

# Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при болезни Бехчета

Овчаров П.С.<sup>1</sup>, Лисицына Т.А.<sup>1</sup>, Вельтищев Д.Ю.<sup>2,3</sup>, Серавина О.Ф.<sup>2</sup>,  
Ковалевская О.Б.<sup>2</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>, Алекберова З.С.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра психиатрии ФДПО, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

<sup>1</sup>11522 Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10;  
<sup>3</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1;  
<sup>4</sup>119991 Москва, ул. Трубейская, 8, стр. 2

**Цель исследования** – определить основные факторы, связанные с развитием и проявлениями расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у пациентов с болезнью Бехчета (ББ).

**Материал и методы.** Исследование проводилось в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях». Обследовано 116 пациентов с ББ. Большинство из них – мужчины (69,8%), средний возраст ( $M \pm \sigma$ ) которых составил  $33,4 \pm 9,82$  года, медиана длительности ББ – 120,0 [70,0; 192,0] мес; 51,9% больных были уроженцами Северного Кавказа. Все пациенты имели достоверный диагноз ББ согласно международным критериям ISGBD 1990 г. Оценка активности заболевания проводилась по шкале BDCAF, субъективного состояния больных – по визуальной аналоговой шкале оценки общего состояния здоровья (ВАШ ООСЗ). РТДС диагностировались психиатром в соответствии с МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью с использованием: госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы тревоги Гамильтона, шкалы депрессии Монтомери–Асберг (MADRS). Для оценки когнитивных функций (памяти, концентрации внимания и логического мышления) применялись клинико-психологические методики; оценка уровня стресса проводилась по шкале PSS-10.

**Результаты и обсуждение.** РТДС были диагностированы у 91 пациента с ББ (78,4%). Преобладающими РТДС были дистимия (39,6%) и рекуррентное депрессивное расстройство (38,4%). Генерализованное тревожное расстройство выявлено всего у 7,69%, единственный депрессивный эпизод – у 13,2%. Когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности наблюдались у 91 пациента (78,4%). При помощи многофакторного анализа, метода линейной регрессии, была построена прогностическая модель, из которой следует, что РТДС у пациентов с ББ в первую очередь ассоциируются с нарушениями сна ( $\beta=0,412$ ), астенией ( $\beta=0,149$ ), КН ( $\beta=0,137$ ), хроническим стрессом ( $\beta=-0,010$ ) и его выраженностью ( $\beta=0,134$ ), ранними детскими психическими травмами (РДТ) до 7 лет ( $\beta=0,152$ ), развитием РТДС до начала ББ ( $\beta=0,160$ ), более старшим возрастом вовлечения в патологический процесс глаз ( $\beta=0,089$ ), поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в рамках ББ ( $\beta=0,096$ ), высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) ( $\beta=0,177$ ) и плохим субъективным состоянием больных ( $\beta=0,120$ ; площадь под ROC-кривой 0,940).

**Заключение.** Хронические РТДС с высокой частотой встречаются у пациентов с ББ и часто возникают одновременно с ней или в процессе ее развития. В наибольшей степени их появлению способствуют ранние детские психические травмы и выраженный хронический психосоциальный стресс, предшествующий РТДС. Для пациентов с ББ и РТДС характерны вовлечение ЖКТ, позднее развитие глазной патологии, высокий уровень СРБ и плохое субъективное состояние больных. В структуре РТДС значимы нарушения сна, астенический синдром и КН.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета; расстройства тревожно-депрессивного спектра; факторы риска.

**Для ссылки:** Овчаров ПС, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):321-327.

## FACTORS ASSOCIATED WITH ANXIETY AND DEPRESSION SPECTRUM DISORDERS IN BEHCET'S DISEASE

Ovcharov P.S.<sup>1</sup>, Lisitsyna T.A.<sup>1</sup>, Veltishchev D.Yu.<sup>2,3</sup>, Seravina O.F.<sup>2</sup>,  
Kovalevskaya O.B.<sup>2</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>, Alekberova Z.S.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,4</sup>

**Objective:** to determine the main factors associated with the development and manifestations of anxiety and depression spectrum disorders (ADSDs) in patients with Behcet's disease (BD).

**Subjects and methods.** This investigation was conducted within the framework of the interdisciplinary scientific program «Stress factors and mental disorders in rheumatic diseases». A total of 116 patients with BD were examined. Most of them were men (69.8%), whose mean age ( $M \pm \sigma$ ) was  $33.4 \pm 9.82$  years; the median duration of BD was 120.0 [70.0; 192.0] months; 51.9% of the patients were natives of the North Caucasus. All the patients had a reliable diagnosis of BD according to the International Study Group for Behcet's disease (ISGBD) criteria (1990). Disease activity was assessed using the Behcet's Disease Current Activity Form (BDCAF); the subjective status of patients was evaluated using the visual analog scale (VAS) for general health assessment. ADSDs were diagnosed by a psychiatrist according to the ICD-10 during semi-structured interviews using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Clinical and psychological techniques were applied to assess cognitive functions (memory, attention, and logical thinking); stress levels were estimated by the 10-Item Perceived Stress Scale (PSS-10).

