8 и HADS тревоги ≥ 8 (1 — есть, 0 — нет).

Например, если пациент с ББ, мужчина в возрасте 32 лет, который находится под влиянием стрессовых факторов, плохо выполняет рекомендации врача (некомплаентен), его уровень холестерина 4,7 ммоль/л, активность ББ по шкале BDCAF 2 балла, при этом HADS тревоги 10 баллов, а HADS депрессии 7 баллов, то вероятность выявления у него КН будет равна:

$$-0,375 + 0,497 \times 1 + 0,136 \times 1 + 0,007 \times 32 + 0,053 \times 4,7 - 0,068 \times 1 + 0,020 \times 2 + 0,020 \times 0 + 0,156 \times 1 = 0,86.$$

Такое значение прогноза (0,86) означает, что с вероятностью 97,9% у данного пациента будут выявлены КН (таблица 15).

Таблица 15. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления КН у пациента с ББ

Величина прогноза выявления КН, n=86	КН нет, n	КН есть, n	Доля больных с КН, %
До 0,5 включительно	5	2	28,6
От 0,5 до 0,8	6	25	80,6
Более 0,8	1	47	97,9

Для иллюстрации прогностической силы факторов (стресс, некомплаентность, мужской пол и возраст пациентов, уровень холестерина, активность ББ по шкале BDCAF, высокая вероятность РТДС по обеим подшкалам HADS, вошедшим в многофакторную модель прогнозирования выявления КН у пациентов с ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 11).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,848, 95% ДИ (0,740; 0,956).

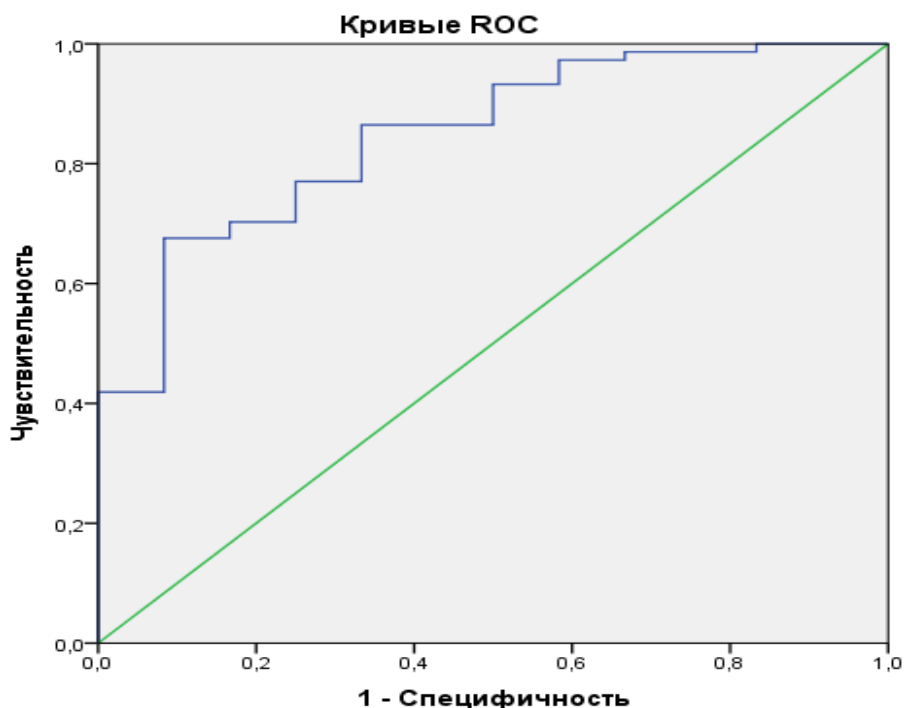


Рисунок 11. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза выявления КН у пациентов с ББ (площадь под кривой=0,848)

Таким образом, КН преимущественно легкой и умеренной степени выраженности являются отличительной характеристикой больных ББ, чаще выявляются у мужчин и ассоциируются с органическим поражением головного мозга на фоне высокой активности ББ и сопутствующих РТДС, спровоцированных хроническими стрессовыми факторами, усугубляются с возрастом в условиях гиперхолестеринемии и являются одной из причин низкой приверженности лечению.

3.5. Усталость и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета

Клинически значимую усталость ощущали 47 (44,3%) из 106 больных ББ, заполнивших шкалу усталости FSS. Чтобы уточнить степень связи усталости с основными клинико-лабораторными показателями и различными РТДС, все обследованные пациенты были разделены на 2 группы — с клинически значимой

усталостью (≥ 4 баллов по шкале усталости) и без клинически значимой усталости (< 4 баллов по шкале усталости) (таблица 16).

Не было выявлено связи клинически значимой усталости с возрастом, полом, текущей активностью болезни по шкале BDCAF, отдельными клиническими проявлениями, степенью тяжести по Ch. Zouboulis, длительностью ББ и ООСЗ по ВАШ. Пациенты двух групп также не отличались по средним значениям СОЭ, вчСРБ, гемоглобина, холестерина и фибриногена, однако больные с выявленной клинически значимой усталостью имели достоверно ($p=0,007$) более высокий балл по Стэнфордской шкале качества жизни (HAQ) и более низкий по шкале EQ-5D ($p=0,007$). Группы достоверно не отличались как по числу пациентов, принимающих ГК и иммуносупрессивные препараты, так и по длительности терапии.

Таблица 16. Сравнительная характеристика пациентов с ББ в зависимости от наличия клинически значимой усталости

Признак	Клинически значимая усталость		p
	есть, n=47	нет, n=59	
Возраст, годы	34,1±9,67	32,9±1,27	н/д
Мужчины	29 (62)	43 (73)	н/д
Женщины	18 (38)	16 (27)	н/д
Длительность ББ, мес	120,0 [84,0; 192,0]	144,0 [84,0; 180,0]	н/д
BDCAF, балл	4,26±1,86	3,61±0,28	н/д
Высокая степень тяжести ББ	33 (70,2)	37 (62,7)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм	56,1±23,1	61,1±2,91	н/д
HAQ, балл	0,562 [0,000; 1,250]	0,000 [0,000; 0,375]	0,007
EQ-5D, балл	0,52 [-0,11; 0,66]	0,76 [0,62; 0,83]	0,007
Клинические проявления ББ:			
- рецидивирующий афтозный стоматит	28 (59,6)	26 (44,1)	н/д
- язвы гениталий	9 (19,2)	8 (13,5)	н/д
- поражение кожи	27 (57,4)	40 (67,8)	н/д
- поражение глаз	30 (63,8)	42 (71,2)	н/д
- поражение ЦНС	16 (34,0)	12 (20,3)	н/д
- поражение сосудов	10 (21,3)	15 (25,4)	н/д
- поражение ЖКТ	6 (12,7)	4 (6,78)	н/д
- поражение суставов	26 (55,3)	31 (52,5)	н/д
вчСРБ, мг/л	3,5 [1,6; 16,0]	3,35 [1,1; 11,7]	н/д
СОЭ, мм/ч	6,0 [4,0; 12,5]	5,0 [3,0; 10,0]	н/д

Признак	Клинически значимая усталость		p
	есть, n=47	нет, n=59	
Гемоглобин, г/л	139,3±17,7	143,3±2,06	н/д
Холестерин, ммоль/л	5,30±1,47	5,57±0,17	н/д
Фибриноген, г/л	3,22 [2,88; 4,01]	3,17 [2,89; 4,15]	н/д
Количество пациентов, принимавших ГК	38 (80,8)	54 (91,5)	н/д
Доза ГК внутрь, мг/сут	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [5,0; 12,0]	н/д
Количество пациентов, принимавших иммуносупрессивные препараты	46 (97,9)	51 (86,4)	н/д
Количество пациентов, принимавших ГИБП	7 (14,9)	12 (20,3)	н/д
Длительность терапии ББ, мес	5,0 [0,0; 37,5]	6,0 [0,0; 26,0]	н/д

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$, Me [25%; 75%] или количество (доля в процентах).

Уровень депрессии и тревоги, оцененный с помощью шкалы HADS, а также уровень повседневного стресса по шкале PSS-10 были значимо выше среди пациентов с клинически значимой усталостью (рисунок 12).

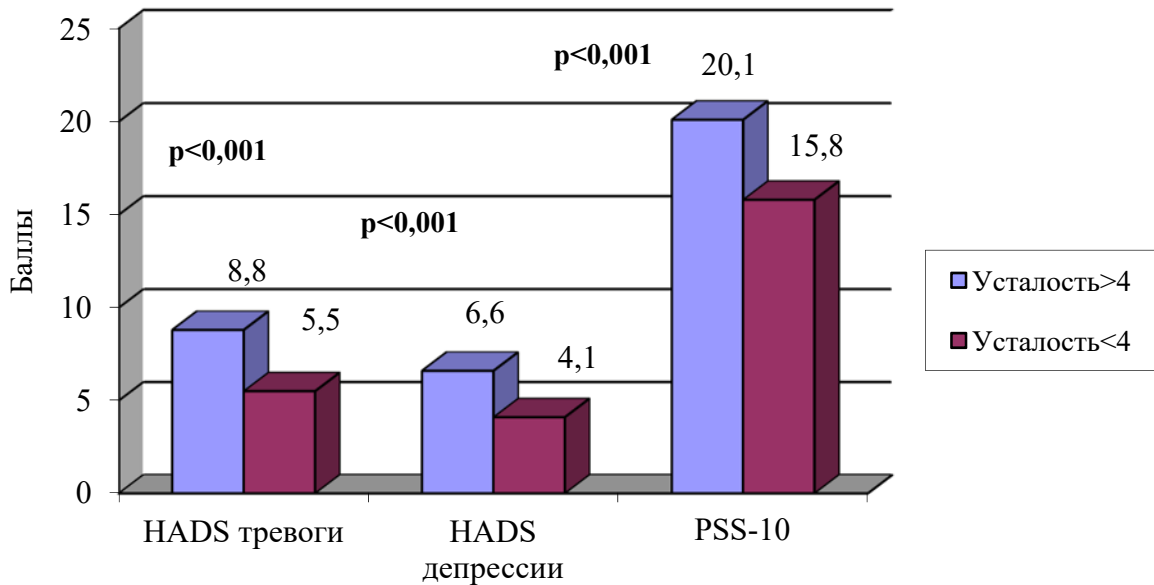


Рисунок 12. Выраженность тревоги, депрессии и повседневного стресса у пациентов с ББ с клинически значимой усталостью и без нее

Вероятность выявления среди больных ББ с клинически значимой усталостью больных с депрессивным (≥ 8 баллов по подшкале депрессии HADS) и тревожным расстройством (≥ 8 баллов по подшкале тревоги HADS) была соответственно в 1,54–2,43 раза выше по сравнению с теми, у кого усталости не

было. Больные с тревожной депрессией (≥ 8 баллов по каждой подшкале HADS) в 2 раза чаще встречались в группе с клинически значимой усталостью (таблица 17).

Таблица 17. Частота депрессивного, тревожного расстройства и тревожной депрессии в зависимости от наличия клинически значимой усталости у пациентов с ББ

Показатели	Клинически значимая усталость				ОР (95% ДИ)	p
	есть (FSS ≥ 4 баллов), n=47 (из них с HADS- A/D ≥ 8 баллов 41)		нет (FSS < 4 баллов), n=59 (из них с HADS- A/D ≥ 8 баллов 20)			
	n	%	n	%		
HADS депрессии ≥ 8 баллов	13	27,6	8	13,6	1,54 (0,57–4,13)	0,059
HADS тревоги ≥ 8 баллов	28	59,6	12	20,3	2,43 (1,02–5,75)	$< 0,001$
HADS депрессии и тревоги ≥ 8 баллов	11	23,4	3	5,08	2,00 (0,52–7,69)	0,006

Примечание: пациенты, у которых результат по обеим шкалам ≥ 8 баллов, учтены одновременно во всех трех строках таблицы.

Что касается встречаемости различных РТДС у больных с выраженной усталостью, то достоверных различий по встречаемости рекуррентного депрессивного расстройства, дистимии, ГТР и расстройств адаптации в исследованных группах выявлено не было, однако достоверно чаще (у 39 (82,9%) из 47 против 28 (47,4%) из 59, ОР=1,27, 95% ДИ=0,74–2,18, $p=0,029$) среди больных с усталостью встречались нарушения сна (таблица 18).

Таблица 18. Частота различных вариантов РТДС, нарушений сна у пациентов с ББ в зависимости от наличия клинически значимой усталости

Показатели	Клинически значимая усталость				ОР (95% ДИ)	p
	есть (FSS ≥ 4 баллов), n=47 (из них с РТДС 41)		нет (FSS < 4 баллов), n=59 (из них с РТДС 44)			
	n	%	n	%		
Рекуррентное депрессивное расстройство	16	34,0	18	30,5	1,06 (0,52–2,15)	0,433
Дистимия	17	36,1	15	25,4	1,18 (0,56–2,51)	0,224
ГТР	3	6,38	5	8,47	0,86 (0,20–3,63)	0,491
Расстройство адаптации	5	10,6	6	10,2	1,0 (0,28–3,45)	0,624
Нарушения сна	39	82,9	28	47,4	1,27 (0,74–2,18)	0,029

Примечание: пациенты с нарушениями сна учтены отдельно от пациентов с РТДС.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз выявления клинически значимой усталости был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции наличия клинически значимой усталости с различными показателями, характеризующими ББ и РТДС (таблица 19).

Таблица 19. Коэффициенты корреляции клинически значимой усталости с показателями, характеризующими ББ и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
HADS-A ≥ 8	0,414	<0,001
PSS-10	0,386	<0,001
Астенический синдром	0,381	<0,001
Нарушение сна	0,364	<0,001
Головная боль	0,328	<0,001
BDCAF, балл	0,210	0,031
РДТ, полученные до 7 лет	-0,197	0,057
HADS-D ≥ 8	0,182	0,063
Афтозный стоматит	0,167	0,089
Поражение ЦНС	0,162	0,099
Хронический стресс	0,158	0,129
Трофические нарушения в анамнезе	0,148	0,129
Гемоглобин, г/л	-0,134	0,194
Женский пол	0,118	0,224
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	0,101	0,330
Поражение глаз	-0,063	0,518
Дебют ПР до ББ	0,058	0,590

В результате одномерного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, связанным с клинически значимой усталостью при ББ, является клинически значимая тревога (HADS-A ≥ 8), соответствующая высокой вероятности тревожного расстройства, в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная

модель прогнозирования, в которой к фактору $HADS-A \geq 8$ был добавлен следующий по силе фактор — выраженность стресса по шкале PSS-10, и т.д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина поправленного квадрата коэффициента корреляции. Если полученная величина поправленного квадрата коэффициента корреляции не возрастала по сравнению с полученной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [105-107]. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что клинически значимая усталость в первую очередь связана с высокой вероятностью РТДС ($HADS \geq 8$ по обеим подшкалам) (отрицательный коэффициент показателя подшкалы HADS-D в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), выраженностью повседневного стресса по шкале PSS-10, наличием головных болей, нарушений сна, высоких уровней СОЭ по Вестергрену и активности основного заболевания по шкале BDCAF, а также наличием афтозного стоматита (таблица 20).

Таблица 20. Коэффициенты прогноза выявления клинически значимой усталости у пациентов с ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,326	0,184	—
PSS-10, баллы	0,013	0,010	0,139
Нарушение сна	0,240	0,109	0,231
Афтозный стоматит	0,077	0,101	0,077
Головная боль	0,213	0,107	0,200
BDCAF, баллы	0,019	0,025	0,076
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	0,005	0,005	0,102
HADS-D ≥ 8	-0,009	0,127	-0,007
HADS-A ≥ 8	0,220	0,117	0,216

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза (таблица 21) была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление клинически значимой усталости у пациентов с ББ:

$$\begin{aligned} \text{прогноз выявления клинически значимой усталости} = & -0,326 + 0,013 \times \text{PSS-10} + \\ & + 0,240 \times \text{нарушение сна} + 0,077 \times \text{афтозный стоматит} + 0,213 \times \text{головная боль} + \\ & + 0,019 \times \text{BDCAF} + 0,005 \times \text{СОЭ (по Вестергрену)} - 0,009 \times \\ & \times \text{HADS депрессии} \geq 8 + 0,220 \times \text{HADS тревоги} \geq 8, \end{aligned}$$

где PSS-10 — в баллах; нарушение сна, афтозный стоматит и головная боль — наличие данных симптомов у пациента (1 — есть, 0 — нет); BDCAF — степень активности ББ в баллах; СОЭ — в мм/ч; HADS депрессии ≥ 8 и HADS тревоги ≥ 8 (1 — есть, 0 — нет).

