

*На правах рукописи*

**ОВЧАРОВ**

**Павел Сергеевич**

**ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

14.01.06 — Психиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

**Научные руководители:**

**Лисицына Татьяна Андреевна,**  
доктор медицинских наук  
**Вельтищев Дмитрий Юрьевич,**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Шилкина Наталия Петровна,** доктор  
медицинских наук, профессор, ФГБОУ  
«Ярославский государственный медицинский  
университет» МЗ РФ, заведующая кафедрой  
пропедевтики внутренних болезней  
**Волель Беатриса Альбертовна,** доктор  
медицинских наук, профессор, ФГАОУ  
«Первый Московский государственный  
Медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
МЗ РФ, кафедра психиатрии и психосоматики  
**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
МЗ РФ.

Защита состоится «20» марта 2020 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** 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. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями [Алекберова, 2007]. Основной причиной летальных исходов при ББ является поражение крупных сосудов, в том числе внутримозговых (41–43,9%), и поражение ЦНС (12–20%) [Saadoun].

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 нелеченными из-за тенденции фокусироваться на физических аспектах болезни и рассматривать проявления депрессии и тревоги как нормальную реакцию на хроническое заболевание. В 2014 г. созданы международные рекомендации по классификации, диагностике и терапии неврологических проявлений ББ [Kalra], однако ПР в них не были отражены. Вместе с тем ПР характерны для 26,5–88,3% пациентов с ББ [Abdelraheem; Ищенко]. Диагностика депрессии затруднена, так как ее симптомы частично перекрываются симптомами, свойственными ревматическому заболеванию (РЗ) (усталость, потеря веса, аппетита).

С конца XX в. известно об этиопатогенетическом влиянии стрессовых факторов на развитие аутоиммунного воспаления и депрессии. 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. Имеются данные, подтверждающие значимую роль хронического воспаления в патогенезе депрессии

[Patel, 2013; Miller] и ассоциацию ее выраженности с маркерами воспаления при различных РЗ.

До сих пор недостаточно изучено влияние ПР на клиническое течение, прогноз и исходы ББ. Известно, что они усложняют и видоизменяют клиническую картину РЗ, что приводит к более частым госпитализациям, приему большего количества препаратов и, следовательно, увеличивают риск возникновения побочных эффектов и расходы на лечение. Все это и определяет актуальность данного исследования.

**Степень разработанности темы.** Ранее проведенные немногочисленные исследования выявили высокую частоту тревожных и депрессивных расстройств, а также когнитивных нарушений (КН), преимущественно в легкой форме, среди больных ББ. Согласно данным литературы расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) наиболее типичны для ББ и встречаются у 20,6–86,7% больных [Uğuz; Ищенко], преимущественно у женщин [Dursun]. По данным работы R. Karlidag и соавторов, 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 [Buyuktas; Koca]. В 2012 г. Sh. Hirohata и соавторы опубликовали предварительные диагностические критерии для классификации как неврологических, так и психических проявлений ББ, основу которых составило выделение острого или хронического прогрессирующего поражения ЦНС. Данная классификация учитывала не только неврологические, но и психические проявления (когнитивные и поведенческие нарушения), однако не нашла широкого применения.

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.

**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, клинко-лабораторными проявлениями и генетическими маркерами заболевания.
3. Проанализировать связь неврологических расстройств и ПР 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:**

1. 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.

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

3. 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 магнитно-резонансной томографии

(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 результатов исследования 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 теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ: 4 оригинальные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Диссертация 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.

В исследование включены 116 пациентов с ББ (35 женщин и 81 мужчина), удовлетворявших международным критериям ББ 2014 г., подписавших информированное согласие на участие в исследовании и находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2015–2018 гг. 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.