**Results and discussion.** ADSDs were diagnosed in 91 (78.4%) patients with BD. The predominant RTDs were dysthymia (39.6%) and recurrent depressive disorder (38.4%). Generalized anxiety disorder was found in only 7.69%, a single depressive episode was in 13.2%. Different degrees of cognitive impairment (CI) were observed in 91 (78.4%) patients. Multivariate analysis and linear regression were used to build a predictive model, from which it follows that ADSDs in patients with BD are primarily associated with sleep disorders ( $\beta=0.412$ ), asthenia ( $\beta=0.149$ ), CI ( $\beta=0.137$ ), chronic stress ( $\beta=-0.010$ ) and its severity ( $\beta=0.134$ ), early childhood psychic trauma (ECPT) before the age 7 years ( $\beta=0.152$ ), the development of ADSD before the onset of BD ( $\beta=0.160$ ), older age of eye involvement in the pathological process ( $\beta=0.089$ ), gastrointestinal tract (GIT) involvement within BD ( $\beta=0.096$ ), high C-reactive protein (CRP) levels ( $\beta=0.177$ ), and poor subjective status of patients ( $\beta=0.120$ ) (area under the ROC-curve, 0.940).

Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Faculty for Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>3, Poteshnaya St., Build. 10, Moscow 107076; <sup>3</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; <sup>4</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Павел Сергеевич Овчаров; [pavelow90@mail.ru](mailto:pavelow90@mail.ru)

**Contact:** Pavel Ovcharov; [pavelow90@mail.ru](mailto:pavelow90@mail.ru)

Поступила 23.03.18

**Conclusion.** Chronic ADSDs are encountered with high frequency in patients with BD and frequently occur simultaneously with the latter or during its development. Their occurrence is favored to the greatest extent by ECPT and obvious chronic psychosocial stress preceding ADSDs. GIT involvement, late-onset ocular pathology, high CRP levels, and poor subjective status are common to patients with BD and ADSDs. Sleep disorders, asthenic syndrome, and CI are significant in the pattern of ADSDs.

**Keywords:** Behcet's disease; anxiety and depression spectrum disorders; risk factors.

**For reference:** Ovcharov PS, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Factors associated with anxiety and depression spectrum disorders in Behcet's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):321-327 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-321-327

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, проявляющийся рецидивирующим афтозным стоматитом, язвенным поражением гениталий, увеитом, вовлечением в патологический процесс кожи и других органов. Заболевание имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями и в отсутствие терапии может приводить к инвалидизации и высокому риску смертельных исходов [1].

Психические расстройства (ПР) характерны для 26,5–88,3% пациентов с ББ; вместе с тем им уделяют гораздо меньше внимания, чем неврологической симптоматике. Установлено, что при наличии ПР больных ББ качество жизни и трудоспособность значительно ниже, чем при отсутствии таких нарушений [2–4].

Наиболее часто (44,4–88,3%) при ББ выявляют депрессивные, тревожные расстройства и когнитивные нарушения (КН), преимущественно в легкой форме [3, 5]. Расстройство тревожно-депрессивного спектра (РТДС) встречаются у 20,6–86,7% больных ББ [2, 3]. Среди РТДС преобладают хронические варианты депрессии – дистимия (33,3%) и рекуррентное депрессивное расстройство (28,3%) [3]. Тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство, расстройство адаптации с тревожно-депрессивными симптомами) диагностируют у 13–23,5% пациентов с ББ [2, 3]. Выраженность депрессии и тревоги при РТДС у пациентов с ББ выше при наличии артрита [4]. Крайне редко при ББ встречаются острый психоз (2,9%) и мании (5,9%), причем не исключено влияние терапии высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) на их возникновение [4, 6, 7]. Имеются данные о развитии обсессивно-компульсивного расстройства и панических приступов (панического расстройства) на фоне приема азатиоприна [8]. У больных ББ описаны лишь единичные случаи биполярного аффективного расстройства и шизофрении [9, 10]. Примерно у 30% пациентов с ББ наблюдаются нарушения сна, часто как признак РТДС [11]. Согласно данным корейских авторов, нарушения сна, выявленные у 42% пациентов с ББ, ассоциировались с высокой активностью болезни, депрессией и низким качеством жизни [12].

