

Клинико-патогенетическая взаимосвязь болезни Бехчета и психических расстройств

Д.А. Ищенко¹, Д.Ю. Вельтищев¹, Т.А. Лисицына², З.С. Алекберова²

¹ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России,
²ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

¹Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia, Moscow
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Дарья Анатольевна Ищенко
tchenko@mail.ru

Contact: Daria Anatolyevna Ishchenko
tchenko@mail.ru

Поступила 18.04.13

В статье проводится анализ результатов исследований взаимосвязи болезни Бехчета (ББ) и психических расстройств. Обоснована значимость эмоционально-стрессового фактора для формирования клинической симптоматики и развития болезни. В свою очередь системное иммуновоспалительное заболевание и его осложнения становятся источником психических нарушений. В литературе описаны различные варианты психической патологии при ББ, но наиболее часто встречаются расстройства тревожно-депрессивного спектра и умеренные когнитивные нарушения. Наличие депрессии вносит существенный вклад в снижение качества жизни пациентов с ББ.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, тревожные, депрессивные, когнитивные расстройства, стрессовые факторы.

Для ссылки: Ищенко ДА, Вельтищев ДЮ, Лисицына ТА, Алекберова ЗС. Клинико-патогенетическая взаимосвязь болезни Бехчета и психических расстройств. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):563–8.

THE CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIP BETWEEN BEHCET'S DISEASE AND MENTAL DISORDERS D.A. Ishchenko¹, D.Yu. Veltishchev¹, T.A. Lisitsyna², Z.S. Alekberova²

The paper analyzes the results of an investigation into the relationship between Behcet's disease (BB) and mental disorders. It establishes the importance of an emotional stress factor for developing the clinical symptoms and disease. In its turn, the systemic immune inflammatory disease and its complications become a source of mental disorders. The literature describes different variants of BB, but anxiety-depressive spectrum disorders and moderate cognitive impairments are most common. The presence of depression contributes significantly to lower quality of life in patients with BB.

Key words: Behcet's disease, anxiety, depressive, cognitive disorders, stress factors.

For reference: Ishchenko DA, Veltishchev DYu, Lisitsyna TA, Alekberova ZS. The clinical and pathogenetic relationship between Behcet's disease and mental disorders. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):563–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1549>

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризуется рецидивами язвенного процесса в полости рта и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов [1]. Спецификой заболевания является его различная распространенность в разных географических зонах и этнических популяциях. Среди жителей Турции распространенность ББ колеблется от 80 до 370, в Японии она составляет 13,5 на 100 тыс. населения. В Европе этот показатель значительно ниже: в Германии он равен 0,55, в Великобритании 0,50, данных о распространенности ББ в России нет [2, 3]. Существенные эпидемиологические различия связывают с генетической предрасположенностью и влиянием средовых факторов. В частности, к генетическим маркерам ББ относят HLA-B51; значение других антигенов I и II классов системы HLA требует дальнейшего уточнения [4–6]. В качестве средовых влияний рассматривают инфекции, загрязнение окружающей среды, неблагоприятные социальные условия, а также психосоциальные стрессовые факторы [7–9].

В последние десятилетия наблюдается повышенный интерес к изучению ББ. Существенное внимание уделяют психическим расстройствам (ПР), сопутствующим ББ. Наиболее часто в исследованиях выявляют тре-

вожные и депрессивные, а также умеренные когнитивные расстройства. При отсутствии адекватного лечения и прогрессировании заболевания нередко встречается деменция [10, 11]. Частота ПР при ББ может достигать 38–50%. В частности, в одном из исследований, включавшем 73 больных ББ, большая депрессия диагностирована в 17,8% случаев, специфическая фобия – в 16,4%, генерализованное тревожное расстройство – в 15,1%, социальная фобия – в 9,6% [11]. Замечено также, что частота ПР выше среди женщин [11–13].