Среди обследованных больных ББ преобладали мужчины (соотношение 2,3:1). Средний возраст больных составил  $33,4 \pm 9,82$  года, возраст начала болезни  $21,2 \pm 9,83$  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 (таблица 1). Кроме того, пациенты различались по этнической принадлежности: 51,9% были уроженцами Северного Кавказа, большей частью уроженцами Дагестана (32,1%) и чеченцами (11,3%), 18,9% были русскими.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с ББ

Показатели	n=116	%
Пол:		
- мужской	81	69,8
- женский	35	30,2
Возраст больных, годы:		
- до 35	68	58,6
- 35 и более	48	41,4
Возраст начала заболевания, годы	21,2±9,83 (1 - 46)	
Длительность болезни, мес.	120,0 [70,0; 192,0] (10–504)	
Индекс BDCAF, балл	3,86±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±21,7	



*Примечание:* ООСЗ — общая оценка состояния здоровья, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

*Клиническое обследование* больных ББ проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. 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)), оценкой суставного статуса. Активность ББ определяли по индексу BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form). Для оценки степени тяжести ББ использовалась классификация Ch. Zouboulis. Функциональные нарушения и качество жизни оценивались при помощи Станфордской шкалы оценки здоровья (HAQ) [Bruce], а также при помощи Общего европейского опросника для оценки качества жизни EuroQoL-5D (EQ-5D) [Brooks]. ООСЗ пациентом проводили по ВАШ.

*Лабораторное обследование* включало проведение общего и биохимического анализов крови и мочи, включая определение концентрации высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в сыворотке крови, а также типирование антигенов HLA (human leucocyte antigens) I класса стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток. С целью диагностики неврологических нарушений в рамках ББ все пациенты были осмотрены неврологом. В качестве метода нейровизуализации 55 пациентам (47,4%) выполнена МРТ головного мозга с получением T1, T2-взвешенных изображений, DWI, SWI, FLAIR и магнитно-резонансная времяпролетная венография. Для диагностики офтальмологической патологии всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней имени Н.Н. Гельмгольца. По показаниям проводились: ультразвуковое сканирование артерий и вен, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия.

*Диагностика ПР* проводилась у всех пациентов с ББ, включенных в исследование, врачом-психиатром и медицинским психологом. На первом этапе комплексной диагностики ПР всем пациентам проводился скрининг с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Zigmond]), скринингового опросника для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики [Краснов], а также шкалы благополучия Всемирной организации здравоохранения

(WBI-5). Затем проводилась клинико-психопатологическая диагностика ПР, в соответствии с их классификацией в МКБ-10 и DSM-5 при помощи полуструктурированного интервью. Выраженность усталости определялась по валидизированной шкале FSS (Fatigue Severity Scale) [Krupp, 1989], которую заполнили 106 (91,4%) пациентов. Оценка стрессовой напряженности без выделения специфического стрессора проводилась с помощью Шкалы восприятия стресса (PSS-10) [Cohen, 1983]. Проводилась оценка факторов, которые имели место 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 (HAM-A) [Hamilton] и шкалы выраженности депрессии Монтгомери — Асберг (MADRS) [Montgomery].

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 8.0. Результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиль]). Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. При сравнении частот между группами пользовались критерием хи-квадрат ( $\chi^2$ ; для таблиц  $2 \times 2$  — 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 непараметрический критерий Манна — Уитни. 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. Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа). Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов

(чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 — специфичность).

**Результаты исследования.** Согласно МКБ-10 ПР выявлены у 91 (78,4%) пациента с ББ. Среди ПР преобладали РТДС (выявлены 77,6% пациентов) и только у одного пациента (0,86%) было выявлено шизотипическое расстройство. Среди выявленных РТДС хроническая тревожная депрессия (дистимия) была диагностирована у 36 пациентов (31,0%), рекуррентное депрессивное расстройство — у 35 (30,2%), при этом текущие депрессивные эпизоды легкой степени встречались у 21 (18,1%) пациента, средней степени — у 14 (12,1%), выраженных депрессивных эпизодов не выявлялось. Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, диагностирована у 12 (10,3%) больных ББ, а генерализованное тревожное расстройство — у 7 (6,03%). Согласно классификации ПР DSM-5, выявленные РТДС были разделены на большие (умеренный и выраженный депрессивный эпизод) и малые (легкий депрессивный эпизод и дистимия) депрессивные расстройства и тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство и расстройства адаптации с тревожно-депрессивной и тревожной симптоматикой). У 57 (49,1%) пациентов отмечалось малое депрессивное расстройство. Тревожные расстройства выявлены у 19 (16,3%) больных, большое депрессивное расстройство — у 14 (12,1%) пациентов с ББ.