Столь большая разница в частоте ПР при ББ по данным разных авторов может

быть связана с культурными особенностями выборки пациентов, методами психопатологической диагностики ПР и использованием разных инструментов психометрической оценки. В большинстве работ любые ПР авторы связывают с ББ, хотя существует и другая точка зрения, предполагающая влияние факторов, не обусловленных основным заболеванием, на возникновение ПР [13–16]. К таким факторам в настоящее время относят стрессовые, в частности, психотравмирующие [17]. Показано, что у 80% больных ББ развитию РТДС, как и самой ББ, предшествовали острые или хронические стрессовые факторы, 58,3% пациентов с ББ пережили психотравмирующие события в детском и/или подростковом возрасте, что также увеличивает риск возникновения как РТДС, так и ревматического заболевания (РЗ) [3, 17]. Несмотря на продемонстрированное влияние факторов, не связанных с основным заболеванием, в частности, стрессовых, на возникновение ПР у больных ББ, большинство авторов полагают, что ПР развиваются на фоне ББ и продолжительность ББ более 3 лет увеличивает риск их развития в 12 раз [3, 17].

К настоящему времени имеются данные, подтверждающие значимую роль хронического воспаления в патогенезе депрессии [18, 19] и ассоциацию выраженности РТДС с маркерами воспаления при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, системной красной волчанке [20–22], тогда как при ББ таких работ не проводилось.

**Целью** настоящего исследования явилось определение факторов, связанных с развитием и особенностями РТДС у больных ББ.

#### Материал и методы

В исследование включено 116 пациентов с ББ, соответствующих классификационным критериям Международной группы по изучению болезни Бехчета (International Study Group for Behcet's Disease – ISGBD) 1990 г. [1], подписавших информированное согласие на участие. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Среди пациентов преобладали мужчины ( $n=81$ ; 69,8%). Средний возраст по группе составлял  $33,4 \pm 9,82$  года, медиана длительности ББ – 120,0 [70,0; 192,0] мес (около 10 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 51,9% из них были уроженцами Северного Кавказа, большей частью – этническими дагестанцами (32,1%) и чеченцами (11,3%); 18,9% были русскими. Из 91 пациента, обследованного на носительство HLA-B5(51)-антигена, ассоциируемого с ББ, положительный результат имели 56 (61,5%). Для большинства больных была характерна поздняя диагностика ББ – на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью индекса BDCAF (Behcet's Disease Current Activity Form), степень тяжести ББ – согласно классификации Ch. Zouboulis [23]. На момент включения в исследование большинство пациентов с ББ ( $n=77$ ; 66,4%) имели высокую степень тяжести и умеренную активность заболевания (BDCAF –  $3,86 \pm 2,04$  балла). Субъективное состояние больных ББ оценивалось по визуальной аналоговой шкале общей оценки состояния здоровья пациентом (ВАШ ООСЗ) и, в целом, было низким ( $58,8 \pm 21,7$  мм). Адекватная терапия ББ до госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, медиана длительности постоянной терапии ББ составила 1,0 [0,0; 4,0] года.

Все пациенты, вошедшие в исследование, прошли комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование у психиатра и психолога. В качестве скрининга ПР использовались методики, эффективность которых доказана при различных соматических заболеваниях. Среди них Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [24], скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики [25], а также шкала благополучия ВОЗ (WBI-5) [25]. ПР диагностировались психиатром в ходе полуструктурированного интервью, состоявшего из тематических блоков и содержавшего перечень обязательных аспектов, относительно которых должна быть получена информация. Для оценки выраженности тревоги и депрессии применялись шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [26] и шкала выраженности депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [27]. Характер и выраженность психотравмирующих факторов оценивали по «Шкале восприятия стресса» (PSS-10) [28].

Клинико-психологическая диагностика проводилась с использованием блока патопсихологических и проективных методик (методика опосредованного запоминания при помощи пиктограмм [29–33], «неоконченные предложения» [34], «исключение предметов» [35], «пятый лишний» [32], «классификация предметов» [36]), что позволило выявить индивидуальные особенности психотравмирующих факторов, наличие и выраженность КН, а также структуру стрессового синдрома (характер и направленность переживаний) в соответствии с особенностями и содержанием ассоциаций.

Концентрацию С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофлуориметрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec фирмы Dade Behring (Германия) в лаборатории иммунологии и молекулярной био-

логии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Для статистической обработки материала использованы методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 10.0 и SPSS. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $\sigma$  – стандартное отклонение, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя  $\zeta$  по показателям  $\eta_1 \dots \eta_n$  осуществляется в виде:

$$\zeta_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Коэффициенты  $b_k$  в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов  $\beta_k$ , определяемых как:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\zeta)}{\sigma(\eta_k)}.$$

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 площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила) [37].