Следует отметить, что все ревматические заболевания (РЗ) характеризуются тесной взаимосвязью с ПР, что во многом объясняется вовлеченностью стрессовых механизмов в их патогенез [14]. Дисфункция иммунной системы и ПР возникают вслед за истощением стресс-реализующих/лимитирующих систем. Развивающиеся в дальнейшем реакции декомпенсации реализуются в виде различных патологических состояний, специфичность которых определяется индивидуальной предрасположенностью и факторами среды. Как РЗ, так и ПР, в частности расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), сопровождаются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, которые способствуют поддержанию изменений в иммунной и нервной системах [15]. Усугуб-

ляют ситуацию сопутствующее снижение концентрации цитокинов, обрывающих воспалительный каскад, и чувствительности к ним. В свою очередь, провоспалительные цитокины, даже если их концентрация не достигает значимого уровня для развития воспаления, активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Повторный дистресс или хронический стресс сопровождается новым выбросом цитокинов, в результате чего происходит сенсibilизация ГГНС и других отделов стресс-системы, что снижает ее адаптационные возможности [16]. Согласно диатез-стрессовой модели специфичность ПР, возникающих вследствие дисфункции стресс-систем, определяется характером предрасположения [17]. В качестве специфичного варианта предрасположения, в частности, выделен тип аффективности, определяющий характер восприятия и реагирования и лежащий в основе аффективно-стрессовой модели РТДС [18].

Многоуровневые модели показывают, что ранняя детская психическая травма, как вариант хронического психосоциального стрессового фактора, способствует объединению в кластер депрессивных расстройств и воспалительных процессов. Среди подвергшихся детской психической травме повышен риск развития депрессии, что объясняют дисфункцией гиппокампа в связи с длительной гиперпродукцией стрессовых гормонов [19]. Согласно работе S.R. Dube и соавт. [20] наличие двух и более психотравмирующих событий в раннем детском возрасте приводит к двукратному увеличению риска развития РЗ в течение жизни.

Исследований, посвященных влиянию ранней детской психотравмы и предшествующего ПР, при ББ проведено не было, однако значимость стрессовых факторов и нарушения психического состояния в провокации ББ и ее обострений замечена давно [21, 22]. Установлено, что у большинства (70,6%) обследованных больных субъективно значимый эмоционально-стрессовый фактор предшествовал манифестации болезни; кроме того, почти у 80% рецидив болезни связан со стрессовыми событиями [23]. Исследование характера психотравмирующих факторов при ББ показало, что обострения часто связаны с ролевым конфликтом, т. е. ситуацией, в которой индивид, имеющий определенный статус, сталкивается с несовместимыми ожиданиями или у него возникает необходимость удовлетворять требованиям несовместимых ролей [24]. Установлено, что именно хронический стресс малой интенсивности (дистресс) приводит к провоспалительным сдвигам в нейроэндокринной системе в связи с отсутствием адекватного ответа со стороны ГГНС [25]. Неоднократно было показано, что РТДС, так же как и РЗ, в частности ББ, ассоциируются с хроническим стрессом и дисфункцией ГГНС, проявляющейся нарушением продукции кортикотропин-высвобождающего (КТГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, а также связанным с этим усилением болевой чувствительности и иммунологическими нарушениями, в частности высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), и снижением уровня противовоспалительных цитокинов, таких как цитокин-трансформирующий фактор роста, ИЛ4, ИЛ10 [26].

В условиях хронического РЗ, в частности ББ, цитокины нарушают синтез, выброс или обратный захват дофамина, серотонина и других нейротрансмиттеров. Они сти-

мулируют выброс гормонов ГГНС, лежащих в основе стрессового ответа. К тому же они влияют на способность мозга поддерживать жизнедеятельность нейронов и синаптических связей, необходимую для осуществления процессов обучения и запоминания [27, 28].

Следует отметить, что многие исследователи говорят о «порочном круге» и двусторонних патогенетических связях РЗ и ПР [29]. Помимо повышения выброса провоспалительных цитокинов и дисфункции системы ГГНС, депрессии сопутствует снижение активности парасимпатической нервной системы, что приводит к усилению воспаления [30]. В свою очередь воспалительный процесс непосредственно влияет на ЦНС через повышение активности ГГНС, поскольку провоспалительные цитокины, такие как ИЛ6, стимулируют выброс КТГ [31]. Возросшая активность ГГНС приводит к повышению уровня кортизола, что способствует возникновению и/или усугублению депрессивных симптомов [32].

Связь психической патологии и РЗ прослеживается не только в общности патогенетических моментов и наличии статистически значимых корреляций, но и при сопоставлении их клинических проявлений. Так, некоторая симптоматика ББ совпадает с проявлениями депрессии (хроническая усталость, двигательная заторможенность, изменение массы тела, аппетита, бессонница).