В то время как диагностика ПР 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 (у 35,3% пациентов) и тревожной депрессии (у 12,1%), по сравнению с вероятностью выявления депрессивного расстройства (18,1%), что говорит о низкой чувствительности данного метода диагностики. Преобладание «тревожных» жалоб у больных с депрессией является особенностью пациентов с ББ и зачастую связано с низким уровнем рефлексии и частыми КН, что осложняет правильную диагностику РТДС.

Больные ББ с РТДС не отличались от пациентов без РТДС по возрасту, полу и различным характеристикам ББ. Статистически значимых различий по частоте отдельных клинических проявлений ББ, кроме поражений ЖКТ, которые достоверно чаще ( $p=0,034$ ) встречались среди больных РТДС, характеру и продолжительности терапии ББ не отмечалось. Уровень 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 2).

**Таблица 2.** 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 <sup>2</sup>	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
BDSAF, 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

*Окончание таблицы 2*

Признак	РТДС есть, n=90	РТДС нет, n=25	p
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

При сравнении пациентов с большим, малым депрессивным расстройством, 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 в 4 раза выше у этих пациентов

при сравнении с больными 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 шкале НАQ. Такие клинические симптомы, как рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий и поражение ЖКТ чаще были характерны для 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 малой депрессии (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 расстройствами (20%) и малым депрессивным расстройством (15,8%), что было значимо чаще, чем в группе без РТДС. Также установлено, что пациенты без РТДС достоверно дольше получали терапию ББ, чем больные с малым депрессивным расстройством ( $p=0,007$ ). Пациенты без РТДС и с малым депрессивным расстройством достоверно чаще получали ГИБП по сравнению с больными с большим депрессивным расстройством ( $p=0,013$  и  $0,046$  соответственно) (таблица 3).

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с ББ в зависимости от наличия РТДС по классификации DSM-5

Признак	Депрессивное-расстройство		Тревожные расстройства, n=19	РТДС нет, n=25	p
	большое, n=14	малое, n=57			
	1	2			
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 <sup>2</sup>	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
НАQ, 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 <sub>3-4</sub> =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 <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> =0,003
- язвы гениталий	1 (7,14)	8 (14,0)	8 (42,1)	5 (20,0)	p <sub>1-3</sub> =0,036 p <sub>2-3</sub> =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 <sub>2-4</sub> =0,030 p <sub>3-4</sub> =0,032
- поражение суставов	9 (64,3)	32 (56,1)	12 (63,2)	11 (44,0)	н/д

Окончание таблицы 3

Признак	Депрессивное-расстройство		Тревожные расстройства, n=19	РТДС нет, n=25	p
	большое, n=14	малое, n=57			
	1	2			
Возраст, годы	31,9±7,97	35,2±11,2	34,0±6,46	30,0±9,14	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
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 <sub>1-2</sub> =0,046 p <sub>1-4</sub> =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 <sub>2-4</sub> =0,007

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

При всех 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 был выявлен у 41 (35,3%) пациента. Легкие и умеренные КН с преобладанием нарушений памяти, концентрации внимания и реже логического мышления были диагностированы у 91 (78,4%) пациента. Клинически значимая усталость, согласно шкале усталости, отмечалась у 47 (40,5%), а нарушения сна — у 72 (62,1%) 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%,  $p < 0,001$ ).

Для оценки влияния факторов, связанных и не связанных с ББ, на прогноз РТДС использован метод линейной регрессии (многомерный анализ). В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель (площадь под ROC-кривой — 0,940), согласно которой РТДС у больных ББ, ассоциируются с РДТ до 7 лет ( $\beta = 0,152$ ) и выраженным хроническим повседневным стрессом ( $\beta = -0,010$ ), часто развиваются до начала ББ ( $\beta = 0,160$ ), сопровождаются нарушениями сна ( $\beta = 0,412$ ), астеническим синдромом ( $\beta = 0,149$ ), КН ( $\beta = 0,137$ ), низкой ООСЗ пациентом по ВАШ ( $\beta = 0,120$ ), поражением ЖКТ ( $\beta = 0,096$ ), более поздним вовлечением глаз ( $\beta = 0,089$ ) и высоким уровнем вчСРБ ( $\beta = 0,177$ ).