Например, если пациент с ББ набирает 12 баллов по шкале стресса PSS-10, жалуется на нарушение сна и головные боли, у него имеются рецидивы афтозного стоматита, активность ББ по шкале BDCAF 3 балла, уровень СОЭ (по Вестергрену) 22 мм/ч, при этом HADS тревоги 9 баллов, а HADS депрессии 5 баллов, то вероятность выявления у него клинически значимой усталости будет равна:

$$\begin{aligned} -0,326 + 0,013 \times 12 + 0,240 \times 1 + 0,077 \times 1 + 0,213 \times 1 + 0,019 \times 3 + 0,005 \times 22 - \\ - 0,009 \times 0 + 0,220 \times 1 = 1,07. \end{aligned}$$

Такое значение прогноза (1,07) означает, что с вероятностью 100% у данного пациента будет выявлена клинически значимая усталость (таблица 21).

Таблица 21. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления клинически значимой усталости у пациентов с ББ

Величина прогноза клинически значимой усталости, n=82	Клинически значимая усталость		Доля больных с клинически значимой усталостью, %
	нет	есть	
До 0,5 включительно	36	10	21,7
От 0,5 до 0,9	10	21	61,7
Более 0,9	0	5	100,0

Для иллюстрации прогностической силы факторов (выраженности стресса по шкале PSS-10, высокой вероятности РТДС по шкале HADS, наличия нарушений сна, афтозного стоматита и головных болей, активности заболевания по индексу BDCAF и уровня СОЭ по Вестергрену), вошедших в многофакторную модель прогнозирования выявления клинически значимой усталости у пациентов с ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 13).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,803 (ДИ 0,708; 0,899).

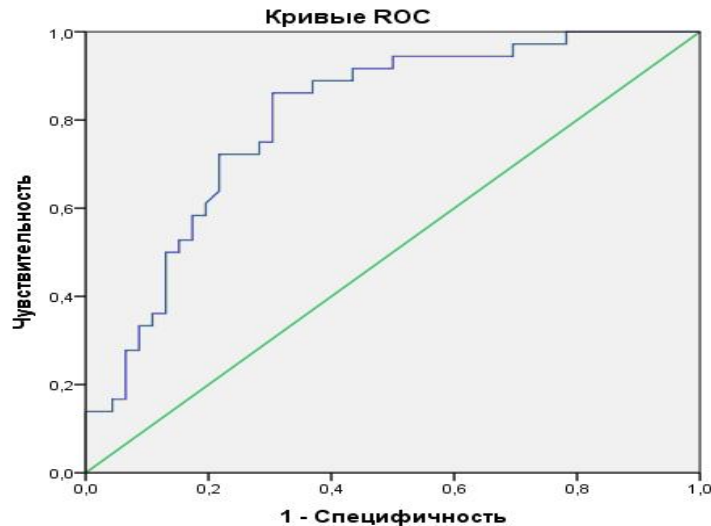


Рисунок 13. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза выявления клинически значимой усталости у пациентов с ББ (площадь под кривой=0,803)

Таким образом, установлено, что клинически значимая усталость у пациентов с ББ ассоциируется в первую очередь с наличием и выраженностью хронического повседневного стресса, тревожно-депрессивного расстройства и нарушений сна. Кроме того, она обусловлена высокой воспалительной активностью ББ и ассоциируется с такими клиническими проявлениями, как рецидивирующий афтозный стоматит и головные боли. Своевременная терапия, направленная на устранение всех вышеперечисленных факторов, поможет избавить пациентов ББ от стабильного ощущения усталости и повысить качество жизни.

3.6. Нарушения сна и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета

Нарушения сна различного характера выявлялись у 73 (62,9%) из 116 обследованных больных ББ. У 59 (80,8%) из 73 пациентов отмечали нарушения засыпания, у 12 (16,4%) из 73 — ранние пробуждения. Наоборот, повышенная сонливость (гиперсомния) была у 2 (2,74%) из 73 больных ББ. Чтобы уточнить степень связи нарушений сна с основными клинико-лабораторными показателями и различными РТДС, все обследованные пациенты были разделены на 2 группы — с нарушениями сна и без них (таблица 22).

Таблица 22. Сравнительная характеристика больных ББ в зависимости от наличия нарушений сна

Признак	Нарушения сна есть, n=73	Нарушений сна нет, n=43	p
Возраст, годы	36,2±9,67	28,9±8,11	<0,001
Мужчины	48 (66)	32 (76)	н/д
Женщины	25 (34)	10 (24)	н/д
Длительность ББ, мес	120,0 [72,0; 204,0]	96,0 [60,0; 167,0]	н/д
BDCAF, балл	3,5 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 5,0]	н/д
Высокая степень тяжести ББ	48 (65,7)	29 (69,0)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм	60,1±20,6	56,5±23,4	н/д
HAQ, балл	0,375 [0,000; 1,000]	0,000 [0,000; 0,250]	н/д
EQ-5D, балл	0,62 [0,29; 0,80]	0,73 [0,52; 1,00]	н/д
Клинические проявления ББ:			
- рецидивирующий афтозный стоматит	36 (49,3)	22 (52,3)	н/д
- язвы гениталий	12 (16,4)	7 (16,7)	н/д
- поражение кожи	40 (54,8)	35 (83,3)	0,001
- поражение глаз	47 (64,4)	33 (78,5)	н/д
- поражение ЦНС	22 (30,1)	10 (23,8)	н/д
- поражение сосудов	19 (26,0)	6 (14,3)	н/д
- поражение ЖКТ	12 (16,4)	1 (2,38)	0,023
- поражение суставов	43 (58,9)	20 (47,6)	н/д
вчСРБ, мг/л	3,45 [1,4; 13,9]	2,75 [0,9; 16,0]	н/д
СОЭ, мм/ч	5,5 [4,0; 12,0]	7,0 [4,0; 13,0]	н/д

Признак	Нарушения сна есть, n=73	Нарушений сна нет, n=43	p
Гемоглобин, г/л	139,8±16,3	142,9±16,6	н/д
Холестерин, ммоль/л	5,49±1,36	5,32±1,35	н/д
Фибриноген, г/л	3,24 [2,93; 4,17]	3,02 [2,51; 3,63]	н/д
Количество пациентов, принимавших ГК	62 (84,9)	36 (85,7)	н/д
Доза ГК внутрь, мг/сут	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [6,0; 12,0]	н/д
Количество пациентов, принимавших иммуносупрессивные препараты	67 (91,8)	39 (92,8)	н/д
Количество пациентов, принимавших ГИБП	8 (10,9)	12 (28,6)	0,018
Длительность терапии ББ, мес	4,0 [0,0; 24,0]	7,0 [0,0; 38,0]	н/д

Примечание: значения представлены как $M \pm \sigma$, Me [25%; 75%] или количество (доля в процентах).

Не было выявлено связи нарушений сна с полом, текущей активностью болезни по шкале BDCAF, степенью тяжести по Ch. Zouboulis, длительностью ББ, ООСЗ по ВАШ и отдельными клиническими проявлениями, за исключением поражений ЖКТ, которые достоверно чаще имелись у пациентов с нарушениями сна ($p=0,023$), в то время как поражение кожи достоверно чаще отмечалось у пациентов без нарушений сна ($p=0,001$). Также отмечено, что те пациенты с ББ, у которых выявлялись нарушения сна, были значимо старше, чем те, у которых данные нарушения отсутствовали ($36,2 \pm 9,67$ против $28,9 \pm 8,11$, $p < 0,001$). Кроме того, пациенты обеих групп не отличались по средним значениям СОЭ, вчСРБ, гемоглобина, холестерина и фибриногена и длительности терапии ББ, однако пациенты, не имевшие нарушений сна, достоверно чаще находились на терапии ГИБП ($p=0,018$).

В то же время уровень депрессии и тревоги, оцененный с помощью шкалы HADS, а также уровень повседневного стресса по шкале PSS-10 был значимо выше среди пациентов с нарушениями сна (рисунок 14).

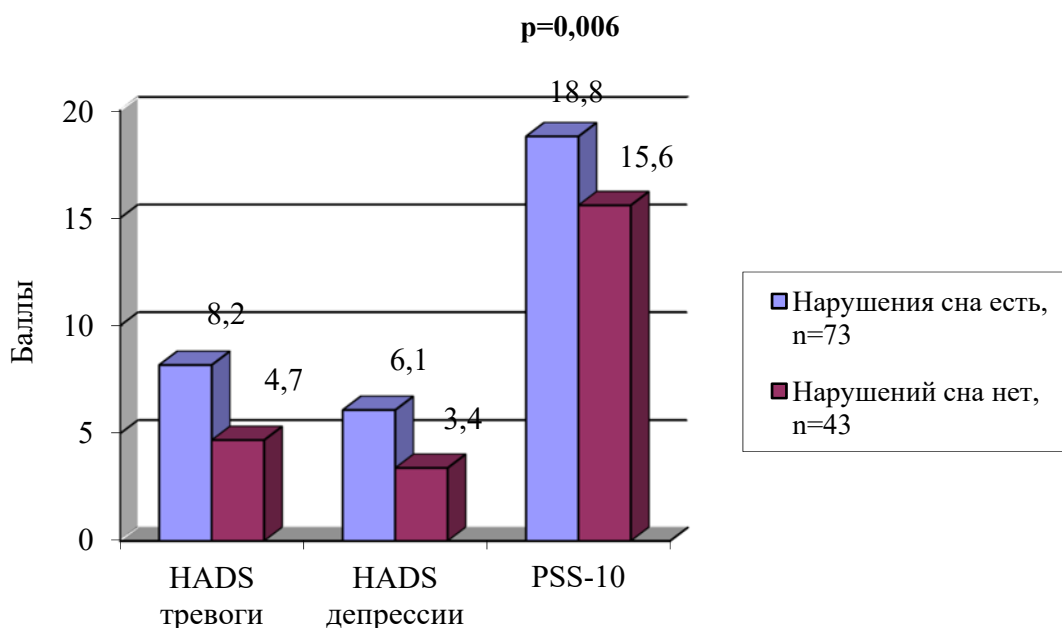


Рисунок 14. Выраженность тревоги, депрессии и повседневного стресса у пациентов с ББ с нарушениями сна и без них

Вероятность выявления среди больных ББ с нарушениями сна депрессивного (≥ 8 баллов по подшкале депрессии HADS) и тревожного расстройства (≥ 8 баллов по подшкале тревоги HADS) была соответственно в 1,63–1,73 раза выше по сравнению с теми, у кого этих нарушений не было. Больные с тревожной депрессией (≥ 8 баллов по каждой подшкале HADS) в 1,54 раза чаще встречались в группе с нарушениями сна (таблица 23).

Таблица 23. Частота депрессивного, тревожного расстройства и тревожной депрессии в зависимости от наличия нарушений сна у пациентов с ББ

Показатели	Нарушения сна				ОР (95% ДИ)	p
	есть, n=73 (из них с HADS-A/D ≥ 8 баллов 55)		нет, n=43 (из них с HADS-A/D ≥ 8 баллов 7)			
	n	%	n	%		
HADS депрессии ≥ 8 баллов	19	26,0	2	4,65	1,73 (0,30–9,88)	0,044
HADS тревоги ≥ 8 баллов	36	49,3	5	11,6	1,63 (1,56–4,72)	0,006
HADS депрессии и тревоги ≥ 8 баллов	13	17,8	1	5,08	1,54 (0,31–7,58)	0,129

Примечание: пациенты, у которых результат по обеим шкалам ≥ 8 баллов, учтены одновременно во всех трех строках таблицы.

Что касается встречаемости различных РТДС у больных с нарушениями сна, то достоверных различий по частоте ГТР и расстройств адаптации в исследованных группах выявлено не было, однако достоверно чаще среди больных с нарушениями сна встречались рекуррентное депрессивное расстройство (у 30 (41,1%) из 73 против 5 (11,6%) из 43, ОР=1,58, 95% ДИ=0,54-4,59, $p=0,015$) и дистимия (у 30 (41,1%) из 73 против 6 (13,9%) из 43, ОР=1,52, 95% ДИ=0,56-4,09, $p=0,02$) (таблица 24).

Таблица 24. Частота различных вариантов РТДС у пациентов с ББ в зависимости от наличия нарушений сна

Показатели	Нарушения сна				ОР (95% ДИ)	p
	есть, n=73 (из них с РТДС 71)		нет, n=43 (из них с РТДС 20)			
	n	%	n	%		
Рекуррентное депрессивное расстройство	30	41,1	5	11,6	1,58 (0,54–4,59)	0,015
Дистимия	30	41,1	6	13,9	1,52 (0,56–4,09)	0,020
ГТР	4	5,48	4	9,30	0,71 (0,17–2,99)	0,327
Расстройство адаптации	7	16,3	5	11,6	1,18 (0,38–3,69)	0,359

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз выявления нарушений сна был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции нарушений сна с различными показателями, характеризующими ББ и РТДС (таблица 25).

Таблица 25. Коэффициенты корреляции нарушений сна с показателями, характеризующими ББ и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Астенический синдром	0,393	<0,001
Хронический стресс	0,382	<0,001
HADS-A ≥ 8	0,378	<0,001
Острый стресс	0,369	<0,001

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Возраст на момент поражения глаз	0,362	<0,001
Страх одиночества	0,312	<0,001
Стресс	0,311	0,001
PSS-10, балл	0,286	0,005
HADS-D \geq 8	0,264	0,006
Трофические нарушения в анамнезе	0,209	0,025
Головная боль	0,150	0,109
Афтозный стоматит в анамнезе	0,123	0,189
Женский пол	0,109	0,245
Поражение ЦНС	0,072	0,444
ВАШ ООСЗ, мм	0,068	0,503
вчСРБ, мг/л	0,057	0,563
Дебют ПР до ББ	0,053	0,611

В результате одномерного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, связанным с нарушениями сна при ББ, является астенический синдром, в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору астенического синдрома был добавлен следующий по силе фактор — хронический стресс, и т.д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина поправленного квадрата коэффициента корреляции. Если полученная величина поправленного квадрата коэффициента корреляции не возрастала по сравнению с полученной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [4–6]. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что нарушения сна в первую очередь связаны с высокой вероятностью РТДС (HADS \geq 8 баллов по обеим подшкалам), наличием острого и хронического стресса и его выраженностью по

шкале PSS-10, поражением ЦНС, астеническим синдромом, страхом одиночества, трофическими нарушениями в анамнезе, а также женским полом и поздним развитием глазной патологии (таблица 26).

Таблица 26. Коэффициенты прогноза выявления нарушений сна у пациентов с ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,773	0,268	-
Астенический синдром	0,144	0,112	0,133
Хронический стресс	0,398	0,145	0,280
HADS-A \geq 8	0,271	0,112	0,276
Острый стресс	0,289	0,106	0,269
Страх одиночества	0,154	0,114	0,135
PSS-10, баллы	0,005	0,010	0,061
HADS-D \geq 8	0,003	0,125	0,003
Трофические нарушения в анамнезе	0,337	0,196	0,180
Женский пол	0,146	0,104	0,140
Поражение ЦНС	0,044	0,104	0,042
Возраст на момент поражения глаз, годы	0,011	0,004	0,259

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза (таблица 27) была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление нарушений сна у пациентов с ББ:

$$\begin{aligned} \text{прогноз выявления нарушений сна} = & -0,773 + 0,144 \times \text{астенический синдром} + \\ & + 0,398 \times \text{хронический стресс} + 0,271 \times \text{HADS тревоги} \geq 8 + 0,289 \times \\ & \times \text{острый стресс} + 0,154 \times \text{страх одиночества} + 0,005 \times \text{PSS-10} + 0,003 \times \text{HADS} \\ & \text{депрессии} \geq 8 + 0,337 \times \text{трофические нарушения в анамнезе} + 0,146 \times \text{пол} + \\ & + 0,044 \times \text{поражение ЦНС} + 0,011 \times \text{возраст поражения глаз}, \end{aligned}$$

где PSS-10 в баллах; астенический синдром, хронический стресс, острый стресс, страх одиночества, трофические нарушения в анамнезе и поражение ЦНС — наличие данных симптомов у пациента (1 — есть, 0 — нет); пол (1 —

мужской, 2 — женский); HADS депрессии ≥ 8 и HADS тревоги ≥ 8 (1 — есть, 0 — нет); возраст на момент поражения глаз в годах.

Например, если мужчина с ББ и поражением ЦНС, у которого первые симптомы глазной патологии появились в 25 лет, жалуется на страх одиночества, у него имеются острый и хронический стресс (набирает 11 баллов по шкале стресса PSS-10), астенический синдром, при этом HADS тревоги 10 баллов, а HADS депрессии 6 баллов, то вероятность выявления у него нарушений сна будет равна:

$$-0,773 + 0,144 \times 1 + 0,398 \times 1 + 0,271 \times 1 + 0,289 \times 1 + 0,154 \times 1 + 0,005 \times 11 + \\ + 0,003 \times 0 + 0,337 \times 0 + 0,146 \times 1 + 0,044 \times 1 + 0,011 \times 25 = 1,01.$$

Такое значение прогноза (1,01) означает, что с вероятностью 100% у данного пациента будут выявлены нарушения сна (таблица 27).