Между тем в большинстве проведенных исследований ПР расценивают как следствие ББ, которая предстает в качестве хронического стрессового фактора. Эти исследования, как правило, концентрируются на связи между особенностями клинической картины РЗ и психическим состоянием. В частности, установлено, что пациенты с поражением глаз более склонны к РТДС [33]. Нарушение зрения – одно из грозных осложнений ББ, наблюдающееся примерно у 60–80% больных [34]. Известно, что поражение глаз чаще возникает у больных мужского пола с ранним (в возрасте до 25 лет) началом ББ. При несвоевременной диагностике, неадекватном лечении полная потеря зрения происходит в среднем в течение 5 лет от начала заболевания [35].

Другие авторы рассматривают значимость боли для развития РТДС при ББ. Боль у пациентов, страдающих ББ, часто носит хронический характер, интенсивность ее наиболее выражена при поражении суставов [36]. Обнаружено, что наличие воспаления с болезненностью суставов, а также фибромиалгии коррелирует с выраженностью депрессии [36, 37].

Сексуальные нарушения, выявляемые у больных ББ, расценены исследователями как результат депрессогенного эффекта хронического воспаления при РЗ. Нарушение сексуальной функции обнаружено у 47,9% обследованных женщин с ББ (в контрольной группе – у 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 (СФИ). Однако между наличием язвенного поражения и СФИ статистической взаимосвязи не обнаружено [38]. При проведении подобного исследования среди мужчин было выявлено, что сниженная эректильная функция не имела связи с язвенным поражением кожи и слизистых оболочек, с глазной патологией, а также с особенностями терапии и остротой заболевания, но коррелировала с выраженностью депрессии [39].

Важно отметить возможность развития ПР вследствие индивидуальной реакции на препараты, используемые при лечении ББ. Расстройства настроения, когнитивные нарушения, делирий являются наиболее частыми неблагоприятными следствиями терапии глюкокортикоидами (ГК). Описан случай психотического состояния у пациента с ББ после пульс-терапии ГК [40]. Имеются данные о развитии обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и панических приступов (панического расстройства) на фоне приема азатиоприна [41]. Данный аспект при ББ практически не изучен.

Психические расстройства при ББ часто остаются нераспознанными и нелечеными из-за тенденции фокусироваться на физических аспектах болезни и рассматривать проявления депрессии и тревоги в качестве нормальной реакции на хроническое заболевание.

Депрессивные расстройства часто сопутствуют ББ. При этом отмечено, что наличие большой депрессии вносит существенный вклад в снижение качества жизни пациентов с ББ, а выраженность депрессивных симптомов отрицательно коррелирует с уровнем качества жизни [42]. Показатель психологического домена шкалы WHOQOL-100, используемой для оценки качества жизни, наиболее значимо снижен при поражении глаз [43].

При сопоставлении ББ с другими РЗ замечено, что выраженная депрессия чаще сопутствует ББ, чем ревматоидному артриту, а различия в структуре психопатологической симптоматики при сравнении с пациентами, страдающими системной красной волчанкой (СКВ), нивелировались после того, как было устранено влияние на статистический результат таких переменных, как пол и возраст [44, 45]. Кроме того, установлена частая соматизация ПР у пациентов с ББ. Эта особенность определялась как при применении опросников [46], так и при исследовании клинических особенностей РЗ. Обнаружено, что фибромиалгия, присутствующая в клинической картине у 9,2–37,1% пациентов с ББ, чаще выявляется при наличии сопутствующих РТДС и не ассоциируется с активностью ББ [37].

При проведении психопатологической диагностики необходимо учитывать высокую вероятность вовлечения ЦНС в патологический процесс, наблюдаемого у 5–50% больных [47–49]. Спектр неврологических нарушений при ББ включает в себя первичные поражения, непосредственно связанные с ББ, вторичные нарушения, косвенно относящиеся к ББ, и независимые неврологические заболевания. Среди первичных нарушений в свою очередь выделяют два основных типа повреждения ЦНС: паренхиматозное (до 80% от всех неврологических нарушений), в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов, и непаренхиматозное (наиболее часто оно обусловлено тромбозом венозных синусов мозга). Диффузные изменения головного мозга, особенно обусловленные патологией мелких сосудов, не всегда сопровождаются инфарктами, протекают бессимптомно и зачастую не визуализируются при инструментальном исследовании [50]. В литературе описаны варианты паренхиматозных нарушений, сопряженные с ПР. Так, возникновению очага поражения в варолиевом мосту сопутствовало возникновение аффективной симптоматики [51]. В другом наблюдении развитие биполярного расстрой-