КН выявлены у 91 (78,4%) обследованного больного ББ. У большинства больных (94,5%) КН были легкими и умеренными, выраженные КН отмечены у 5 (5,49%) (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 (87,9%), механической (непосредственной) памяти (54,9%), органическое нарушение памяти выявлялось у 48,3% пациентов, реже встречались нарушения логического мышления (42,8%) и ассоциативной (опосредованной) памяти (35,2%).

РТДС диагностировались у пациентов с КН значимо чаще, чем без КН (85,7% против 52,0%,  $p = 0,001$ ). По спектру РТДС среди пациентов с КН чаще, хотя и не значимо, встречались хронические варианты депрессии — дистимия (31,7% против 20,0%,  $p = 0,207$ ) и рекуррентное депрессивное расстройство (24,4% против 16,7%,

$p=0,271$ ). При этом расстройство адаптации с тревожными симптомами выявлялось достоверно чаще у пациентов с КН (12,2% против 0%,  $p=0,002$ ) (рисунок 1).

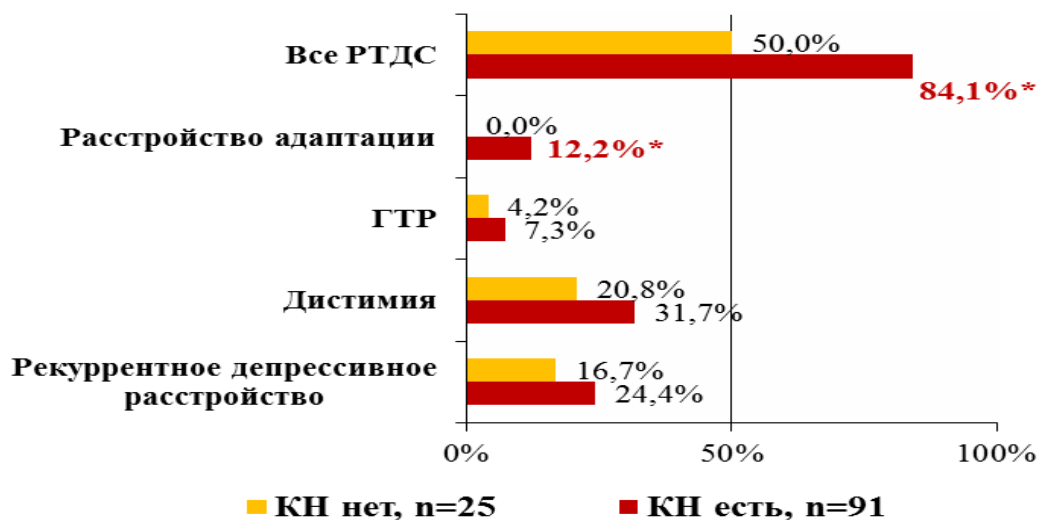


Рисунок 1. Частота и спектр РТДС у пациентов с ББ с КН и без них

Достоверно установлено, что у больных с КН значимо чаще наблюдалось влияние хронических психосоциальных стрессовых факторов (91,5% против 62,5%,  $p=0,001$ ), предшествующих развитию ПР.

При проведении одномерного корреляционного анализа отмечена положительная корреляция КН при ББ с мелкоочаговыми изменениями в белом веществе большого мозга по данным МРТ ( $r=0,419$ ), нарушениями сна ( $r=0,392$ ), хроническими стрессовыми факторами ( $r=0,356$ ), низкой приверженностью лечению ( $r=0,272$ ), возрастом больных ( $r=0,263$ ), астенией ( $r=0,219$ ), высокой вероятностью выявления тревожного ( $r=0,215$ ) и депрессивного ( $r=0,138$ ) расстройства, активностью ББ по шкале BDCAF ( $r=0,161$ ), уровнем холестерина ( $r=0,202$ ) и мужским полом ( $r=0,158$ ).

Для оценки сочетанного влияния факторов, связанных и не связанных с ББ, на прогноз КН использован метод линейной регрессии (многомерный анализ), в результате которого получена прогностическая модель (площадь под ROC-кривой — 0,848), согласно которой КН у пациентов с ББ ассоциируются с наличием стрессовых факторов ( $\beta=0,301$ ), низкой приверженностью лечению ( $\beta=0,253$ ), возрастом пациентов ( $\beta=0,175$ ), уровнем холестерина ( $\beta=0,172$ ), мужским полом ( $\beta=-0,075$ ), активностью заболевания по BDCAF ( $\beta=0,097$ ) и высокой вероятностью РТДС ( $\beta=0,020; 0,184$ ).