Таблица 27. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления нарушений сна у пациентов с ББ

Величина прогноза выявления нарушений сна, n=60	Нарушения сна		Доля больных с нарушениями сна, %
	нет	есть	
	Абсолютное количество больных, n		
До 0,6 включительно	19	6	24
От 0,6 до 1,0	2	23	92
Более 1,0	0	10	100

Для иллюстрации прогностической силы факторов (выраженность стресса по шкале PSS-10, высокая вероятность РТДС по шкале HADS, женский пол, возраст на момент поражения глаз, наличие острого и хронического стресса, астении, поражения ЦНС и трофических нарушений в анамнезе), вошедших в многофакторную модель прогнозирования выявления нарушений сна у пациентов с ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 15).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,949 (ДИ 0,891; 1,0).

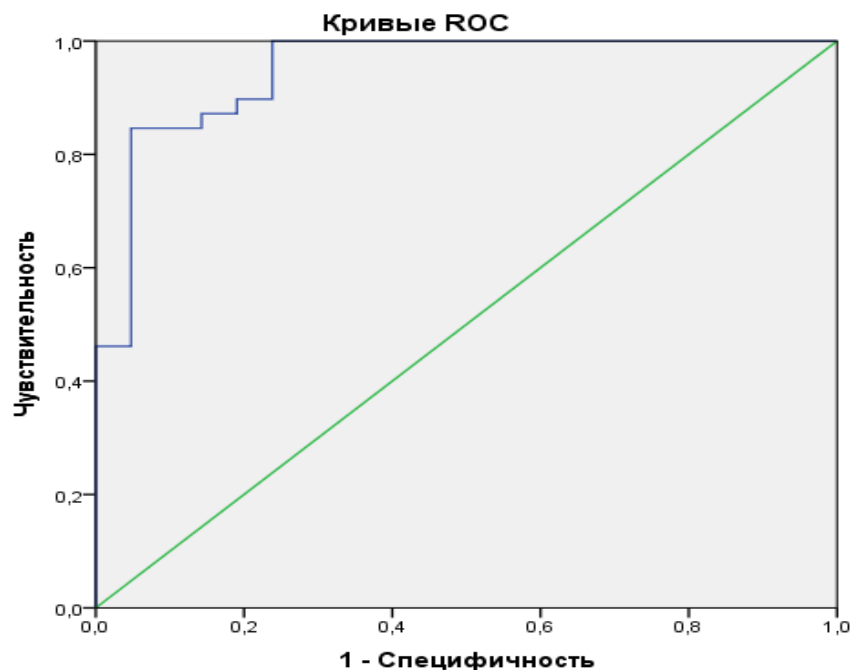


Рисунок 15. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза выявления нарушений сна у пациентов с ББ (площадь под кривой=0,949)

Таким образом, установлено, что нарушения сна у пациентов с ББ ассоциируются в первую очередь с РТДС, сопровождающимися астеническим синдромом и страхом одиночества, наличием и выраженностью острого и хронического повседневного стресса, женским полом, поражением ЦНС, поздним поражением глаз и трофическими нарушениями в анамнезе. Своевременная терапия, направленная на устранение всех вышеперечисленных факторов, поможет пациентам ББ избавиться от проблем со сном.

3.7. Многофакторный анализ по прогнозированию расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с болезнью Бехчета

По данным проведенного исследования РТДС выявлены у 90 (77,6%) из 116 пациентов с ББ.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз выявления РТДС был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В

качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции наличия РТДС с различными показателями, характеризующими ББ (таблица 28).

Таблица 28. Коэффициенты корреляции наличия РТДС с показателями, характеризующими ББ (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Нарушение сна	0,587	<0,001
Астенический синдром	0,361	<0,001
КН	0,337	<0,001
Связь начала РТДС с хроническим стрессом	0,304	0,004
PSS-10, балл	0,289	0,005
Хронический стресс	0,283	0,004
Поражение белого вещества мозга по данным МРТ	0,222	0,109
Тест патергии	0,218	0,069
Возраст на момент поражения глаз, годы	0,208	0,058
Дебют РТДС до ББ	0,203	0,049
вчСРБ, мг/л	0,196	0,047
Поражение ЖКТ	0,190	0,043
Выраженность КН	0,187	0,045
Острый стресс	0,184	0,067
Возраст острого стресса, годы	0,178	0,127
ВАШ ООСЗ, мм	0,177	0,076
Возраст, годы	0,175	0,059
Возраст начала ББ, годы	0,140	0,133
РДТ, полученные до 7 лет	0,140	0,164

В результате корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, связанным с РТДС при ББ, являются нарушения сна, в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору нарушения сна был добавлен следующий по силе фактор — астенический синдром, и т.д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации. Если полученная величина не возрастала

по сравнению с полученной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [103-105].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая сделать заключение, что РТДС у больных ББ в первую очередь связаны с РДТ, полученными до 7 лет, и выраженным хроническим повседневным стрессом (отрицательный коэффициент показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами), часто развиваются до начала ББ, сопровождаются нарушениями сна, астенией, КН и низкой оценкой состояния здоровья пациентом. Для больных ББ с РТДС характерны поражение ЖКТ, более позднее вовлечение глаз и высокий уровень вчСРБ (таблица 29).

Таблица 29. Коэффициенты прогноза выявления РТДС при ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,191	0,282	—
Нарушение сна	0,355	0,113	0,412
Астенический синдром	0,139	0,101	0,149
КН	0,137	0,116	0,137
Хронический стресс	-0,012	0,138	-0,010
PSS-10, балл	0,010	0,009	0,134
Возраст на момент поражения глаз	0,003	0,004	0,089
Дебют РТДС до ББ	0,146	0,102	0,160
ВАШ ООСЗ, мм	0,002	0,002	0,120
Поражение ЖКТ	0,124	0,134	0,096
вчСРБ, мг/л	0,002	0,001	0,177
РДТ, полученные до 7 лет	0,125	0,089	0,152

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление РТДС при ББ:

$$\begin{aligned} \text{прогноз выявления РТДС при ББ} = & -0,191 + 0,355 \times \text{нарушения сна} + 0,139 \times \\ & \times \text{астенический синдром} + 0,137 \times \text{КН} - 0,012 - \text{хронический стресс} + 0,010 \times \\ & \times \text{PSS-10} + 0,003 \times \text{возраст поражения глаз} + 0,146 \times \text{дебют РТДС до ББ} + 0,002 \times \\ & \times \text{ВАШ ООСЗ} + 0,124 \times \text{поражение ЖКТ} + 0,002 \times \text{вчСРБ} + 0,125 \times \text{РДТ}, \\ & \text{полученная до 7 лет,} \end{aligned}$$

где нарушение сна, астенический синдром, хронический стресс, дебют РТДС до ББ, поражение ЖКТ и РДТ, полученная до 7 лет, — наличие данных проявлений у пациента с ББ (1 — есть, 0 — нет); PSS-10 — выраженность повседневного стресса в баллах; вчСРБ в мг/л, возраст на момент поражения глаз в годах; ВАШ ООСЗ в миллиметрах.

Например, если пациент с ББ имеет нарушения сна, КН, астенический синдром, хронический стресс и РДТ, полученную до 7 лет, выраженность стресса по шкале PSS-10 — 22 балла, поражение глаз с 22 лет, ВАШ ООСЗ 60 мм, вчСРБ 15 мг/л и у него выявлены признаки поражения ЖКТ, то прогноз выявления у него РТДС будет определяться следующим выражением:

$$\begin{aligned} -0,191 + 0,355 \times 1 + 0,139 \times 1 + 0,137 \times 1 - 0,012 \times 1 + 0,010 \times 22 + 0,003 \times 22 + \\ + 0,146 \times 0 + 0,002 \times 60 + 0,124 \times 1 + 0,002 \times 15 + 0,125 \times 1 = 1,113. \end{aligned}$$

Такое значение прогноза (1,113) соответствует 100% вероятности выявления РТДС у данного пациента (таблица 30).

Таблица 30. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления РТДС при ББ

Величина прогноза выявления РТДС n=45	РТДС нет, n	РТДС есть, n	Доля больных с РТДС, %
До 0,6	4	5	55,6
0,6–0,9	1	18	94,7
Более 0,9	0	19	100

Для иллюстрации прогностической силы факторов (нарушения сна, астенический синдром, КН, выраженность хронического стресса по шкале PSS-10, возраст на момент поражения глаз, дебют РТДС до начала ББ, ВАШ ООСЗ, поражение ЖКТ в рамках ББ, высокий уровень вчСРБ и наличие РДТ, полученной до 7 лет), вошедших в многофакторную модель прогнозирования выявления РТДС при ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 16).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,940, 95% ДИ (0,85; 1,0).

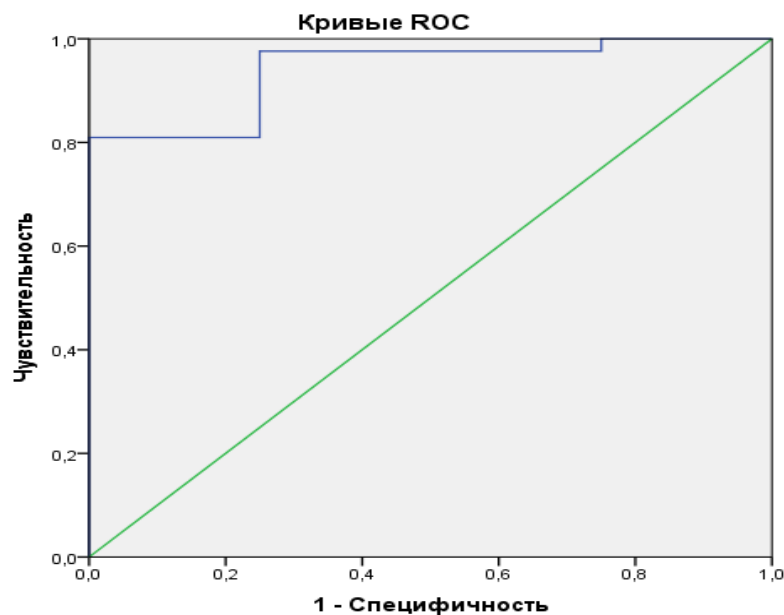


Рисунок 16. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза выявления РТДС у пациентов с ББ (площадь по кривой=0,940)

Таким образом, к факторам, ассоциирующимся с высоким риском развития РТДС при ББ можно отнести РДТ, пережитые в возрасте до 7 лет, и выраженный хронический психосоциальный стресс. Чаще РТДС предшествуют развитию ББ и носят хронический или рекуррентный характер. В структуре депрессии значимы нарушения сна, астенический синдром и КН. При ББ с сопутствующими РТДС наблюдается высокий уровень вчСРБ, более частое вовлечение ЖКТ, позднее поражение глаз и низкая субъективная оценка общего состояния здоровья.

3.8. Многофакторный анализ по прогнозированию большого депрессивного расстройства при болезни Бехчета

Как было сказано выше, большое депрессивное расстройство встречалась не часто — у 14 (12,1%) из 116 больных ББ.

Для оценки влияния различных факторов, как связанных, так и не связанных с ББ на прогноз большого депрессивного расстройства (текущих выраженных и умеренных депрессивных эпизодов), у данной категории пациентов был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции большого депрессивного расстройства с различными показателями, характеризующими ББ и РТДС (таблица 31).

Таблица 31. Коэффициенты корреляции наличия большого депрессивного расстройства и показателей, характеризующих ББ и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Суицидальные мысли	0,391	<0,001
Возраст возникновения ПР, годы	-0,287	0,011
Нарушение сна	0,279	0,003
Астенический синдром	0,226	0,017
Трофические нарушения	0,212	0,023
PSS-10, балл	0,209	0,044
Дебют ПР до ББ	0,207	0,047
РДТ 3–12 лет	0,200	0,045
КН	0,194	0,037
Некомплаентность (на момент обследования)	0,189	0,051
ВАШ ООСЗ, мм	0,176	0,079
РДТ 0–3 года	0,126	0,211
вчСРБ, мг/л	0,123	0,214
Соотношение русский (0) — житель Дагестана (1)	0,122	0,365

В результате одномерного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, связанным с большим депрессивным расстройством у пациентов с ББ, является наличие суицидальных мыслей у пациента. Поэтому данный фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору «суицидальные мысли» был добавлен следующий по силе фактор — возраст возникновения ПР, и т.д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации. Если полученная величина не возрастала по сравнению с полученным ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [105-107]. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что большое депрессивное расстройство у больных ББ часто характеризуется суицидальными мыслями, нарушениями сна, астеническим синдромом, КН и трофическими нарушениями (снижением веса), развивается преимущественно в более молодом возрасте и до дебюта ББ (отрицательный коэффициент показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) у лиц, перенесших РДТ в возрасте до 12 лет и испытывающих хронический повседневный психосоциальный стресс, сопровождается низкой приверженностью к лечению и оценкой своего здоровья по ВАШ, а также чаще встречается у уроженцев Дагестана по сравнению с этническими русскими (таблица 32).

Таблица 32. Коэффициенты прогноза большого депрессивного расстройства у пациентов с ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,192	0,293	—
Суицидальные мысли	0,320	0,162	0,273
Нарушение сна	0,116	0,117	0,170

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Возраст возникновения ПР	-0,010	0,005	-0,291
Трофические нарушения	0,117	0,203	0,091
Астенический синдром	0,065	0,138	0,088
ВАШ ООСЗ, мм	0,002	0,002	0,128
PSS-10, балл	0,010	0,009	0,175
КН	0,039	0,126	0,049
Дебют ПР до ББ	-0,016	0,126	-0,022
РДТ 3–12 лет	0,105	0,111	0,137
Некомплаентность (на момент обследования)	0,052	0,072	0,122
РДТ 0–3 лет	0,043	0,105	0,064
Соотношение русский (0) — житель Дагестана (1)	0,008	0,131	0,012

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза (таблица 33) была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление большого депрессивного расстройства у пациентов с ББ:

прогноз выявления большого депрессивного расстройства = $-0,192 + 0,320 \times$
 \times суицидальные мысли + $0,116 \times$ нарушение сна — $0,010 \times$ возраст возникновения
 ПР + $0,117 \times$ трофические нарушения + $0,065 \times$ астенический синдром + $0,002 \times$
 \times ВАШ ООСЗ + $0,010 \times$ PSS-10 + $0,039 \times$ КН — $0,016 \times$ ПР до ББ + $0,105 \times$ РДТ от
 3 до 12 лет + $0,052 \times$ некомплаентность + $0,043 \times$ РДТ, полученная до 3 лет +
 + $0,008 \times$ русский / дагестанец,

где суицидальные мысли — наличие суицидальных мыслей у пациента (1 — есть, 0 — нет); нарушение сна (1 — есть, 0 — нет); возраст возникновения психических расстройств, годы; трофические нарушения (1 — есть, 0 — нет); астенический синдром (1 — есть, 0 — нет); ВАШ ООСЗ — оценка состояния здоровья пациентом, мм; PSS-10 в баллах; дебют ПР до ББ (1 — есть, 0 — нет); РДТ 0–3 лет и РДТ 3–12 лет — наличие у пациента РДТ в данном возрасте (1 — есть,

0 — нет); некомплаентность — плохая приверженность лечению пациента с ББ (1 — есть, 0 — нет); русский / дагестанец — национальность пациента (1 — уроженец Дагестана, 0 — русский).

Например, если больной ББ житель Дагестана, плохо выполняющий назначения врача, отмечает нарушение сна, у него выявляются КН, астенический синдром, снижение веса, суицидальные мысли, он оценивает свое состояние по ВАШ на 75 мм, по шкале PSS-10 набирает 20 баллов, у него имеется РДТ (родительская депривация в 7 лет), ПР развились в 16 лет и предшествовали дебюту ББ, то прогноз выявления у него большого депрессивного расстройства будет равен:

$$-0,192 + 0,320 \times 1 + 0,116 \times 1 - 0,010 \times 16 + 0,117 \times 0 + 0,065 \times 1 + 0,002 \times 75 + \\ + 0,010 \times 20 + 0,039 \times 1 - 0,016 \times 1 + 0,105 \times 1 + 0,052 \times 1 + 0,043 \times 0 + 0,008 \times \\ \times 1 = 0,687.$$

Такое значение прогноза (0,687) соответствует 100% вероятности выявления большого депрессивного расстройства у данного пациента (таблица 33).

Таблица 33. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления большого депрессивного расстройства у пациентов с ББ

Величина прогноза выявления большого депрессивного расстройства, n=33	Большое депрессивное расстройство, n		Доля больных с большим депрессивным расстройством, %
	нет	есть	
До 0,2	19	1	5
0,2–0,5	6	4	40
От 0,5	0	3	100

Для иллюстрации прогностической силы факторов, вошедших в многофакторную модель прогнозирования большого депрессивного расстройства у пациентов с ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 17). Площадь под ROC-кривой составляет в данной модели 0,900 95% ДИ (0,790; 1,000).