ства сопровождало появление множественных очагов в подкорковом белом веществе головного мозга [52]. Кроме того, к первичным проявлениям вовлечения в патологический процесс ЦНС относят парезы и расстройства функций тазовых органов, мигренеподобную головную боль [53]. Другим вариантом первичного поражения является «нейро-психо-Бехчет» (НПБ). Необходимо отметить, что диагностика и терминология данного нарушения изначально вырабатывались ревматологами совместно с неврологами, что отразилось в его описании. НПБ включает в себя довольно разнородные психопатологические проявления, такие как эйфория, индифферентное отношение к заболеванию, психомоторное возбуждение или заторможенность, идеи отношения, навязчивые опасения. Появление этих симптомов не должно быть связано с приемом ГК или других препаратов [54]. В литературе имеются данные о возникновении психотических состояний при ББ, которые расценивают как манифестацию НПБ [55–58]. Следует отметить, что синдром НПБ представляет собой довольно разнородную группу симптомов, включающую признаки многих ПР, встречающихся при ББ. В рубрику вторичных поражений ЦНС включены: депрессивное расстройство, головная боль, неврологические нарушения, косвенно связанные с ББ, неврологические осложнения, возникшие вследствие терапии ББ [53]. Возможным диагностическим биомаркером «нейро-Бехчета» (НБ) являются антитела к нейрональным антигенам [50].

Имеющиеся данные позволяют выделить наиболее часто встречающиеся при поражении ЦНС психопатологические синдромы: психоорганический, психовегетативный, синдром когнитивных нарушений. Психоорганический синдром неоднократно описывается в исследованиях в виде отдельных симптомов. Обнаруживались психическая истошаемость, гиперестезия, ослабление самообладания, раздражительная слабость, усталость [59, 65]. Описана стадийность появления симптомов: начальные изменения характеризуются огрублением личностных реакций, в дальнейшем присоединяются эмоциональное недержание, нарушения суточного ритма, памяти. Конечная стадия сопровождается апатией, утратой познавательных функций головного мозга [59]. Проявления психовегетативного синдрома перекликаются с клинической картиной РЗ и видоизменяются при назначении ГК, циклоспорина А. Такое его проявление, как головная боль, часто регистрируют и рассматривают в качестве диагностического критерия скрытого, не проявляющегося неврологическими симптомами поражения ЦНС [49, 60]. Аффективные нарушения у пациентов с клинической картиной НБ выявляют не чаще, чем у пациентов без явной неврологической симптоматики [61]. В сравнительном исследовании пациентов с ББ и СКВ с поражением ЦНС расстройства настроения диагностированы у 16,7% пациентов с НБ, в то время как при СКВ – у 32% [62]. Когнитивные расстройства наиболее полно изучены у больных ББ. У многих пациентов, страдающих ББ, как с доказанной вовлеченностью ЦНС в патологический процесс, так и без нее, обнаружены нарушения памяти, внимания, планирования [61, 63, 64]. Деменция может быть основным проявлением НБ [65]. Данные о частоте нарушений когнитивных функций у больных ББ без поражения ЦНС противоречивы. В одном из исследований когнитивные нарушения установ-

лены почти у половины (46%) обследованных, при этом их наличие имело прямую корреляционную связь с активностью ББ и дозой преднизолона [66]. Однако по данным других авторов, ни обнаруженный дефицит памяти, ни общее снижение когнитивных показателей не достигали статистически значимого уровня, корреляции с активностью болезни также не наблюдалось [67, 68]. В исследовании S. Cavaco и соавт. [69] снижение когнитивных функций у пациентов с НБ ассоциировалось с вовлечением паренхимы, в то время как при ББ без неврологических проявлений — с наличием асимптомных, выявленных при проведении МРТ изменений в белом веществе лобных долей, головной болью и высоким уровнем тревоги и депрессии.