*Неврологические нарушения и их связь с РТДС при ББ.* В соответствии с классификационными критериями 2014 г. неврологические нарушения были выявлены у 40 (34,5%) пациентов с ББ, что в 2 раза значимо реже ( $p < 0,001$ ), чем ПР (78,5%). Из 40 пациентов острый, либо подострый паренхиматозный менингоэнцефаломиелит отмечался у 17,5%, последствия хронического паренхиматозного менингоэнцефаломиелита были диагностированы у 62,5% пациентов с неврологическими нарушениями, а у оставшихся 20% — непаренхиматозное поражение ЦНС (тромбоз синусов головного мозга). Нарушений со стороны периферической нервной системы не выявлено. Неврологическая симптоматика отмечалась у 41,4% больных, из них у 77,1% отмечалась головная боль, у 12,5% — эписиндром. Головокружение, атаксия и нейросенсорная тугоухость выявлялись у 6,25% больных, гемипарез — у 4,17%. При этом у 14,6% пациентов выявлялось несколько неврологических симптомов одновременно.

Важно отметить, что РТДС диагностировались у пациентов с неврологическими нарушениями почти так же часто, как и без них (у 82,5% против 75,0%). Значимых различий по частоте отдельных РТДС в зависимости от наличия или отсутствия неврологических нарушений не было (рисунок 2).



*Рисунок 2.* Частота и спектр РТДС у больных ББ с неврологическими нарушениями и без них

По данным МРТ головного мозга, у 40 (72,7%) из 55 обследованных пациентов выявлялись магнитно-резонансные признаки поражения ЦНС. 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 85% больных), 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 82,5%) и стволе мозга (у 25,0%), что типично для ББ. В отличие от пациентов без неврологических симптомов, у которых на МРТ преимущественно выявлялись очаги глиоза, у 7,50% больных с неврологическими симптомами были выявлены признаки активного периваскулита — очаги отека мозговой ткани, и у 5,00% — гемorragии в паренхиме мозга.

Отдельные неврологические симптомы, такие как головокружение, атаксия, гемипарез и эписиндром выявлялись только у пациентов с РТДС, при этом эписиндром выявлялся достоверно чаще ( $p=0,049$ ). Нейросенсорная тугоухость почти в 2 раза чаще (хотя и недостоверно) отмечалась у пациентов без РТДС. Головная боль одинаково часто встречалась в обеих группах (рисунок 3).

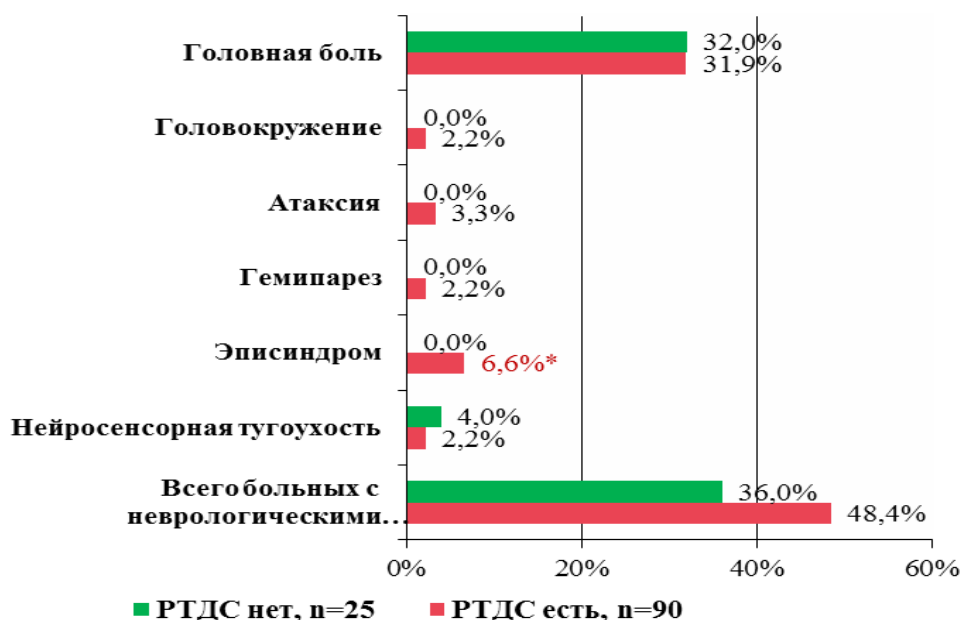


Рисунок 3. Частота и спектр неврологических симптомов у пациентов с ББ с РТДС и без них