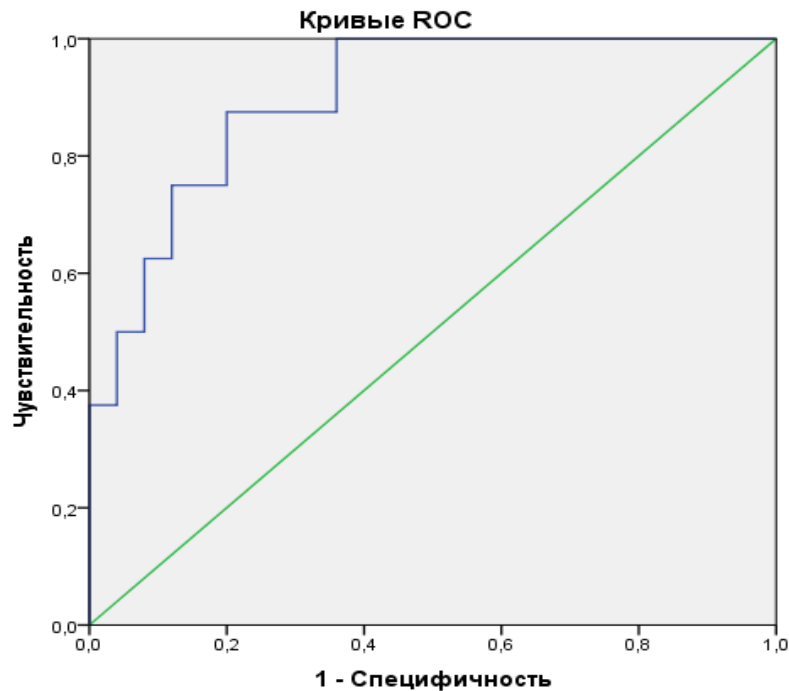


Рисунок 17. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза большого-депрессивного расстройства у пациентов с ББ (площадь по кривой=0,900)

Таким образом, факторами, ассоциирующимися с высоким риском развития большого депрессивного расстройства у пациентов с ББ, можно считать РДТ, полученную до 12 лет и хронический повседневный психосоциальный стресс. Большое депрессивное расстройство чаще развивается в более молодом возрасте и является фактором риска развития ББ, а также характеризуется нарушением сна, астеническим синдромом, снижением веса, суицидальными мыслями, КН, низкой приверженностью к лечению и общей оценкой состояния здоровья, а также более характерна для жителей Дагестана по сравнению с русскими.

3.9. Многофакторный анализ по прогнозированию малого депрессивного расстройства при болезни Бехчета

Малое депрессивное расстройство — самое частое ПР среди обследуемой группы пациентов с ББ, выявлена у 57 (49,1%) из 116 пациентов.

С целью оценки влияния различных факторов, как связанных, так и не связанных с ББ, на прогноз выявления малого депрессивного расстройства (дистимии, легкого текущего депрессивного эпизода) у пациентов с ББ был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). Сначала мы провели одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции малого депрессивного расстройства с различными показателями, характеризующими ББ и РТДС (таблица 34).

Таблица 34. Коэффициенты корреляции малого депрессивного расстройства и показателей, характеризующих ББ и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Нарушение сна	0,341	<0,001
Русский / житель Дагестана (0/1)	-0,284	0,019
Острый стресс	0,227	0,023
Длительность ПР, мес	0,219	0,059
Возраст на момент поражения глаз, годы	0,206	0,061
Хронический стресс	0,164	0,102
Нарушение концентрации внимания	0,152	0,112
Поражение ЖКТ	0,144	0,125
Поражение сосудов в анамнезе	0,141	0,134
ВАШ ООСЗ, мм	0,139	0,163
СОЭ, мм/ч	0,134	0,171
РДТ до 7 лет	0,124	0,220
Фибриноген, г/л	0,119	0,305

В результате одномерного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, ассоциирующимся с малым депрессивным расстройством у пациентов с ББ, являются нарушения сна. Поэтому данный фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору нарушений сна был добавлен следующий по силе фактор — национальность, и т.д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной

детерминации. Если полученная величина не возростала по сравнению с полученной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [105-107]. В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что малое депрессивное расстройство у больных ББ проявляется в первую очередь нарушениями сна и ассоциируется с острыми и хроническими стрессовыми факторами, РДТ, пережитыми до 7 лет, а также поражением ЖКТ и сосудов, повышением фибриногена и СОЭ, низкой оценкой своего здоровья по ВАШ (таблица 35).

Таблица 35. Коэффициенты прогноза малого депрессивного расстройства у пациентов с ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,082	0,286	—
Нарушение сна	0,290	0,151	0,277
Острый стресс	0,080	0,156	0,071
СОЭ, мм/ч	0,006	0,007	0,111
Поражение ЖКТ	0,153	0,207	0,097
ВАШ ООСЗ, мм	0,002	0,003	0,069
Хронический стресс	0,015	0,199	0,010
Поражение сосудов в анамнезе	0,063	0,146	0,055
РДТ, пережитые до 7 лет	0,107	0,132	0,107
Фибриноген, г/л	0,023	0,047	0,066

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза (таблица 36) была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление малого депрессивного расстройства у пациентов с ББ:

прогноз выявления малого депрессивного расстройства = $-0,082 + 0,290 \times$
 \times нарушения сна + $0,080 \times$ острый стресс + $0,006 \times$ СОЭ + $0,153 \times$ поражение
 ЖКТ + $0,002 \times$ ВАШ ООСЗ + $0,015 \times$ хронический стресс + $0,063 \times$ поражение
 сосудов в анамнезе + $0,107$ РДТ, полученная до 7 лет + $0,023 \times$ фибриноген,
 где нарушения сна (1 — есть, 0 — нет); острый стресс (1 — есть, 0 — нет);
 СОЭ в мм/ч; поражение ЖКТ (1 — есть, 0 — нет); ВАШ ООСЗ — оценка состояния
 здоровья пациентом по ВАШ, мм; хронический стресс (1 — есть, 0 — нет);
 поражение сосудов в анамнезе (1 — есть, 0 — нет); РДТ, полученная до 7 лет —
 наличие у пациента РДТ в данном возрасте (1 — есть, 0 — нет); фибриноген в г/л.

Например, если у пациента с ББ, имеющего поражение ЖКТ и в анамнезе
 перенесшего тромбоз вен голени, в анализах выявляются СОЭ 15 мм/ч,
 фибриноген 3,63 г/л, он жалуется на нарушения сна, а также указывает на
 пережитый накануне острый стресс (смерть близкого родственника), хроническую
 стрессовую ситуацию в семье и РДТ в возрасте до 7 лет (воспитывался в семье дяди
 с 3 до 7 лет), он отмечает, что состояние его здоровья по ВАШ ООСЗ равно 60 мм,
 то прогноз выявления у него малого депрессивного-расстройства будет равен:

$$-0,082 + 0,290 \times 1 + 0,080 \times 1 + 0,006 \times 15 + 0,153 \times 1 + 0,002 \times 60 + 0,015 \times 1 +$$

$$+ 0,063 \times 0 + 0,107 \times 1 + 0,023 \times 3,63 = 0,938.$$

Такое значение прогноза (0,938) соответствует 100% вероятности выявления
 малого депрессивного расстройства у данного пациента (таблица 36).

Таблица 36. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления малого
 депрессивного-расстройства у пациентов с ББ

Величина прогноза выявления малого депрессивного расстройства, n=59	Малое-депрессивное расстройство		Доля больных с малым депрессивным расстройством, %
	нет, n	есть, n	
До 0,4	10	4	28,6
0,4–0,9	21	23	52,3
От 0,9	0	1	100

Для иллюстрации прогностической силы факторов, вошедших в многофакторную модель прогнозирования малого депрессивного расстройства у пациентов с ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 18).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,711 95% ДИ (0,578; 0,844).

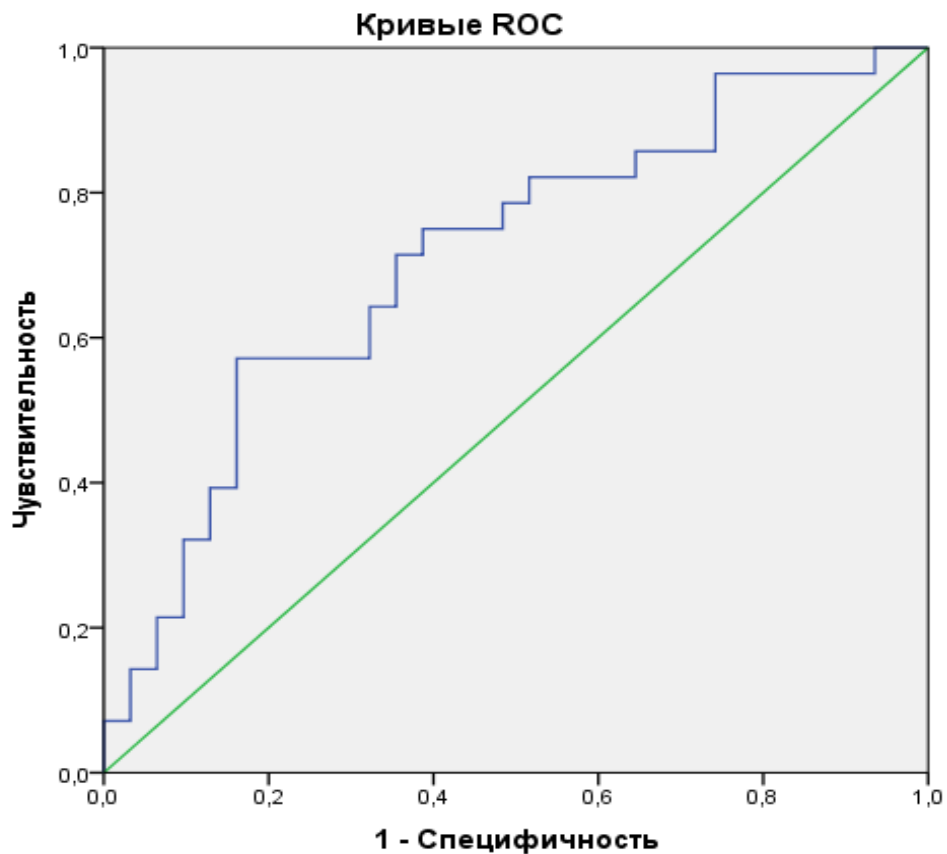


Рисунок 18. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза малого депрессивного расстройства у пациентов с ББ (площадь по кривой=0,711)

Таким образом, факторами, ассоциирующимися с высоким риском малого депрессивного расстройства у пациентов с ББ, являются РДТ, пережитые до 7 лет, частые острые и повседневные хронические стрессовые факторы. Малая депрессия при ББ ассоциируется в первую очередь с нарушениями сна, поражением ЖКТ, высокой воспалительной лабораторной активностью ББ (СОЭ, фибриноген), а также низкой оценкой своего здоровья по ВАШ.

3.10. Многофакторный анализ по прогнозированию тревожных расстройств при болезни Бехчета

Тревожные расстройства выявлены в исследуемой когорте больных ББ достаточно в большом количестве — у 20 (17,2%) из 116 пациентов.

С целью оценки влияния различных факторов, как связанных, так и не связанных с ББ, на прогноз тревожных расстройств (ГТР и расстройство адаптации с тревожной и тревожно-депрессивной симптоматикой) был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции тревожного расстройства с различными показателями, характеризующими ББ и РТДС (таблица 37).

Таблица 37. Коэффициенты корреляции тревожного расстройства и показателей, характеризующих ББ и РТДС (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Афтозный стоматит	0,331	<0,001
Длительность ПР, мес	-0,326	0,004
Язвы гениталий	0,272	0,003
Возраст возникновения ПР, годы	0,251	0,027
Связь начала ПР с хроническим стрессом	0,236	0,028
Острый стресс	-0,219	0,029
Количество обострений увеита за год	0,210	0,239
РДТ до 7 лет	-0,197	0,051
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	0,183	0,063
Степень тяжести ББ	0,160	0,086
Женский пол	0,159	0,090
BDCAF, балл	0,156	0,096
Стресс (острый и хронический)	0,039	0,690
Хронический стресс	0,038	0,712

В результате одномерного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, положительно связанным с наличием тревожного

расстройства у пациентов с ББ, является афтозный стоматит. В связи с этим именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен поправленный квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору афтозного стоматита был добавлен следующий по силе фактор — длительность ПР, и т.д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации. Если полученная величина не возростала по сравнению с полученной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [4–6].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что тревожные расстройства у больных ББ имеют наименьшую из всех ПР длительность (отрицательный коэффициент показателя в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) и ассоциируются в первую очередь с такими клинико-лабораторными проявлениями ББ, как афтозный стоматит, язвы гениталий, лейкоцитоз; чаще встречаются у женщин с высокой активностью (BDCAF) и степенью тяжести ББ (по Ch. Zouboulis), находящихся в условиях воздействия острых и хронических стрессовых факторов и связывающих начало тревожного расстройства со стрессом (таблица 38).

Таблица 38. Коэффициенты прогноза тревожного расстройства у пациентов с ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Константа	-0,733	0,314	—
Длительность ПР (мес)	0,000	0,001	-0,118
Афтозный стоматит	0,272	0,097	0,345
Степень тяжести ББ по Ch. Zouboulis	0,061	0,058	0,129
Язвы гениталий	0,123	0,123	0,119

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты (β)
	Коэффициент прогноза	Стандартная ошибка	
Связь начала ПР с хроническим стрессом	0,216	0,091	0,273
Возраст возникновения ПР	0,007	0,005	0,170
Женский пол	0,119	0,101	0,139
BDCAF, балл	0,016	0,024	0,084
Стресс (острый и хронический)	0,031	0,181	0,019
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	0,016	0,013	0,136

Примечание: β — коэффициент множественной регрессии.

В соответствии с полученной моделью прогноза была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление тревожного расстройства у пациентов с ББ:

прогноз выявления тревожного расстройства = $-0,733 + 0,272 \times$ афтозный стоматит + $0,061 \times$ степень тяжести ББ по Ch. Zouboulis + $0,123 \times$ язвы гениталий + $0,216 \times$ связь начала ПР с хроническим стрессом + $0,007 \times$ возраст возникновения ПР + $0,119 \times$ пол + $0,016 \times$ BDCAF + $0,031 \times$ стресс + $0,016 \times$ \times уровень лейкоцитов,

где афтозный стоматит (1 — есть, 0 — нет); степень тяжести ББ по Ch. Zouboulis (1 — низкая, 2 — средняя, 3 — высокая); язвы гениталий (1 — есть, 0 — нет); связь начала ПР с хроническим стрессом (1 — есть, 0 — нет); возраст возникновения психических расстройств, годы; пол (1 — мужской, 2 — женский); BDCAF в баллах; стресс (1 — есть, 0 — нет); уровень лейкоцитов в Ед $\times 10^9$ /л.

Например, если у женщины с ББ на момент обследования имеется афтозный стоматит, язвы на гениталиях, высокая степень тяжести ББ по Ch. Zouboulis, активность основного заболевания по BDCAF 4 балла, имеется хронический стресс, с которым связано развитие ПР в возрасте 18 лет и уровень лейкоцитов по данным общего анализа крови $10,8 \times 10^9$ /л, то прогноз выявления у нее тревожного расстройства будет равен:

$$-0,733 + 0,272 \times 1 + 0,061 \times 4 + 0,123 \times 1 + 0,216 \times 1 + 0,007 \times 18 + 0,119 \times 2 + \\ + 0,016 \times 3 + 0,031 \times 1 + 0,016 \times 10,8 = 0,738.$$

Такое значение прогноза (0,738) соответствует 100% вероятности выявления тревожного расстройства у данной пациентки (таблица 39).

Таблица 39. Преобразование величины прогноза в вероятность выявления тревожного расстройства у пациентов с ББ

Величина прогноза выявления тревожного расстройства, n=63	Тревожного расстройства нет, n	Тревожное расстройство есть, n	Доля больных с тревожным расстройством, %
До 0,2	36	4	10
0,3–0,4	14	8	36,4
От 0,45	0	1	100

Для иллюстрации прогностической силы факторов, вошедших в многофакторную модель прогнозирования тревожного расстройства у пациентов с ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (рисунок 19).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,875 95% ДИ (0,784; 0,967).