Выраженные нарушения сна и хроническая усталость часто сопутствуют ББ [70]. Факторы, влияющие на появление данных нарушений, изучены недостаточно. Установлено, что у больных ББ с нарушениями сна значительно чаще выявляют синдром беспокойных ног (35,3%) и синдром обструктивного апноэ во сне (32,5%). Усталость более выражена у пациентов с перечисленными синдромами и при низкой минимальной сатурации кислорода. Индексы эффективности и длительности сна у пациентов с ББ снижены [71].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова ЗС. Рекомендации по лечению болезни Бехчета. Москва; 2012. [Alekberova ZS. Rekomendatsii po lecheniyu bolezni Bekhcheta. Moskva; 2012.]
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N. Behcet's Disease. *New Engl J Med*. 1999;341(17):1284–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM199910213411707>.
3. Алекберова ЗС, Голоева РГ, Гусева ИА. Демографические аспекты болезни Бехчета. *Русский медицинский журнал*. 2010;(11):740–3. [Alekberova ZS, Goloeva RG, Guseva IA. Demograficheskie aspekty bolezni Bekhcheta. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;(11):740–3.]
4. Kaya TI. Genetics of Behcet's Disease. *Pathology Research International*. 2012;2012:6 p.
5. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА. Болезнь Бехчета и ассоциации с антигеном HLA-B5 (обзор литературы и собственные данные). *Терапевтический архив*. 2010;(5):45–50. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA. Bolezn' Bekhcheta i assotsiatsii s antigenom HLA-V5 (obzor literatury i sobstvennyye dannye). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;(5):45–50.]
6. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S et al. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(9):1455–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Farchophth.1982.01030040433013>.
7. Pehlivan M, Kurtuncu M, Tuzun E. The comparison of socioeconomic conditions and personal hygiene habits of neuro-Behcet's disease and multiple sclerosis patients. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(4):335–7. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.04.001. Epub 2011 Apr 22.
8. Hatemi G, Yazici H. Behcet's syndrome and micro-organisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):389–406. DOI: 10.1016/j.berh.2011.05.002.
9. Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Enbiyaoglu G. A psychosomatic investigation of Behcet's disease. *Psychother Psychosom*. 1983;40(1–4):263–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159%2F000287774>.
10. Levenson JL. Psychiatric Issues in Rheumatology. *Primary Psychiatry*. 2006;13(11):23–7.
11. Kaya N, Uguz F, Dursun R. Psychiatric disorders in patients with Behcet's disease. *Int J Psychiatry in Clinical Practice*. 2007;11(1):16.
12. Mousa AR, Marafie AA, Rifai KM. Behcet's disease in Kuwait, Arabia. A report of 29 cases and a review. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(3):310–32.
13. Taner E, Cosar B, Burhanoglu S. Depression and anxiety in patients with Behcet's disease compared with that in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2007;46(11):1118–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-4632.2007.03247.x>.
14. Hassett AL, Clauw DJ. The role of stress in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):123. DOI: 10.1186/ar3024. Epub 2010 Jun 7.
15. Lydiard RB. Worried Sick: Antidepressants as Anti-Inflammatory Agents. *PsychEd Up*. 2005;1(12):2–3.
16. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):307–16. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.015. Epub 2012 Jan 4.
17. Вельтишев ДЮ, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра. *Психические расстройства в общей медицине*. 2008;2:34–7. [Vel'tishchev DYu, Kovalevskaya OB, Seravina OF. Stress i modus predraspolozheniya v patogeneze rasstroystv depressivnogo spektra. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2008;2:34–7.]
18. Вельтишев ДЮ, Марченко АС, Серавина ОФ и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;5:17–22. [Vel'tishchev DYu, Marchenko AS, Seravina OF i dr. Affektivno-stressovaya model' depressii: prakticheskoe vnedrenie. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2009;5:17–22.]
19. Mille GE, Cole SW. Clustering of Depression and Inflammation in Adolescents Previously Exposed to Childhood Adversity. *Biol Psychiatry*. 2012;72(1):34–40. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034. Epub 2012 Apr 10.
20. Dube SR, Fairweather DL, William SP. Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults. *Psychosom Med*. 2009;71(2):243–50. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907888. Epub 2009 Feb 2.
21. Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Bayramoglu Z. A psychosomatic