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 ( $R=0,48$ ) и тромбозом синусов головного мозга ( $R=0,36$ ), высокой степенью тяжести ББ ( $R=0,36$ ) и выраженностью депрессии по шкале MADRS ( $R=0,34$ ).

*Усталость и РТДС при ББ.* Клинически значимую усталость ощущали 47 (44,3%) из 106 больных ББ, заполнивших шкалу усталости FSS. Больные с выявленной клинически значимой усталостью имели достоверно более высокий балл по NAQ ( $p=0,007$ ) и более низкий — по EQ-5D ( $p=0,007$ ). Вероятность выявления среди больных ББ с клинически значимой усталостью больных с депрессивным и тревожным расстройством была соответственно в 1,54–2,43 раза выше по сравнению с теми, у кого усталости не было. Больные с тревожной депрессией в 2 раза чаще встречались в группе с клинически значимой усталостью.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз выявления клинически значимой усталости был использован метод линейной регрессии (многомерный анализ), в результате которого получена прогностическая модель, позволившая с высокой точностью (площадь по ROC-кривой — 0,803) утверждать, что клинически значимая усталость при ББ, ассоциируется с высокой вероятностью тревожных ( $\beta=0,216$ ), депрессивных ( $\beta=0,007$ ) расстройств, выраженностью повседневного стресса ( $\beta=0,139$ ), нарушений сна ( $\beta=0,231$ ), наличием афтозного стоматита ( $\beta=0,077$ ), головных болей ( $\beta=0,200$ ), высокими СОЭ ( $\beta=0,102$ ) и активностью ББ ( $\beta=0,076$ ).

*Нарушения сна и РТДС при ББ.* Нарушения сна различного характера выявлялись у 73 (62,9%) обследованных больных ББ. У 80,8% пациентов отмечали нарушения засыпания, у 16,4% — ранние пробуждения. Повышенная сонливость (гиперсомния) была у 2 (2,74%) больных ББ. Выявлено, что поражение ЖКТ достоверно чаще наблюдалось у пациентов с нарушениями сна ( $p=0,023$ ), а поражение кожи — у пациентов без данных нарушений ( $p=0,001$ ). Пациенты с ББ, у которых выявлялись нарушения сна, были значимо старше ( $36,2\pm 9,67$  против  $28,9\pm 8,11$ ,  $p<0,001$ ) и не отличались между собой по лабораторным показателям и длительности терапии ББ, однако пациенты, не имевшие нарушений сна, достоверно чаще находились на терапии ГИБП ( $p=0,018$ ). Вероятность выявления среди больных

ББ с нарушениями сна депрессивного и тревожного расстройства была соответственно в 1,63–1,73 раза выше по сравнению с теми, у кого этих нарушений не было. Больные с тревожной депрессией в 1,54 раза чаще встречались в группе с нарушениями сна. Достоверно чаще среди больных с нарушениями сна встречались рекуррентное депрессивное расстройство (41,1% против 11,6%, ОР=1,58, 95% ДИ=0,54–4,59,  $p=0,015$ ) и дистимия (41,1% против 13,9%, ОР=1,52, 95% ДИ=0,56–4,09,  $p=0,02$ ).