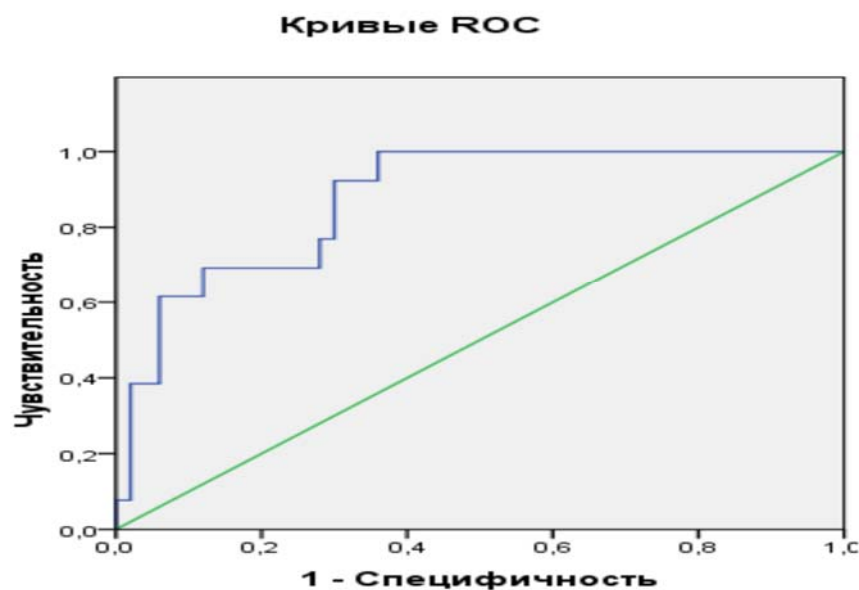


Рисунок 19. ROC-кривая соотношения чувствительность — специфичность прогноза тревожного расстройства у пациентов с ББ (площадь по кривой=0,875)

Таким образом, факторами, ассоциирующимися с высоким риском развития тревожных расстройств, как и других ПР, у пациентов с ББ являются стрессовые. Тревожные расстройства чаще встречаются у женщин и ассоциируются прежде всего с высокой активностью и тяжестью ББ, частым поражением слизистых оболочек (афтозный стоматит и язвы гениталий) и лейкоцитозом.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во многих исследованиях, проводимых в области медицинской науки в целом и ревматологии в частности, большое внимание уделяется как вопросам ранней диагностики и поиску высокоэффективных методов лечения РЗ, так и разработке подходов к решению проблемы коморбидных расстройств. Одними из наиболее важных коморбидных РЗ расстройств, оказывающих существенное негативное влияние на приверженность пациентов к лечению, течение РЗ и отдаленные исходы, являются ПР. В связи с этим важной задачей является изучение причин, особенностей течения и ассоциации ПР и РЗ. По данным большинства исследований, среди всех ПР чаще всего при РЗ выявляются РТДС, частота которых достигает 89% и превышает таковую в общей популяции в 7–15 раз [38, 45, 80, 102, 108, 122].

ББ относится к тяжелым орфанным заболеваниям, при котором поражаются сосуды разного типа и калибра, что проявляется изменениями в различных органах и системах [46]. Основные клинические проявления ББ, в том числе неврологические, к настоящему времени хорошо описаны, однако ПР у больных ББ до сих пор изучены недостаточно, ревматологи обычно не уделяют должного внимания психическому состоянию пациента.

В настоящем исследовании впервые в России на большой когорте из 116 пациентов были определены частота и спектр ПР у пациентов с ББ, наблюдающихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также выявлены основные факторы, ассоциирующиеся с их развитием в исследуемой группе больных.

Интересно, что в большинстве исследований ПР при ББ внимание акцентируется на КН, поскольку именно они считаются наиболее серьезной патологией, связанной с органическим поражением ЦНС при ББ [63]. В данном исследовании большое внимание уделено РТДС, которые являются одной из

главных причин развития КН и зачастую игнорируются исследователями. К сожалению, до сих пор проблеме диагностики и терапии РТДС и КН при ББ уделяется недостаточно внимания. Так же как и при других РЗ, при ББ большинство исследователей для диагностики РТДС по-прежнему используют опросники депрессии и тревоги, чаще HADS, CES-D, опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory), так как это быстро и экономически выгодно. Однако наиболее объективным, но вместе с тем и довольно трудоемким методом диагностики является полуструктурированное интервью с пациентом, в ходе которого выявляют ведущие синдромы РТДС, что позволяет выделить различные варианты и, следовательно, диапазоны тревожно-депрессивных расстройств и диагностировать ПР в соответствии с международными классификациями, в первую очередь МКБ-10 и DSM-5, и помогает точнее определить направленность терапевтической тактики. В ходе интервью уточняются личностные характеристики пациентов, особенности психотравмирующих факторов, а также стрессового синдрома (характер и направленность переживаний), что позволяет правильно определить психотерапевтическую тактику.

В настоящем исследовании диагностика ПР проводилась в ходе полуструктурированного интервью после предварительного заполнения пациентами скрининговых шкал. Согласно скрининговым опросникам, встречаемость депрессии при ББ по нашим данным была 18,1%, тревоги — 35,3%, что в целом соответствует данным Т. Abdelraheem и соавторов [26], которые выявили депрессию у 20,6% пациентов с ББ, а тревогу — у 23,5%. Вместе с тем выявляемость РТДС в ходе интервью была гораздо выше — у 91 из 116 (78,4%) больных ББ, что говорит о низкой чувствительности скрининговых опросников. Данные проведенного исследования в целом согласуются с результатами, полученными в работе R. Dursum и соавторов [53], которые также проводили диагностику ПР по критериям DSM-5. Так, частота большого депрессивного расстройства в приведенном исследовании составила 17,8%, тогда как по нашим данным — 12,1%, а ГТР встречалось в 15,1% случаев, тогда как у нас — в 6,03%,

т. е. в 2,5 раза чаще. В то же время хроническая слабо выраженная депрессия — дистимия — выявлялась в турецкой когорте значительно реже — у 6,8% пациентов, в нашей — у 31%. Следует отметить, что в турецкой работе были выявлены другие тревожные расстройства, иногда даже у одного и того же пациента, в частности фобии (специфическая, социальная и агорафобия) у 30,1% и обсессивно-компульсивное расстройство у 6,8% больных. В нашем исследовании у 10,3% пациентов с ББ диагностировалась пролонгированная депрессивная реакция с расстройством адаптации и тревожными симптомами, отнесенная к тревожным расстройствам, не характерная для турецких пациентов. В целом по критериям DSM-5 частота депрессивных расстройств в турецкой когорте ББ была меньше (21,9% против 61,2%), а тревожных — больше (35,5% против 17,2%), чем в нашей группе пациентов [53]. И в нашем, и в турецком исследовании у пациентов не выявлялись шизофрения и биполярное расстройство. Также следует отметить, что у большинства больных ББ ПР развивалось на фоне болезни или совпадало с ее дебютом, что отличает данную категорию от больных РА, ССД и БШ, у которых ПР порой развивались за много лет до дебюта РЗ [15].

Если сравнивать встречаемость отдельных РТДС, диагностированных по МКБ-10 и DSM-5, у больных ББ с другими РЗ, то частота большого депрессивного расстройства у пациентов с ББ (12,1–17,8%) ближе всего к таковой при СКВ (20–24%) и значительно меньше, чем у пациентов с БШ (до 46%), РА (до 32%) и ССД (до 29%). Малое депрессивное расстройство, согласно результатам нашей работы, является наиболее характерным ПР для пациентов с ББ в российской когорте. Его частота (49,1%) выше, чем в турецкой когорте больных ББ (6,8%), но сравнима с встречаемостью малого депрессивного расстройства у больных РА (до 41,4%) и ССД (до 35,5%), и выше, чем при СКВ (до 30%) и БШ (до 21,2%). Тревожные расстройства в нашем исследовании выявлялись реже, чем при СКВ (24,5–37%), РА (22,6%), БШ (25%) и ССД (6,4–37%) [15].

Важным фактором, ассоциирующимся с РТДС у больных ББ, являются КН, как в нашем исследовании, так и по данным L.A. Dulta [38] и S. Cavaco [41]. В

работе S. Cavaco и соавторов [41] отмечена ассоциация КН с высоким уровнем тревоги и депрессии. L.A. Dutra и соавторы [54] в многофакторной модели выявили, что тревога и низкий образовательный уровень являются основными независимыми факторами риска КН у больных ББ. Корейские исследователи В.С. Cho и соавторы [42] еще в 2007 г. указывали на связь КН при ББ с депрессией.

Эта связь не случайна. КН, являясь одним из наиболее распространенных ПР при ББ, считаются следствием органического поражения сосудов головного мозга в рамках васкулита, однако длительные РТДС, как в целом, так и при ББ, традиционно рассматриваются как состояния, их усугубляющие. Причина этого кроется в общем патогенезе — в условиях длительных РТДС поддерживается хроническое воспаление, а некоторые провоспалительные цитокины, в частности фактора некроза опухоли- α , способны усугублять КН [36].

Как видно из приведенных результатов, КН являются самым частым нейропсихическим проявлением ББ. Как и в других исследованиях, КН у наших пациентов с ББ были преимущественно легкой и умеренной степени выраженности, с преимущественным нарушением непосредственной и опосредованной памяти, концентрации внимания, без значимых нарушений логического мышления [41, 116]. Полученные нами данные согласуются с литературными данными о том, что частота КН при ББ колеблется от 40 до 87% (в нашем исследовании — 78,4%) и зависит от особенностей выборки и применявшихся в исследовании психометрических тестов [78, 54, 116]. По набору клиничко-психологических тестов, используемых для оценки когнитивных функций, нашу работу можно сравнить с португальским исследованием S. Cavaco и соавторов [41], выполненным в 2009 г., в котором авторы с помощью батареи нейропсихологических тестов выявили КН у 53% пациентов с ББ и какими-либо неврологическими проявлениями в прошлом или настоящем и у 40% больных ББ без неврологических проявлений. В нашей работе также не было выявлено ассоциации КН с неврологическими нарушениями (КН выявлялись у 81,2% больных ББ с неврологическими нарушениями и у 77,1% — без неврологических

проявлений). L.A. Dutra и соавторы [54] также не отметили связи КН с какими-либо неврологическими симптомами, в том числе с головной болью, головокружением, атаксией, гемипарезом, эписиндромом. В то же время S. Cavaco и соавторы отмечали ассоциацию КН с головной болью [41], а В.S. Cho и соавторы — с головной болью, невропатией черепно-мозговых нервов и гиперкинезами [42].

В нашем исследовании, несмотря на то что средний возраст пациентов был менее 40 лет, выявлена связь КН с более старшим возрастом, хотя по данным литературы четкой зависимости развития КН при ББ от возраста не прослеживается [54, 116].

Интересно, что при ББ вне зависимости от неврологических и психических проявлений 40–76,4% больных имеют паренхиматозные изменения головного мозга по данным МРТ. Присутствие неврологических и психических нарушений ассоциируется с большей частотой МРТ изменений [90]. Так, в работе Т. Abdelraheem и соавторов отмечено, что 71,4% пациентов с ББ и ПР, включая РТДС и КН, имеют мелкоочаговые изменения на МРТ, при этом у 57% эти изменения локализуются в стволе мозга и лишь у 14,3% — в белом веществе большого мозга [63].

МРТ изменения головного мозга при ББ ожидаемы, так как данное заболевание относится к системным васкулитам, при котором страдают сосуды как артериального, так и венозного русла, и головной мозг не исключение. Гистопатологически паренхиматозное повреждение ЦНС при ББ представляет собой периваскулярную воспалительную клеточную инфильтрацию мононуклеарными клетками вокруг малых сосудов, а при хронизации процесса в этих участках нейроны замещаются глиальными клетками, развивается глиоз и атрофия ткани мозга [69]. КН при ББ чаще связывают с паренхиматозным повреждением лобных отделов коры головного мозга [69], в нашей работе мелкоочаговое поражение белого вещества головного мозга у пациентов с КН встречалось значительно чаще, чем у больных ББ без КН (29 (87,9%) против 3 (27,3%), $p=0,0003$). При этом преобладала субкортикальная локализация очагов, с

преимущественным вовлечением лобных долей. Согласно данным литературы, типичным для ББ является расположение очаговых изменений в области ствола мозга, базальных ядер и таламуса. Именно эта локализация отличает пациентов с ББ от больных с СКВ и РС, для которых характерно соответственно субкортикальное и перивентрикулярное расположение очагов поражения [42]. Различные авторы сообщают, что 55,6–64,7% больных ББ имеют поражения ствола мозга, и только 22,2–45,6% — белого вещества большого мозга [91, 83]. В нашей работе среди 55 пациентов с ББ, которым было выполнено МРТ головного мозга, 72,7% имели очаговое поражение ствола, базальных ядер и таламуса, в то время как очаги в белом веществе полушарий большого мозга имели 82,5% пациентов.

В нашем исследовании выявлена ассоциация КН с гиперхолестеринемией, что также интересно, так как свидетельствует в пользу так называемых сосудистых причин КН с потенциальным исходом в «сосудистую деменцию», связанных в том числе с нарушением микроциркуляции в сосудах головного мозга в рамках дислипидемии.

Проблема КН при РЗ довольно актуальна и изучена в большей степени при РА и СКВ. Частота КН у больных РА, по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (68,7%), совпадала с таковой в работе J. Hanly и соавторов (61%) [66] и в два раза превышала частоту КН у больных РА, приводимую в обзоре T. Meade и соавторов (30–31%) [95]. При СКВ КН были диагностированы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой у 36,1%, что согласуется с иранским исследованием A. Mahdavi и соавторов (33,3%) [93] и несколько меньше, чем по данным B. Glanz и соавторов из США [62], и J. Hanly и соавторов из Канады (50%) [66]. Частота КН при ССД практически не изучена, лишь в обзоре T. Amaral и соавторов [30] приводятся данные 15 статей, в том числе описания случаев, на основании которых делается вывод о том, что частота КН при ССД равна 8,47%. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой КН различной степени выраженности характерны для всех больных ССД [15]. Отдельные авторы также описывают особенности КН при ССД, выделяя так называемый дизрегуляторный тип умеренных КН, обычно

характерный для сосудистых заболеваний головного мозга и характеризующийся преобладанием дисфункции лобных долей, которая может быть связана с первичными патологическими изменениями лобной коры или является вторичной по отношению к изменениям глубинных структур (подкорково-лобный синдром) [125]. В отличие от КН при ББ и СКВ, когда преобладают нарушения памяти и концентрации внимания, для КН при РА, ССД и БШ более характерны значимые нарушения логического мышления, проявлявшиеся в установлении неадекватных причинно-следственных связей с опорой на латентные признаки, а также в нарушенной рефлексии стрессовых факторов, соматического и психического здоровья. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, именно среди пациентов с ССД (40%), БШ (23,7%), РА (10,2%), в отличие от СКВ (2,2%) и ББ (0,9%), отмечается довольно высокая частота шизотипического расстройства, симптомы которого во многом совпадают с вышеописанными [24]. При этом у многих пациентов с ССД, БШ и РА сохранно операциональное мышление, и они неплохо социализированы [15].

Проведенное нами исследование, как и работы N.F. Tascilar и соавторов [115] и J. Lee и соавторов [91], показало, что РТДС при ББ ассоциируются в первую очередь с нарушениями сна, а также с высокой активностью болезни и низкой оценкой своего здоровья пациентом. Данная связь ожидаема, так как нарушения сна являются одним из основных симптомов РТДС [73]. Мы подтвердили ассоциацию РТДС с воспалительной активностью ББ, а именно с высоким уровнем вчСРБ. Работ, изучавших связь РТДС при ББ с уровнем СРБ, в доступной литературе нам не встретилось, но можно сказать, что наши данные согласуются с работой турецких исследователей F. Uğuz и соавторов [118], в которой отмечена связь выраженности депрессии и тревоги при ББ с наличием артрита как проявлением высокой воспалительной активности заболевания.

То, что стрессовые факторы способствуют развитию РТДС, подтверждено множеством работ, но при ББ связь стрессовых факторов с развитием РТДС изучена недостаточно [79]. В нашем исследовании, как и в работе Д.А. Ищенко и

соавторов [12], установлена достоверная ассоциация предшествующих острых и хронических стрессовых факторов, а также психотравмирующих событий в детском и подростковом возрасте, с развитием РТДС. В зарубежной литературе мы не встретили работы, изучающие частоту и характер РДТ у больных ББ, хотя в серии работ продемонстрирована связь РДТ с развитием РТДС и аутоиммунных заболеваний в общей популяции [52].

Согласно полученной нами модели линейной регрессии, риск выявления РТДС у больных ББ оказался выше, если в анамнезе у данного пациента уже отмечались ПР из группы РТДС. Это характерно для депрессии вообще, так как это расстройство носит хронический или рекуррентный характер.

Кроме того, следует отметить, что в настоящей работе риск выявления РТДС при ББ увеличивался с возрастом и был выше у пациентов, имеющих патологию ЖКТ в рамках ББ, что согласуется с данными литературы, отмечающими связь симптомов поражения ЖКТ с РТДС у различных категорий пациентов, не только при ББ [76]. Интересной представляется выявленная в нашем исследовании значимая ассоциация тревожных расстройств с высокой степенью тяжести ББ и такими клиническими проявлениями ББ, как афтозный стоматит, язвы гениталий и поражение ЖКТ, вероятность выявления которых была в 2—7 раз выше у этих пациентов. В доступной литературе нам не удалось найти подобных описаний.