- investigation of Behcet's disease. *Psychother Psychosom.* 1983;40(1-4):263-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159%2F000287774>.
22. Orsucci F. Behcet's disease and psychosomatic patterns of thinking. A single case study. *Psychother Psychosom.* 1996;65(2):112-4.
 23. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2003;17(6):670-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046%2Fj.1468-3083.2003.00760.x>.
 24. Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB. Psychiatric aspects of Behcet's syndrome. *J Psychosom Res.* 1970;14(2):161-72.
 25. Willner P. Stress and depression: insights from animal models. *Stress Med.* 1997;13:229-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2F%28SICI%291099-1700%28199710%2913%3A4%3C229%3A%3AAID-SMI743%3E3.0.CO%3B2-8>.
 26. Tü rsen Ü. Pathophysiology of the Behcet's disease. *Pathology Research International.* 2012; 11 p.
 27. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.* 2011;25(2):181-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2010.10.015>.
 28. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):732-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biopsych.2008.11.029>.
 29. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of major depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31. Epub 2005 Nov 28.
 30. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2005;67 Suppl 1:37-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2F01.psy.0000162256.18710.4a>
 31. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging, and body composition study. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):566-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2F%2FS0006-3223%2802%2901811-5>.
 32. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res.* 2002;53:873-6.
 33. Tanriverdi N, Taskintuna, Duru C. Health-related Quality of Life in Behcet Patients with Ocular Involvement. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47(1):85-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2F%2FS0021-5155%2802%2900647-0>.
 34. Deuter CM, Kö tter I, Wallace GR. Behcet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(1):111-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.preteyeres.2007.09.002>. Epub 2007 Nov 26.
 35. Голоева РГ, Танковский ВЭ, Гусева ИА и др. Поражение глаз при болезни Бехчета. Материалы конференции Федоровские чтения. Москва; 2009. [Goloeva RG, Tankovskiy VE, Guseva IA i dr. Porazhenie glaz pri bolezni Behceta. Materialy konferentsii Fiodorovskie chteniya. Moscow; 2009.]
 36. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):524-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10067-005-0100-6>.
 37. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK. Fibromyalgia in Behcet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4 Suppl 38):S15-9.
 38. Kocak M, Basar MM, Vahapoglu G. The effect of Behcet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women. *J Sex Med.* 2009;6(5):1341-8.
 39. Hiz O, Ediz L, Gü lcu E. Effects of Behcet's disease on sexual function and psychological status of male patients. *J Sex Med.* 2011;8(5):1426-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1743-6109.2010.02040.x>.
 40. Junior AS, Mella LFB, Turato ER. Psychiatric disturbances after corticotherapy in a patient with uncommon neurological manifestation of Behcet's syndrome and the role of the consultation liaison psychiatry. *Revista de Psiquiatria Clinica.* 2009;36(5).
 41. Hoeven J, Duyx J, Langen JJ et al. Probable psychiatric side effects of azathioprine. *Psychosomatic Medicine.* 2005;67(3):508.
 42. Uguz F, Dursun R, Kaya N et al. Quality of life in patients with Behcet's disease: the impact of major depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29(1):21-4.
 43. Ertam I, Kitapcioglu G, Aksu K et al. Quality of life and its relation with disease severity in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2):18-22.
 44. Melikoglu MA, Melikoglu M. The relationship between disease activity and depression in patients with Behcet disease and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):941-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00296-009-1080-7>.
 45. Moreira I, Cavaco S, Pinto C et al. Psychopathology in Systemic Lupus Erythematosus and Behcet disease. *J Rheumatol.* 2012;39(4):770-6.
 46. Borhani Haghhigh AI, Aflak EI, Haghshenas H et al. Psychometric evaluation of patients with Behcet's disease. *J Med Sci.* 2007;32(2):110-3.
 47. Talarico R, d'Ascanio A, Figus M et al. Behcet's disease: features of neurological involvement in a dedicated centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3 Suppl 72):69-72.
 48. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y et al. Autopsy case of neuro-Behcet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology.* 2006;26(6):579-85.
 49. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122(11):2171-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Fbrain%2F122.11.2171>.
 50. Калашникова ЛА, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС и др. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *Неврологический журнал.* 2001;6(8):8-13. [Kalashnikova LA, Reshetnyak TM, Alekberova ZS i dr. Nevrologicheskie proyavleniya bolezni Bekhcheta: obzor literatury i opisaniye sobstvennogo nablyudeniya. Nevrologicheskiy zhurnal. 2001;6(8):8-13.]
 51. Aydin N, Aydin MD, Deniz O et al. Neuro-Behcet's disease involving the pons with initial onset of affective symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(1):44-6.
 52. Moreira I, Teixeira F, Almeida I et al. Psychotic relapses in Behcet's disease. *Proceedings of the 22nd Meeting of the European Neurological Society; 2012 Jun 9-12; Prague, Czech Republic.*
 53. Lisak R, Truong D, Carroll W et al. *International Neurology.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
 54. Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(3):347-57.
 55. Deniz O, Caykö ylü A, Vural G et al. A case study of neuro-psycho-Behcet's syndrome presenting with psychotic attack. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(10):877-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.clineuro.2009.07.009>.
 56. Nkam I, Cottureau MJ. Acute psychosis and Behcet's disease: a case report. *Encephale.* 2006;32(3 Pt 1):385-8.
 57. Sumita Y, Murakawa Y, Sugiura T et al. Elevated BAFF levels in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-Behcet's disease: BAFF is correlated with progressive dementia and psychosis. *Scand J Immunol.* 2012;75(6):633-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-3083.2012.02694.x>.
 58. Celik Y, Tugly C, Utku U et al. Behcet's disease presented with isolated peduncular hallucinosis: a case report. *The Internet*