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз выявления нарушений сна был использован метод линейной регрессии (многомерный анализ), в результате которого получена прогностическая модель, позволяющая с высокой точностью (площадь под ROC-кривой — 0,949) говорить, что нарушения сна при ББ связаны с высокой вероятностью тревожных ( $\beta=0,276$ ) и депрессивных ( $\beta=0,003$ ) расстройств, сопровождающихся астеническим синдромом ( $\beta=0,133$ ) и страхом одиночества ( $\beta=0,135$ ), выраженным ( $\beta=0,061$ ) хроническим ( $\beta=0,280$ ) или острым ( $\beta=0,269$ ) стрессом, женским полом ( $\beta=0,140$ ), поражением ЦНС ( $\beta=0,042$ ), поздним развитием глазной патологии ( $\beta=0,259$ ) и тропическими нарушениями в анамнезе ( $\beta=0,180$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Большинство больных ББ (78,4%) страдают психическими расстройствами, 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 (ОР=4,5–7,12,  $p<0,01$ ), язв гениталий (ОР=1,85–2,54,  $p<0,05$ ), поражения ЖКТ (21% против 0,  $p<0,05$ ), а также высокой степени тяжести ББ (ОР=4,07,  $p=0,014$ ).

3. Психические расстройства 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%, ОР=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 КН.

4. Для предотвращения прогрессирования КН всем пациентам с ББ показана своевременная терапия основного заболевания, РТДС и коррекция гиперхолестеринемии.

#### **По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

#### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Когнитивные нарушения при болезни Бехчета / **П.С. Овчаров**, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Д.В. Буренчев, Д.А. Ищенко, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, З.С. Алекберова, Е.Л. Насонов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2019. — № 2. — С. 10–16.

2. Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета: обзор литературы / **П.С. Овчаров**, Т.А. Лисицына, З.С. Алекберова, Д.Ю. Вельтищев, М.В. Гардов, Д.В. Буренчев, Е.Л. Насонов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2016. — № 6. — С. 76–86.

3. Неврологические проявления болезни Бехчета / Г.Н. Задорина, О.Е. Зиновьева, Э.И. Сафиулина, О.А. Солоха, Т.А. Лисицына, **П.С. Овчаров**, З.С. Алекберова, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. — 2017. — Т. 22. — № 3. — С. 148–156.

4. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, А.А. Абрамкин, **П.С. Овчаров**, В.И. Васильев, З.С. Алекберова, В.Н. Краснов, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 5. — С. 30–37.

5. Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при болезни Бехчета / **П.С. Овчаров**, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, С.И. Глухова, З.С. Алекберова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2018. — № 3. — С. 321–327.

#### **Другие публикации**

6. Когнитивные нарушения при болезни Бехчета: клиничко-патогенетические связи с психической и неврологической патологией / **П.С. Овчаров**, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Д.В. Буренчев, Д.А. Ищенко, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, З.С. Алекберова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. Тезисы VII Съезда ревматологов России. — 2017. — Т. 22. — № 5. — С. 92.

7. Сравнительный анализ психических расстройств при ревматических заболеваниях / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, А.А. Абрамкин, **П.С. Овчаров**, В.И. Васильев, З.С. Алекберова, В.Н. Краснов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. Тезисы VII Съезда Ревматологов России. — 2017. — Т. 22. — № 5. — С. 76.

8. Anxiety-depressive spectrum and cognitive disorders rates in inflammatory rheumatic diseases / D. Veltishchev, T. Lisitsyna, O. Kovalevskaya, O. Seravina, A. Abramkin, **P. Ovcharov** // European Psychiatry. — 2018. — Vol. 48. — P. 266.

9. Cognitive disorders in Behçet's disease: some clinical and pathogenesis relations / **P. Ovcharov**, T. Lisitsyna, D. Veltishchev, D. Burenchev, D. Ishchenko, O. Seravina, O. Kovalevskaya, Z. Alekberova, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2017. — Vol. 76. — P. 616-617.

10. The comparison of mental disorders in Behçet's disease and Rheumatoid arthritis patients / T. Lisitsyna, D. Veltishchev, **P. Ovcharov**, A. Abramkin, D. Ishchenko, O. Seravina, O. Kovalevskaya, Z. Alekberova, E. Nasonov // Clinical and Experimental Rheumatology (17<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease Abstracts). — 2016. — P. 24.

11. The factors associated with anxiety / depressive disorders in Behçet's disease patients / **P. Ovcharov**, T. Lisitsyna, D. Veltishchev, O. Seravina, O. Kovalevskaya, Z. Alekberova, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 77. — P. 782.

**ОВЧАРОВ**

**Павел Сергеевич**

**ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ .2020.

Формат х/. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.

Типография.

индекс, г. Москва, ул., д. .