В нашей работе установлено, что клинически значимая усталость у пациентов с ББ ассоциируется в первую очередь с наличием и выраженностью хронического повседневного стресса, тревожно-депрессивного расстройства и нарушений сна. Кроме того, она обусловлена высокой воспалительной активностью ББ и ассоциируется с такими клиническими проявлениями, как рецидивирующий афтозный стоматит и головные боли. Эти данные согласуются с результатами, полученными в работе В. Nhan и соавторов [74], где была установлена связь хронической усталости с тревожно-депрессивными расстройствами и высокой активностью ББ. Кроме того, следует отметить работу D. Vuuyktas и соавторов [39], в которой была показана связь хронической усталости

с общей активностью ББ, но при этом не выявлялось никакой связи с определенными органами поражениями.

По нашим данным, нарушения сна у пациентов с ББ ассоциируются в первую очередь с РТДС, сопровождающимися астенией и страхом одиночества, наличием и выраженностью острого и хронического повседневного стресса, женским полом, поражением ЦНС, поздним поражением глаз и трофическими нарушениями в анамнезе. В литературе имеются работы, в которых исследуются факторы, ассоциирующиеся с нарушениями сна. Так, в работе корейских авторов показана связь нарушений сна с высокой активностью ББ, депрессией, низким качеством жизни и женским полом [91]. I. Коса и соавторы отметили связь между нарушениями сна, высокой активностью ББ и депрессией [83]. В обоих исследованиях оценка депрессии проводилась с помощью шкалы депрессии Бека (BDI), а качество сна с помощью Питтсбургского опросника качества сна (PSQI). Также интересна работа U. Uygunoğlu и соавторов [119], где показана связь поражения ЦНС, в частности ствола мозга, с развитием нарушений сна, ночного апноэ и синдрома беспокойных ног.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования на когорте из 116 пациентов с ББ впервые в России было установлено, что ПР, преимущественно хронические варианты депрессии, с довольно высокой частотой встречаются у пациентов с ББ и ассоциируются с наличием отдельных клинических (афтозный стоматит, язвы гениталий, поражение ЖКТ) симптомов и более высоким уровнем некоторых лабораторных показателей (СРБ). Показано, что ПР у большинства обследованных развиваются на фоне или одновременно с ББ и гораздо реже — предшествуют заболеванию, что отличает данную категорию больных от пациентов с другими РЗ. Также показано, что ПР при ББ встречаются значительно чаще, чем неврологические и не связаны с ними. При этом больше всего развитию ПР способствуют РДТ и выраженный хронический психосоциальный стресс.

В ходе исследования было установлено, что в структуре депрессии наиболее значимы нарушения сна, астенический синдром и КН. КН, преимущественно умеренные и легкие, характерны для большинства больных ББ. Их особенностями являются преобладание снижения концентрации внимания, механической (непосредственной) памяти и более редкие нарушения логического мышления и ассоциативной памяти. В многофакторной модели продемонстрировано, что КН у больных ББ ассоциируются в первую очередь с органическим поражением головного мозга (мелкоочаговым паренхиматозным по данным МРТ), наличием стрессовых факторов, РТДС, высокой активностью заболевания и более высоким уровнем холестерина, а также наблюдаются преимущественно у мужчин старшего возраста с низкой приверженностью лечению. Кроме того, в результате многофакторного анализа было установлено, что клинически значимая усталость и нарушения сна у пациентов с ББ тесно связаны с РТДС и ассоциируются с наличием острых и хронических стрессовых факторов, клинической и лабораторной активностью заболевания, а также его отдельными клиническими

проявлениями (рецидивирующий афтозный стоматит, глазная патология, симптомы поражения ЦНС).

Таким образом, высокая частота и существенное негативное влияние ПР на течение и исход ББ требуют их своевременного выявления и лечения, однако диагностика ПР только с помощью стандартных опросников недостаточно объективна. Для объективной диагностики ПР необходимо привлечение психиатров и медицинских психологов с проведением полуструктурированного интервью для своевременной диагностики ПР по критериям МКБ-10 и DSM-5 и их медикаментозной и психотерапевтической коррекции.

ВЫВОДЫ

1. Большинство больных ББ (78,4%) страдают ПР, преимущественно РТДС (77,6%) с преобладанием хронических вариантов депрессии — дистимии (31,0%) и рекуррентного депрессивного расстройства (30,2%), а также КН (78,4%). Депрессивные и тревожные расстройства развиваются на фоне или одновременно с ББ (71,1%), реже (28,9%) — предшествуют ББ.

2. РТДС у больных ББ ассоциируются с поражением ЖКТ (14,4% против 0, $p=0,034$) и более высоким уровнем вчСРБ в сыворотке крови (3,95 [1,3; 16,0] против 1,5 [0,7; 5,4], $p=0,047$). У пациентов с ББ и тревожными расстройствами при сравнении с больными с депрессивными расстройствами и без РТДС установлена значимо большая вероятность выявления рецидивирующего афтозного стоматита ($OR=4,5-7,12$, $p<0,01$), язв гениталий ($OR=1,85-2,54$, $p<0,05$), поражения ЖКТ (21% против 0, $p<0,05$), а также высокой степени тяжести ББ ($OR=4,07$, $p=0,014$).

3. ПР у больных ББ не имеют связи с неврологическими проявлениями. В обследованной когорте пациентов вероятность выявления ПР в 3 раза выше, чем неврологических (соответственно 78,4% против 34,5%, $OR=2,81$, 95% ДИ=1,56–5,04, $p<0,001$).

4. КН у больных ББ значимо ассоциируются с органическим поражением головного мозга (мелкоочаговым паренхиматозным поражением по данным МРТ), стрессовыми факторами, РТДС, высокой активностью заболевания (BDCAF), возрастом пациентов, мужским полом, более высоким уровнем холестерина и низкой приверженностью лечению (в многофакторной модели).

5. Клинически значимая усталость у больных ББ связана с выраженностью хронического повседневного стресса, РТДС, нарушениями сна, высокой воспалительной активностью (BDCAF, СОЭ) и такими клиническими проявлениями ББ, как рецидивирующий афтозный стоматит и головная боль (в многофакторной модели).

6. Нарушения сна у пациентов с ББ ассоциируются с депрессивными и тревожными расстройствами, сопровождающимися усталостью и страхом одиночества, выраженностью острого и хронического повседневного стресса, женским полом, поражением ЦНС и более поздним поражением глаз, трофическими нарушениями в анамнезе (в многофакторной модели).

7. Ранние детские психические травмы, пережитые в возрасте до 7 лет, и выраженный хронический психосоциальный стресс являются факторами, ассоциирующимися с высоким риском развития РТДС у больных ББ (в многофакторной модели).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую частоту психических расстройств и их существенное негативное влияние на течение ББ, ведение всех пациентов должно проводиться ревматологом совместно с психиатром и медицинским психологом.
2. Скрининг психических расстройств и их комплексная клиничко-психологическая и клиничко-психопатологическая диагностика показаны всем пациентам с ББ.
3. Для улучшения адаптации пациентов с ББ и их приверженности лечению одновременно с диагностикой и лечением депрессивных и тревожных расстройств рекомендуется проводить диагностику и терапию когнитивных нарушений.
4. Для предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений всем пациентам с ББ показана своевременная терапия основного заболевания, РТДС и коррекция гиперхолестеринемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова, З.С. Болезнь Бехчета: монография / З.С. Алекберова. — М.: РАМН и ГУ ИР РАМН, 2007. — 90 с.
2. Алекберова, З.С. Неврологические проявления болезни Бехчета / З.С. Алекберова [и др.]. // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 3. — С. 109-113.
3. Бурлачук, Л.Ф. Словарь-справочник по психологической диагностике / Л.Ф. Бурлачук, С.М. Морозов. — Киев: Наук. думка, 1989. — 197 с.
4. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учеб. пособие / А.Н. Герасимов. — М.: Мед. информ. агентство, 2007. — 475 с.
5. Герасимов, А.Н. Применение метода корреляционной адаптометрии в медико-биологических задачах / А.Н. Герасимов, В.Н. Разжевайкин, М.И. Шпитонков // Исследование операций. — М.: ВЦ РАН им. А.А. Дородницына, 2003. — С. 51-55.
6. Герасимов, А.Н. Сравнительный анализ автокорреляционной функции и размаха для некоторых эпидемиологических задач / А.Н. Герасимов, М.И. Шпитонков // Труды Института системного анализа РАН. — 2008. — Т. 32. — № 1. — С. 290-294.
7. Драгунская, Л.С. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы» / Л.С. Драгунская // Экспериментальные исследования в патопсихологии. — М., 1976. — С. 167-174.
8. Захаров, В.В. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями / В.В. Захаров // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 6. — С. 510-515.
9. Зейгарник, Б.В. Нарушения мышления у психически больных / Б.В. Зейгарник. — М., 1958. — 94 с.
10. Зейгарник, Б.В. Патология мышления / Б.В. Зейгарник. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1962. — 244 с.

11. Зелтынь, А.Е. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом / А.Е. Зелтынь [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — № 2. — С. 69-75.
12. Ищенко, Д.А. Психотравмирующие факторы и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета (междисциплинарное исследование) / Д.А. Ищенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2014. — Т. 114. — № 11. — С. 14-19.
13. Калашникова, Л.А. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения / Л.А. Калашникова [и др.] // Неврологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 8-13.
14. Ковина, Т.Е. Коммуникативная культура и ее экспертиза / Т.Е. Ковина, А.К. Колеченко, И.Н. Агафонова. — СПб.: СПбГУПМ, 1996. — 19 с.
15. Лисицына, Т.А. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 5. — С. 30-37.
16. Лисицына, Т.А. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 98-103.
17. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1962. — 432 с.
18. О применении метода «пиктограммы» для экспериментального исследования мышления психически больных: метод. рекомендации / Сост. С.В. Лонгинова, С.Я. Рубинштейн. — М., 1972. — 55 с.
19. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники: метод. рекомендации № 2000/107 / подгот. В.Н. Красновым. — М.: Медпрактика, 2000. — 18 с.
20. Простые аналогии // Альманах психологических тестов. — М.: КСП, 1995 — С. 127-130.

21. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 714 с.
22. Ревматология: российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 464 с.
23. Рубинштейн, С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: учеб. пособие / С.Я. Рубинштейн. — М.: Апрель-Пресс : Изд-во Ин-та психотерапии, 2004. — 220 с.
24. Серавина, О.Ф. Хронические стресс и психические расстройства у больных системной склеродермией: результаты междисциплинарного исследования / О.Ф. Серавина [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 5. — С. 26-32.
25. Херсонский, Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний / Б.Г. Херсонский. — Киев: Здоров'я, 1988. — 104 с.
26. Abdelraheem, T. Psychiatric disorders and MRI brain findings in patients with systemic lupus erythematosus and Behcet's disease: a cross sectional study / T. Abdelraheem [et al.] // Acta reumatológica portuguesa. — 2013. — Vol. 38. — No 4. — P. 252-260.
27. Ait Ben Haddou, E. Neurological manifestations in Behçet Disease / E. Ait Ben Haddou [et al.] // Revue neurologique. — 2012. — Vol. 168. — No 4. — P. 344-349.
28. Akman-Demir, G. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients-The Neuro-Behcet Study Group / G. Akman-Demir, P. Serdaroglu, B. Tasci // Brain. — 1999. — Vol. 122. — Pt 11. — P. 2171–2182.
29. Akman-Demir, G. Seven-year follow-up of neurological involvement in Behcet syndrome / G. Akman-Demir [et al.] // Archives of neurology. — 1996. — Vol. 53. — No 7. — P. 691–694.
30. Amaral, T.N. Neurologic involvement in scleroderma en coup de sabre / T.N. Amaral [et al.] // Autoimmune diseases: [site]. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/ad/2012/719685/> (дата обращения: 09.03.2018).

31. Ang, D.C. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis / D.C. Ang [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2005. — Vol. 32. — No 6. — P. 1013–1019.
32. Averill, J.R. Personal control over aversive stimuli and its relationship to stress / J.R. Averill // *Psychological Bulletin*. — 1973. — Vol. 80. — No 4. — P. 286–303.
33. Baubet, T. Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients / T. Baubet [et al.] // *La Presse médicale*. — 2011. — Vol. 40. — No 2. — P. e111-119.
34. Biochemical causes (brain chemistry) // *The Black Dog Institute: [site]*. — URL: <https://www.blackdoginstitute.org.au/clinical-resources/depression/causes> (дата обращения: 09.03.2018).
35. Blackburn-Munro, G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression / G. Blackburn-Munro *Current // Pain and Headache Reports*. — 2004. — Vol. 8. — No 2. — P. 116–124.
36. Bortolato, B. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments / B. Bortolato // *Current Neuropharmacology*. — 2015. — Vol. 13. — No 5. — P. 558–576.
37. Brooks, R. Quality of life measures / R. Brooks // *Critical care medicine*. — 1996. — Vol. 24. — No 10. — P. 1769.
38. Bruce, T.O. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: pathophysiology and clinical implications / T.O. Bruce // *Current psychiatry reports*. — 2008. — Vol. 10. — No 3. — P. 258–264.
39. Buyuktas, D. Fatigue is correlated with disease activity but not with the type of organ involvement in Behçet's syndrome: a comparative clinical survey / D. Buyuktas [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2015. — Vol. 33. — No 6. — Suppl 94. — S107-112.

40. Calikoglu, E. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behçet's disease / E. Calikoglu [et al.] // *Dermatology*. — 2001. — Vol. 203. — No 3. — P. 238-240.
41. Cavaco, S. Cognitive functioning in Behcet's Disease / S. Cavaco // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2009. — Vol. 1173. — No 1. — P. 217-226.
42. Cho, B.S. Comparison of the clinical manifestations, brain MRI and prognosis between Neuro-Behçet's Disease and Neuropsychiatric Lupus / B.S. Cho [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. — 2007. — Vol. 22. — No 2. — P. 77-86.
43. Cohen, S. Environmental load and the allocation of attention / S. Cohen // *Advances in environmental psychology* / A. Baum, S. Valins. — Vol. I: The urban environment. — Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1978.
44. Cohen, S. Perceived stress in a probability sample of the United States / S. Cohen, G. Williamson // *The Claremont Symposium on Applied Social Psychology. The social psychology of health* / Eds. S. Spacapan, S. Oskamp. — Newbury Park, 1998. — P. 31-67.
45. Covic, T. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors / T. Covic // *Journal of psychosomatic research*. — 2006. — Vol. 60. — No 5 — P. 469–476.
46. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — No 8697. — P. 1078-1080.
47. Cutolo, M. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis M. Cutolo, R. Straub // *Neuroimmunomodulation*. — 2006. — Vol. 13. — No 5-6. — P. 277–282.
48. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. — 5th edition. — Washington: American Psychiatric Association, 2013.
49. DiMatteo, M.R. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence /

M.R. DiMatteo, H.S. Lepper, T.W. Croghan // *Archives of internal medicine*. — 2000. — Vol. 160. — No 14. — P. 2101-2107.

50. Dolan, R. Behçet's disease presenting as new onset of confusion in a male patient of North African origin in the UK / R. Dolan, S. Watson, D. Bathgate // *BMJ Case Reports*. — 2010. — bcr0520102982.

51. Drewes, A.M. Pain and sleep disturbances with special reference to fibromyalgia and rheumatoid arthritis / A.M. Drewes // *Rheumatology*. — 1999. — Vol. 38. — No 11. — P. 1035-1044.

52. Dube, S.R. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults / S.R. Dube [et al.] // *Psychosomatic medicine*. — 2009. — Vol. 71— No 2. — P. 243-250.

53. Dursun, R. Psychiatric disorders in patients with Behçet's disease / R. Dursun [et al.] // *International journal of psychiatry in clinical practice*. — 2007. — Vol. 11. — No 1. — P. 16-20.

54. Dutra, L.A. Cognitive impairment in Brazilian patients with Behçet's disease occurs independently of neurologic manifestation / L.A. Dutra [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. — 2013. — Vol. 327. — No 1-2. — P. 1-5.

55. Ediz, L. Restless legs syndrome in Behçet's disease / L. Ediz [et al.] // *The Journal of international medical research*. — 2011. — Vol. 39. — No 3. — P. 759-765.

56. Ekdahl, C. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis / C. Ekdahl [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 1988. — Vol. 17. — No 4. — P. 263-271.

57. Engel, G.L. The biopsychosocial model and family medicine / G.L. Engel // *The Journal of family practice*. — 1983. — Vol. 16. — No 2. — P. 412-413.

58. Erberk-Ozen, N. Executive dysfunctions and depression in Behçet's disease without explicit neurological involvement / N. Erberk-Ozen [et al.] // *Psychiatry and clinical neurosciences*. — 2006. — Vol. 60. — No 4. — P. 465-472.