- Journal of Neurology. 2008;9:2.
59. Yamada M, Kashiwamura K, Nakamura Y et al. On psychiatric symptoms of neuro-Behcet's syndrome. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1978;32(2):191–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1440-1819.1978.tb00140.x>.
 60. Akmar-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P et al. Seven-year follow-up of neurological involvement in Behcet syndrome. *Arch Neurol.* 1996;53:691–4.
 61. Erberk-Ozen N, Birol A, Boratav C et al. Executive dysfunctions and depression in Behcet's disease without explicit neurological involvement. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60(4):465–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1440-1819.2006.01533.x>.
 62. Byung-Sik Cho, Hyun-Sook Kim, Su-Jin Oh et al. Comparison of the Clinical Manifestations, Brain MRI and Prognosis between NeuroBehcet's Disease and Neuropsychiatric Lupus. *Korean J Intern Med.* 2007;22(2):77–86.
 63. Lezak M, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*, 4th edn. New York: Oxford University Press; 2004.
 64. Zayed H, Effat D, Nawito Z et al. Silent central nervous system involvement in Egyptian Behcet's disease patients: clinical, psychiatric, and neuroimaging evaluation. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1173–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2F10067-011-1725-2>.
 65. Kocer A, Kocer E, Canan F et al. Memantin responsive Behcet's disease with initial onset severe cognitive decline. *Eur J Gen Med.* 2007;4(3):138–40.
 66. Monastero R, Camarda C, Pipia C et al. Cognitive impairment in Behcet's disease patients without overt neurological involvement. *J Neurol Sci.* 2004;220(1–2):99–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jns.2004.02.021>.
 67. Shahram F, Latif G, Noroozian M. Cognitive impairment in patients with Behcet disease, a case-control study. *Proceedings of the 14th International Conference on Behcet's Disease; 2010 Jul 9–10; London; 2010; p. 121.* In Board No: P-150 (London 2010).
 68. Ozisik HI, Karlidag R, Hazneci E et al. Cognitive event-related potential and neuropsychological findings in Behcet's disease without neurological manifestations. *Tohoku J Exp Med.* 2005;206(1):15–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1620%2Ftjem.206.15>.
 69. Cavaco S, da Silva AM, Pinto P et al. Cognitive functioning in Behcet's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:217–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1749-6632.2009.04670.x>.
 70. Moses Alder N, Fisher M, Yazici Y. Behcet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4 Suppl 50):110–3.
 71. Tascilar NF, Tekin NS, Ankarali H. Sleep disorders in Behcet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life. *J Sleep Res.* 2012;21(3):281–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2869.2011.00976.x>.

**Ответы на вопросы
к лекции Л.П. Ананьевой
«Новые классификационные
критерии системной
склеродермии» (с. 544)**

- 1 – Е,
2 – А,
3 – В,
4 – А