59. Fonseca Cardoso, A. Neuro-Behçet: differential diagnosis of recurrent meningitis / A. Fonseca Cardoso, P.A. Rocha-Filho, A.R. Melo Correa-Lima // *Revista médica de Chile*. — 2013. — Vol. 141. — No 1. — P. 114-118.
60. Fries, J.F. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability pain scale / J.F. Fries, P.W. Spitz, D.Y. Young // *The Journal of rheumatology*. — 1982. — Vol. 9. — No 5. — P. 789-793.
61. Garcia-Burillo, A. Technetium-99m-HMPAO Brain SPECT in Behçet's Disease / A. Garcia-Burillo [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. — 1998. — Vol. 39. — No 6. — P. 950-954.
62. Glanz, B.I. Lateralized cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus / B.I. Glanz [et al.] // *Lupus*. — 2005. — Vol. 14. — No 11. — P. 896-902.
63. Gündüz, T. Cognitive impairment in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis: a comparative study / T. Gündüz [et al.] // *International journal of neuroscience*. — 2012. — Vol. 122. — No 11. — P. 650-656.
64. Gür, A. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: relationship between arthritis and these factors / A. Gür [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2006. — Vol. 25. — No 4. — P. 524-531.
65. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *British Journal of Medical Psychology*. — 1959. — Vol. 32. — No 1. — P. 50-55.
66. Hanly, J.G. Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus / J.G. Hanly [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2012. — Vol. 39. — No 7. — P. 1371-1377.
67. Hatemi G. Management of Behçet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for the management of Behçet's disease / G. Hatemi [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 10. — P. 1528–1534.

68. Hirohata, S. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis / S. Hirohata [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2012. — Vol. 22. — No 3. — P. 405–413.
69. Hirohata, S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease / S. Hirohata // *Journal of the neurological sciences*. — 2008. — Vol. 267. — No 1-2. — P. 41–47.
70. Hiz, O. Effects of Behçet's disease on sexual function and psychological status of male patients / O. Hiz [et al.] // *The journal of sexual medicine*. — 2011. — Vol. 8. — No 5. — P. 1426-1433.
71. Hoeven, J. Probable psychiatric side effects of azathioprine / J. Hoeven [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. — 2005. — Vol. 67. — No 3. — P. 508.
72. Holmes, T.H. The Social Readjustment Rating Scale / T.H. Holmes, R.H. Rahe // *Journal of Psychosomatic Research*. — 1967. — Vol. 11. — No 2. — P. 213-218.
73. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. — Geneva: World Health Organization, 1994. — 419 p.
74. Ilhan, B. Fatigue in patients with Behçet's syndrome: relationship with quality of life, depression, anxiety, disability and disease activity / B. Ilhan [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. — 2018. — Vol. 21. — No 12. — P. 2139-2145.
75. Jennette, J.C. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J.C. Jennette [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — No 1. — P. 1-11.
76. Jones, M.P. Functional gastrointestinal disorders: an update for the psychiatrist / M.P. Jones [et al.] // *Psychosomatics*. — 2007. — Vol. 48. — No 2. — P. 93-102.
77. Juruena, M.F. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression / M.F. Juruena, A.J. Cleare, C.M. Pariante // *Revista brasileira de psiquiatria*. — 2004. — Vol. 26. — No 3. — P. 189–201.

78. Kalra, S. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations / S. Kalra [et al.] // *Journal of neurology*. — 2014. — Vol. 261. — No 9. — P. 1662-1676.

79. Karlidag, R. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease / R. Karlidag [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2003. — Vol. 17. — No 6. — P. 670-675.

80. Katon, W.J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness / W.J. Katon // *Dialogues in clinical neuroscience*. — 2011. — Vol. 13. — No 1. — P. 7-23.

81. Kidd, D.P. Neurological complications of Behçet's syndrome / D.P. Kidd // *Journal of neurology*. — 2017. — Vol. 264. — No 10. — P. 2178-2183.

82. Kikuchi, T. Behçet's Disease initially presenting with meningitis and sudden hearing loss / T. Kikuchi [et al.] // *Internal medicine*. — 2010. — Vol. 49: — No 5. — P. 483-486.

83. Koca, I. The relationship between disease activity and depression and sleep quality in Behçet's disease patients / I. Koca [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2015. — Vol. 34. — No 7. — P. 1259-1263.

84. Koçak, M. The effect of Behçet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women / M. Koçak [et al.] // *The journal of sexual medicine*. — 2009. — Vol. 6. — No 5. — P. 1341-1348.

85. Koçer, B. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations / B. Koçer [et al.] // *Brain and Behavior*. — 2016. — Vol. 6. — No 12. — P. e00586.

86. Koçer, A. Memantin responsive Behçet's disease with initial onset severe cognitive decline / A. Koçer [et al.] // *European Journal of General Medicine*. — 2007. — Vol. 4. — No 3. — P. 138-140.

87. Koo, J. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression / J. Koo [et al.] // *Journal of the European*

Academy of Dermatology and Venereology. — 2017. — Vol. 31. — No 12. — P. 1999-2009.

88. Krupp, L.B. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders / L.B. Krupp, D.A. Pollina // *Current opinion in neurology*. — 1996. — Vol. 9. — No 6. — P. 456-460.

89. Krupp, L.B. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus / L.B. Krupp [et al.] // *Archives of neurology*. — 1989. — Vol. 46. — No 10. — P. 1121-1123.

90. Lazarus, R.S. Psychological stress and coping in adaptation and illness / R.S. Lazarus // *International Journal of Psychiatry in Medicine*. — 1974. — Vol. 5. — No 4. — P. 321-333.

91. Lee, J. Association of sleep quality in Behcet disease with disease activity, depression, and quality of life in Korean population / J. Lee [et al.] // *The Korean journal of internal medicine*. — 2017. — Vol. 32. — No 2. — P. 352-359.

92. Lee, S.K. Rapid atypical progression of neuro-Behçet's Disease involving whole brainstem and bilateral thalami / S.K. Lee [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. — 2011. — Vol. 50. — No 1. — P. 68-71.

93. Mahdavi Adeli, A. Prevalence of cognitive disorders in patients with systemic lupus erythematosus; a cross-sectional study in Rasoul-e-Akram Hospital, Tehran, Iran / A. Mahdavi Adeli, A. Haghghi, S.K. Malakouti // *Archives of Iranian medicine*. — 2016. — Vol. 19. — No 4. — P. 257-261.

94. Matcham, F. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2013. — Vol. 52. — No 12. — P. 2136-2148.

95. Meade, T. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review / T. Meade [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2018. — Vol. 70. — No 1. — P. 39-52.

96. Miller, A.H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target / A.H. Miller, C.L. Raison // *Nature reviews. Immunology*. — 2016. — Vol. 16. — No 1. — P. 22-34.
97. Miura, H. A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression / H. Miura [et al.] // *Stress*. — 2008. — Vol. 11. — No 3. — P. 198–209.
98. Mohamed, C. Radiological findings in Behçet disease / C. Mohamed, K. Najib, L. Essaadouni // *The Pan African medical journal*. — 2015. — Vol. 20. — P. 51.
99. Montgomery, S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *The British Journal of Psychiatry*. — 1979. — Vol. 134. — P. 382-389.
100. Nakano, Y. A case of Neuro-Behçet's disease with early onset of bipolar mood disorder / Y. Nakano [et al.] // *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. — 2004. — Vol. 106. — No 5. — P. 564-573.
101. Nkam, I. Acute psychosis and Behçet's disease: a case report / I. Nkam, M.J. Cottureau // *Encephale*. — 2006. — Vol. 32. — No 3. — Pt 1. — P. 385-388.
102. Ohayon, M.M. Chronic pain and major depressive disorder in the general population / M.M. Ohayon, A.F. Schatzberg // *Journal of psychiatric research*. — 2010. — Vol. 44. — No 7. — P. 454-461.
103. Okamoto, H. Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus / H. Okamoto, A. Kobayashi, H. Yamanaka // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. — 2010. — Vol. 2010. — Article ID 268436.
104. Oktem-Tanör, O. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease / O. Oktem-Tanör [et al.] // *Journal of neurology*. — 1999. — Vol. 246. — No 2. — P. 113–119.
105. Ozisik, H.I. Cognitive event-related potential and neuropsychological findings in Behçet's disease without neurological manifestations / H.I. Ozisik [et al.] //

The Tohoku journal of experimental medicine. — 2005. — Vol. 206. — No 1. — P. 15-22.

106. Patel, A. Review: the role of inflammation in depression / A. Patel // *Psychiatria Danubina*. — 2013. — Vol. 25. — Suppl. 2. — P. 216–223.

107. Patel, P. Neuro-Behcet disease presenting with acute psychosis in an adolescent / P. Patel [et al.] // *Journal of child neurology*. — 2014. — Vol. 29. — No 9. — NP86–91.

108. Pouchot, J. Perceptions in 7700 patients with rheumatoid arthritis compared to their families and physicians / J. Pouchot [et al.] // *Joint, Bone, Spine*. — 2007. — Vol. 74. — No 6. — P. 622–626.

109. Rathbun, A.M. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review / A.M. Rathbun, G.W. Reed, L.R. Harrold // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 10. — P. 1785-1794.

110. Russac, S.M. The use of rheumatoid arthritis health-related quality of life patient questionnaires in clinical practice: lessons learned / S.M. Russac [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2003. — Vol. 49. — No 4. — P. 574-584.

111. Saadoun, D. Mortality in Behçet's disease / D. Saadoun [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 9. — P. 2806–2812.

112. Seligman, M.E.P. *Helplessness: On Depression, Development, and Death* / M.E.P. Seligman. — New York: W.H. Freeman, 1975. — 250 p.

113. Siva, A. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis / A. Siva, S. Saip // *Journal of neurology*. — 2009. — Vol. 256. — No 4. — P. 513-529.

114. Talarico, R. Behçet's disease: features of neurological involvement in a dedicated centre in Italy / R. Talarico [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2012. — Vol. 30. — No 3. — Suppl 72. — P. 69-72.

115. Tascilar, N.F. Sleep disorders in Behçet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life / N.F. Tascilar [et al.] // *Journal of sleep research*. — 2012. — Vol. 21. — No 3. — P. 281-288.
116. Tosto, G. Efficacy of sertraline in a patient with Neuro-Behçet's disease / G. Tosto [et al.] // *Journal of clinical neuroscience*. — 2013. — Vol. 20. — No 6. — P. 896-897.
117. Türsen, U. Pathophysiology of the Behçet's Disease / U. Türsen // *Pathology research international*. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 493015.
118. Uğuz, F. Quality of life in patients with Behçet's disease: the impact of major depression / F. Uğuz [et al.] // *General hospital psychiatry*. — 2007. — Vol. 29. — No 1. — P. 21-24.
119. Uygunoğlu, U. A polysomnographic and clinical study of sleep disorders in patients with Behçet and neuro-Behçet syndrome / U. Uygunoğlu [et al.] // *European neurology*. — 2014. — Vol. 71. — No 3-4. — P. 115-119.
120. Van Puymbroeck, C.M. Chronic pain and depression: twin burden of adaptation / C.M. Van Puymbroeck, A.J. Zautra, P.P. Harakas // *Depression and chronic illness*. — Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
121. Watad, A. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: Insights from reallife data / A. Watad [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. — 2017. — Vol. 213. — P. 30-34.
122. Williams, J.W. Jr. Case-finding for depression in primary care: a randomized trial / J.W. Williams, Jr [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1999. — Vol. 106. — No 1. — P. 36-43.
123. Yesilot, N. Silent neurological involvement in Behçet's disease / N. Yesilot [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2006. — Vol. 24. — No 5. — Suppl 42. — S65–S70.
124. Yıldız, M. Sexual dysfunction in male patients with Behçet's disease / M. Yıldız [et al.] // *Acta reumatológica portuguesa*. — 2016. — Vol. 41. — No 1. — P. 56-61.

125. Yilmaz, N. Dysexecutive syndrome: a specific pattern of cognitive impairment in systemic sclerosis / N. Yilmaz [et al.] // *Cognitive and behavioral neurology*. — 2012. — Vol. 25. — No 2. — P. 57–62.

126. Zayed, H. Silent central nervous system involvement in Egyptian Behçet's disease patients: clinical, psychiatric, and neuroimaging evaluation / H. Zayed [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2011. — Vol. 30. — No 9. — 1173-1180.

127. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta psychiatrica Scandinavica*. — 1983. — Vol. 67. — No 6. — P. 361-370.

ПРИЛОЖЕНИЯ*Приложение 1***МЕЖДУНАРОДНЫЕ КРИТЕРИИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА (ICBD)¹**

Симптом	Баллы
Афтозный стоматит	2
Язвы гениталий	2
Поражение глаз	2
Поражение кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест патергии	1

Сумма баллов, равная четырем и более, позволяет диагностировать ББ.

Тест патергии не обязателен и не учитывается при первичном подсчете баллов. Однако там, где этот тест проводился, один дополнительный балл может быть добавлен для положительного результата.

¹ Ревматология: российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА²

При подсчете индекса учитываются симптомы, относящиеся, по мнению врача, к проявлениям болезни Бехчета и присутствующие у пациента не менее 4 недель к моменту осмотра.

Спросите пациента и заполните соответствующие ячейки: «За последние 4 недели имели ли Вы?» (пожалуйста, заполните одну ячейку на строке).

Симптомы	Не было	Присутствует в последние 4 недели
Головная боль		
Язвы во рту		
Язвы гениталий		
Узловатая эритема кожи		
Пустулы на коже		
Суставы — артралгии		
Суставы — артрит		
Тошнота, рвота, боль в животе		
Диарея и кровь в стуле		

Поражение глаз. Спросите следующее: «За последние 4 недели имели ли Вы?»

Симптомы	Правый глаз		Левый глаз	
	Нет	Да	Нет	Да
Покраснение глаз	Нет	Да	Нет	Да
Боль в глазах	Нет	Да	Нет	Да
Туман перед глазами или снижение остроты зрения	Нет	Да	Нет	Да

Если что-либо из вышесказанного присутствует: «Это новый симптом?»

Выберите правильный ответ Нет Да

Если ответ «Да» — 1 балл; «Нет» — 0 баллов.

² Ревматология: российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

Поражение нервной системы (включая внутримозговые сосудистые нарушения). Новыми симптомами поражения нервной системы и сосудов считаются в том случае, если они не отмечались ранее пациентом или врачом. Спросите следующее: «За последние 4 недели имели ли Вы следующие симптомы?»

Симптомы	Нет	Да	Отметить, если новые
Обмороки			
Нарушение речи			
Нарушение слуха			
Туман, двоение перед глазами			
Слабость, онемение лица			
Слабость, онемение руки			
Слабость, онемение ноги			
Потеря памяти			
Нарушение координации движений			

Есть ли доказательства нового активного поражения нервной системы?

Выберите правильный ответ Нет Да

Если ответ «Да» — 1 балл; «Нет» — 0 баллов.

Поражение крупных сосудов (исключая внутримозговые сосуды). Спросите следующее: «За последние 4 недели имели ли Вы следующие симптомы?»

Симптомы	Нет	Да	Отметить, если новые
Боль в грудной клетке			
Одышка			
Кровохаркание			
Боль, отек, изменение цвета лица			
Боль, отек, изменение цвета руки			
Боль, отек, изменение цвета ноги			

Есть ли доказательства нового активного поражения крупных сосудов?

Выберите правильный ответ Нет Да

Если ответ «Да» — 1 балл; «Нет» — 0 баллов.

Полученные баллы суммируются. Интерпретация результатов: «0–1» — низкая активность ББ, «2–3» — умеренная активность ББ, «4–12» — высокая активность ББ.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА ПО С. ZOUBOULIS³

С учетом данных анамнеза отметить, какой степени тяжести соответствует набор симптомов пациента.

Низкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Высокая степень тяжести
Афтозный стоматит	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	Задний увеит, панувеит, васкулит сетчатки
Язвы гениталий	Передний увеит	Тромбоз артерий или аневризмы
Поражение кожи	ЖКТ кровотечения	Тромбоз крупных вен (нижняя полая, печеночная)
Артралгии	Артрит	Нейропсихобехчет
Эпидидимит		Перфорация кишечника
Поверхностные венозные тромбозы		

³ Ревматология: российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

СКРИНИНГОВАЯ КАРТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИИ⁴

Уважаемый пациент! Вам предлагается заполнить опросник, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы каждый пункт был заполнен.

Ф. И. О. _____

Пол: мужской женский Год рождения / Возраст _____

Дата _____

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАНЯТОСТЬ

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Работаю | <input type="checkbox"/> Временно не работаю |
| <input type="checkbox"/> Инвалид вследствие заболевания | <input type="checkbox"/> Пенсионер по возрасту |

СЕМЕЙНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ

- Состою в браке
- Вдовец / Вдова
- В разводе либо расстались
- В браке никогда не состоял(а)

ОБРАЗОВАНИЕ

- Незаконченное среднее
- Среднее
- Незаконченное высшее
- Высшее

ВЫ ОЦЕНИВАЕТЕ СВОЕ ЗДОРОВЬЕ В ЦЕЛОМ КАК:

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| (1) Хорошее | <input type="checkbox"/> |
| (2) Удовлетворительное | <input type="checkbox"/> |
| (3) Плохое | <input type="checkbox"/> |

В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА ВЫ ЧАСТО ИСПЫТЫВАЛИ:

⁴ Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники: метод. рекомендации № 2000/107 / подгот. В.Н. Красновым. М.: Медпрактика, 2000.

	ДА	НЕТ
1. Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ощущение слабости, упадка сил	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Нарушения сна	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Снижение интереса к привычным занятиям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Снижение удовольствия от ранее приятных занятий и вещей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Чувство подавленности, угнетенности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Чувство беспокойства, напряженности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ШКАЛА БЛАГОПОЛУЧИЯ (WHO-WBI-5)⁵

Пожалуйста, отметьте в каждом из пяти утверждений наиболее подходящий ответ о Вашем самочувствии в течение двух последних недель.

Пример: если у Вас было хорошее настроение и чувство бодрости более половины всего времени в течение двух последних недель, отметьте пункт 3 для первого утверждения.

№	В течение двух последних недель	1 Все время	2 Большую часть времени	3 Более половины всего времени	4 Менее половины всего времени	5 Иногда	6 Никогда
1	У меня было хорошее настроение и чувство бодрости						
2	Я чувствовал себя спокойно и раскованно						
3	Я чувствовал себя активным и энергичным						
4	Я просыпался бодрым и отдохнувшим						
5	Моя жизнь была наполнена интересными событиями						

Обработка: складываются цифры, соответствующие пяти утверждениям. Результат представлен рядом от 0 (наихудшая возможность) до 25 (наилучшее состояние). Чтобы получить процентное выражение от 0 до 100, необходимо умножить полученную сумму на 4.

⁵ Russac S.M., et al. The use of rheumatoid arthritis health-related quality of life patient questionnaires in clinical practice: lessons learned // Arthritis Care and Research. 2003. Vol. 49. No 4. P. 574-584.

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS)⁶

Врачи имеют массу подтверждений тому, что эмоции играют значительную роль при большинстве заболеваний. Если Ваш врач будет больше осведомлен о Вашем настроении, то он сможет лучше помочь Вам. Этот опросник предложен для того, чтобы помочь доктору больше узнать о Вашем самочувствии. Прочтите каждый пункт и отметьте ответы, которые больше всего соответствуют Вашему самочувствию в течение прошедшей недели. Не думайте слишком долго, так как непосредственные ответы больше отражают Ваше состояние, чем результаты длительных раздумий.

(Т) Я напряжен (-а) и мне не по себе 3 Большую часть времени 2 Часто 1 Иногда 0 Никогда	(Д) Я чувствую себя заторможенным (-ой) 3 Практически постоянно 2 Очень часто 1 Иногда 0 Никогда
(Д) Мне доставляет удовольствие, все, что раньше его приносило 0 Как всегда 1 Не так сильно 2 Немного 3 Совсем нет	(Т) Внутри все дрожит и сжимается 0 Никогда 1 Иногда 2 Довольно часто 3 Очень часто
(Т) У меня неприятное предчувствие, будто должно случиться что-то ужасное 3 Очень сильное 2 Не очень сильное 1 Небольшое 0 Совсем нет	(Д) Мне безразлична моя внешность 3 Верно 2 Почти, я гораздо меньше уделяю ей внимания, чем следует 1 Немного, но это меня не волнует 0 Нет

⁶ Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta psychiatrica Scandinavica. 1983. Vol. 67. No 6. P. 361-370.

Продолжение опросника

(Д) Я могу смеяться и видеть смешную сторону событий 0 Как всегда 1 Не так много 2 Очень редко 3 Совсем нет	(Т) Я суетлив, как будто должен (-а) постоянно двигаться 3 Очень сильно 2 Сильно 1 Не очень сильно 0 Совсем нет
(Т) Беспокойные мысли не дают мне покоя 3 Большую часть времени 2 Часто 1 Иногда 0 Очень редко	(Д) Я думаю, что все будет хорошо 0 Как всегда думал 1 Реже, чем обычно 2 Значительно реже 3 Нет, я так не думаю
(Д) У меня хорошее настроение 3 Никогда 2 Редко 1 Иногда 0 Большую часть времени	(Т) У меня бывает внезапное чувство паники 3 Очень часто 2 Довольно часто 1 Иногда 0 Никогда
(Т) Я могу спокойно сидеть и чувствовать себя расслабленным (-ой) 0 Всегда 1 Чаще всего 2 Редко 3 Никогда	(Д) Мне доставляет удовольствие хорошая книга, музыка или кинофильм 0 Часто 1 Иногда 2 Не часто 3 Нет

Отметьте, пожалуйста, Ваш: пол М Ж, возраст: ___ лет,
профессию _____

Диагноз: _____

Длительность тревоги, депрессии: _____

Предшествующие стрессовые события: _____

Результаты оцениваются отдельно для подшкал Т (тревога) и Д (депрессия):
при сумме баллов >8 необходима диагностика тревожного, депрессивного
расстройства или тревожной депрессии.

ШКАЛА ОЦЕНКИ ДЕПРЕССИИ ПО МОНТГОМЕРИ — АСБЕРГ (MADRS)⁷

Оценка должна основываться на опросе пациента, который следует начинать с общих вопросов об испытываемых пациентом симптомах, затем нужно перейти к более конкретным вопросам, позволяющим оценить степень тяжести депрессии. Врач, проводящий оценку, должен решить, оценить ли тот или иной симптом, опираясь на определенные в шкале степени его проявления (0, 2, 4, 6), или на промежуточные пункты (1, 3, 5).

Отметьте ту цифру, которая наилучшим образом характеризует состояние пациента на момент оценки.

1. Внешние проявления тоски.

Проявляется в унынии (тоске), подавленном настроении (которое следует отличать от простого кратковременно плохого настроения), речи, выражении лица и осанке. При оценке следует принимать во внимание степень выраженности и невозможность улучшить настроение.

- (0) Отсутствие печали (тоски).
- (1)
- (2) Выглядит грустным, но настроение легко улучшается.
- (3)
- (4) Выглядит грустным и несчастным большую часть времени.
- (5)

⁷ Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // The British Journal of Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382-389.

(6) Постоянно выглядит страдающим и крайне унылым (тоскливым).

2. Тоска (печаль) со слов пациента.

Проявляется в сообщениях пациента о подавленном настроении вне зависимости от того, проявляется это внешне или нет. Включает плохое настроение, уныние (тоску) или чувство беспомощности или безнадежности. При оценке следует принимать во внимание интенсивность, длительность и степень зависимости настроения от различных событий.

(0) Иногда испытывает печаль при соответствующих обстоятельствах.

(1)

(2) Грустный или подавленный, но настроение легко улучшается.

(3)

(4) Глубокое чувство печали и тоски. Настроение все еще зависит от внешних обстоятельств.

(5)

(6) Постоянное, неизменное чувство тоски, страдания.

3. Внутреннее напряжение.

Проявляется в чувстве неясного дискомфорта, раздражительности, внутренней суеты, умственного напряжения, которое приводит к панике, страху или тоске. При оценке следует принимать во внимание интенсивность, частоту, длительность и ту степень психической поддержки, в которой нуждается пациент.

(0) Безмятежность. Только преходящее внутреннее напряжение.

(1)

(2) Иногда испытывает чувство раздражительности и неясного дискомфорта.

(3)

(4) Постоянное ощущение внутреннего напряжения или периодических приступов паники, с которыми пациент справляется с трудом.

(5)

(6) Неослабное чувство страха. Непреодолимое чувство паники.

4. Плохой сон.

(0) Спит, как обычно.

(1)

(2) Некоторая трудность с засыпанием или немного менее продолжительный, более поверхностный или прерывистый сон.

(3)

(4) Сон укорачивается или нарушается, по крайней мере, на 2 часа.

(5)

(6) Спит менее 2 или 3 часов.

5. Плохой аппетит.

Проявляется в потере аппетита по сравнению с обычным для данного пациента. При оценке принимайте во внимание потерю интереса к еде или необходимость заставить себя есть.

(0) Нормальный или повышенный аппетит.

(1)

(2) Небольшая потеря аппетита.

(3)

(4) Отсутствие аппетита. Пища безвкусна.

(5)

(6) Пациента необходимо уговаривать, чтобы он принял пищу.

6. Трудности с концентрацией.

(0) Проблем с концентрацией нет.

(1)

(2) Иногда пациенту трудно сосредоточиться.

(3)

(4) Трудности с концентрацией и мышлением, уменьшающие способность пациента читать или поддерживать разговор.

(5)

(6) Способен читать или разговаривать только с большим трудом.

7. Усталость.

Проявляется в том, что пациент с трудом или медленно приступает к выполнению повседневных действий или выполняет их медленно.

(0) Пациент почти без затруднения приступает к выполнению повседневных действий. Медлительность отсутствует.

(1)

(2) С трудом начинает повседневную деятельность.

(3)

(4) С трудом приступает к выполнению даже самых простых обычных действий, которые даются ему с трудом.

(5)

(6) Полная усталость. Пациент не способен к самостоятельным действиям без посторонней помощи.

8. Неспособность чувствовать.

Проявляется в сниженном интересе к происходящему вокруг или к деятельности, которая обычно доставляла удовольствие. Уменьшение адекватной эмоциональной реакции на обстоятельства или людей.

(0) Обычный интерес к происходящему вокруг и другим людям.

(1)

(2) Сниженная способность получать удовольствие от обычной деятельности.

(3)

(4) Потеря интереса к происходящему вокруг. Утрата чувств к друзьям и знакомым.

(5)

(6) Полное отсутствие эмоций. Не способен чувствовать гнев, горе или удовольствие. Полная или мучительная утрата дружеских и родственных чувств.

9. Пессимистические мысли.

(0) Пессимистические мысли отсутствуют.

(1)

(2) Периодические упреки в собственный адрес и самоуничижение.

(3)

(4) Постоянные самообвинения или определенное, но все еще рациональное представление о своей вине или грехе. Возрастающий пессимизм в отношении своего будущего.

(5)

(6) Мания краха в жизни, угрызений совести или не поддающегося искуплению греха. Абсурдные и непоколебимые самообвинения.

10. Мысли о самоубийстве.

Проявляется в ощущении, что жить не стоит, что естественная смерть была бы кстати, мыслях о самоубийстве и приготовлениях к самоубийству. Наличие суицидальной попытки не влияет на оценку.

(0) Получает удовольствие от жизни или воспринимает ее, так как она есть.

(1)

(2) Усталость от жизни. Мимолетные мысли о самоубийстве.

(3)

(4) Мысли о том, что лучше быть мертвым, чем живым. Частые суицидальные мысли. Рассматривает самоубийство как возможное решение, но без конкретных планов и намерений.

(5)

(6) Четкое намерение совершения самоубийства при первой возможности.
Активные приготовления к самоубийству.

Полученные баллы суммируются. Интерпретация результатов: 0–15 — отсутствие депрессии, 16–25 — малая выраженность депрессии, 26–30 — умеренная выраженность депрессии, более 30 — большой депрессивный эпизод.

ШКАЛА ОЦЕНКИ ТРЕВОГИ ПО ГАМИЛЬТОНУ⁸

В каждом из нижеследующих пунктов отметьте одну цифру, которая наилучшим образом описывает состояние пациента

1. Тревога: беспокойство, ожидание худшего, предчувствие опасности, раздражительность.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

2. Напряжение: ощущение напряженности, утомляемости, вздрагивание, готовность прослезиться, дрожь, чувство двигательного беспокойства, неспособность расслабиться.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

3. Страхи: страх темноты, незнакомых людей, страх остаться одному, животных, уличного движения, толпы.

- (0) Отсутствует

⁸ Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // British Journal of Medical Psychology. 1959. Vol. 32. No 1. P. 50-55.

- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

4. Бессонница: трудности с засыпанием, прерывистый сон, неспособность выспаться и усталость при пробуждении, сновидения, ночные кошмары, ночные страхи.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

5. Интеллектуальные симптомы (когнитивные): затруднение концентрации, плохая память.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

6. Подавленное настроение: отсутствие интереса, потеря удовольствия от любимых занятий, депрессия, ранние пробуждения, колебания настроения в течение дня.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено

(4) Крайне сильно выражено

7. Соматические симптомы (мышечные): острые и тупые боли, подергивания, ригидность, миоклонические конвульсии, скрежетание зубами, срывающийся голос, повышенный тонус мышц.

(0) Отсутствует

(1) Слабо выражено

(2) Умеренно выражено

(3) Сильно выражено

(4) Крайне сильно выражено

8. Соматические симптомы (сенсорные): шум в ушах, размытое изображение, пациента бросает то в жар, то в холод, ощущение слабости, покалывания.

(0) Отсутствует

(1) Слабо выражено

(2) Умеренно выражено

(3) Сильно выражено

(4) Крайне сильно выражено

9. Кардиоваскулярные симптомы: тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсирование сосудов, полуобморочное состояние, перебои в работе сердца.

(0) Отсутствует

(1) Слабо выражено

(2) Умеренно выражено

(3) Сильно выражено

(4) Крайне сильно выражено

10. Респираторные симптомы: чувство стеснения в груди, ощущение удушья, вздохи, одышка.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

11. Гастроинтестинальные симптомы: затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, чувство жжения, ощущение неполноты в животе, тошнота, рвота, урчание в животе, слабость кишечника, потеря веса, запор.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

12. Геноуритарные симптомы: частое мочеиспускание, urgentные позывы к мочеиспусканию, аменорея, метроррагия, развитие фригидности, преждевременная эякуляция, потеря либидо, импотенция.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

13. Вегетативные симптомы: сухость во рту, прилив крови к лицу, бледность, потливость, головокружение, головная боль напряжения, «волосы встают дыбом».

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

14. Поведение во время интервью: ерзанье, моторное беспокойство или расхаживание по комнате, дрожание рук, нахмуренный лоб, напряженное выражение лица, вздохи или учащенное дыхание, бледность лица, сглатывание, отрыжка, сухожильные рефлексy, расширенные зрачки, экзофтальм.

- (0) Отсутствует
- (1) Слабо выражено
- (2) Умеренно выражено
- (3) Сильно выражено
- (4) Крайне сильно выражено

Полученные баллы суммируются. Интерпретация результатов: 0–6 — норма, 7–17 — невыраженная тревога, 18–24 — умеренная тревога, 25–30 — от умеренной до выраженной, более 30 — выраженная тревога.

ШКАЛА ВОСПРИЯТИЯ СТРЕССА (PSS-10)⁹

Инструкция: вопросы данной шкалы относятся к Вашим чувствам и переживаниям, которые у Вас могли возникать в течение последнего месяца. Отметьте, пожалуйста, для каждого из вопросов, как часто они возникали.

№	Вопрос	Никогда	Почти никогда	Иногда	Довольно часто	Очень часто
1	В течение последнего месяца, как часто Вы были огорчены в связи с тем, что произошло что-то неожиданное?					
2	Как часто Вы чувствовали, что не в состоянии контролировать важные аспекты своей жизни?					
3	Как часто Вы чувствовали нервозность и напряженность?					
4	Как часто Вы чувствовали уверенность в том, что справляетесь со своими личными проблемами?					
5	Как часто Вы чувствовали, что все складывается по-вашему?					
6	Как часто Вы обнаруживали, что не справляетесь со всем тем, что должны были сделать?					
7	Как часто Вы могли контролировать свою раздражительность?					
8	Как часто Вы чувствовали, что Вы на высоте?					
9	Как часто Вы раздражались в связи с событиями, которые находятся вне Вашего контроля?					
10	Как часто Вы чувствовали, что не можете преодолеть обилие трудностей?					

⁹ Cohen S. G., Williamson. Perceived stress in a probability sample of the United States // The Claremont Symposium on Applied Social Psychology. The social psychology of health / Eds. S. Spacapan, S. Oskamp. Newbury Park, 1998. P. 31-67.

ШКАЛА ВЫРАЖЕННОСТИ УСТАЛОСТИ (FSS)¹⁰

В течение прошедшей недели я чувствовал (-а), что	Не верно	←—————→					Верно
Когда я устаю, у меня пропадают желания	1	2	3	4	5	6	7
Любая нагрузка вызывает у меня усталость	1	2	3	4	5	6	7
Я быстро устаю	1	2	3	4	5	6	7
Усталость мешает выполнению физической работы	1	2	3	4	5	6	7
Усталость часто создает мне проблемы	1	2	3	4	5	6	7
Усталость мешает выполнению длительной физической работы	1	2	3	4	5	6	7
Усталость не позволяет мне выполнять ряд обязанностей	1	2	3	4	5	6	7
Усталость среди трех наиболее значимых для меня симптомов	1	2	3	4	5	6	7
Усталость мешает моей служебной, семейной и общественной жизни	1	2	3	4	5	6	7
Общий балл							
Средний балл							

Средний балл = общий балл 9 пунктов разделить на 9

Средний балл >4 указывает на выраженную усталость.

¹⁰ Krupp L.B., et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus // Archives of neurology. 1989. Vol. 46. No 10. P. 1121-1123.