## Результаты

РТДС выявлены у 91 из 116 (78,4%) пациентов с ББ, причем чаще других диагностированы дистимия ( $n=36$ ; 39,6%) и рекуррентное депрессивное расстройство ( $n=35$ ; 38,4%). Редко встречались генерализованное тревожное расстройство ( $n=7$ ; 7,69%) и единичный депрессивный эпизод ( $n=12$ ; 13,2%). КН различной степени выраженности диагностированы у 91 пациента (78,4%), причем у 86 (94,5%) они были легкими и умеренными, а выраженными – только у 5 (5,5%). 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. Следует отметить, что больные ББ с РТДС не отличались от пациентов без РТДС по возрасту, полу

**Таблица 1** Сравнительная характеристика больных ББ с РТДС и без них

Признак	РТДС есть (n=91)	РТДС нет (n=25)	p
Возраст, годы, M±σ	34,3±9,83	30,0±9,14	Нд
Пол, женщины/мужчины, n (%)	29/62 (32/68)	6/19 (24/76)	Нд
Длительность ББ, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	108,0 [60,0; 192,0]	144,0 [84,0; 180,0]	Нд
BDCAF, M±σ	3,95±2,07	3,52±1,92	Нд
Высокая степень тяжести ББ, n (%)	60 (65,9)	17 (68,0)	Нд
ООСЗ, мм, M±σ	60,6±21,6	52,5±21,4	Нд
Клинические проявления ББ, n (%):			
рецидивирующий афтозный стоматит	47 (51,6)	12 (48,0)	Нд
язвы гениталий	15 (16,5)	5 (20,0)	Нд
поражение кожи	57 (62,6)	19 (76,0)	Нд
поражение глаз	61 (67,0)	20 (80,0)	Нд
поражение ЦНС	26 (28,6)	6 (24,0)	Нд
поражение сосудов	20 (21,9)	5 (20,0)	Нд
поражение ЖКТ	13 (14,3)	0 (0,0)	0,034
поражение суставов	52 (57,1)	11 (44,0)	Нд
вЧСРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,95 [1,3; 16,0]	1,5 [0,7; 5,4]	0,047
Доза ГК внутрь, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 12,0]	н/д
Длительность приема ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,0; 24,5]	24,0 [0,0; 52,0]	н/д
Длительность терапии ББ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,0; 4,0]	2,0 [0,0; 4,0]	н/д

**Примечание.** ЦНС – центральная нервная система; Нд – различия недостоверны.

(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, за исключением поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кото-

**Таблица 2** Коэффициенты корреляции наличия РТДС с показателями, характеризующими ББ (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Нарушение сна	0,587	<0,001
Астения	0,361	<0,001
Когнитивные нарушения	0,337	<0,001
Связь начала ПР с хроническим стрессом	0,304	0,004
PSS-10	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 поражения глаз	0,208	0,058
Дебют ПР до ББ	0,203	0,049
вЧСРБ	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	0,178	0,127
ООСЗ	0,177	0,076
Возраст	0,175	0,059
Возраст ББ	0,140	0,133
Ранние детские психотравмы до 7 лет	0,140	0,164

**Примечание.** МРТ – магнитно-резонансная томография.

рые достоверно чаще (p=0,034) встречались среди больных РТДС, по характеру и продолжительности терапии ББ не отмечалось. Уровень вЧСРБ в группе пациентов с РТДС был статистически значимо выше, чем при отсутствии РТДС (3,95 [1,3; 16,0] и 1,5 [0,7; 5,4] мг/л соответственно; p=0,047; табл. 1).

При наличии РТДС значимо чаще, чем при их отсутствии, выявлялись КН (85,7 и 13,0%; p<0,001), астения (81,3 и 32,0%; p<0,001), нарушения сна (78,0 и 4,0%; p<0,001). Хронические стрессовые факторы у большинства пациентов с РТДС развивались на фоне ББ или одновременно с ней (82,4 и 48,0% соответственно; p<0,001), лишь у 26 (28,6%) больных дебют РТДС предшествовал 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 (табл. 2).

Наиболее «сильная» корреляция отмечалась между РТДС и нарушением сна, в связи с чем именно этот фактор был первым включен в регрессионную модель прогнозирования. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору «Нарушения сна» был добавлен следующий по силе фактор – «Астения», и т. д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации. Если полученная величина не возрастала по сравнению с рассчитанной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [37].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая сделать заключение, что РТДС у больных ББ в первую очередь связаны с нарушениями сна, астенией, КН, хроническим стрессом (отрицательный коэффициент данного показателя

в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) и его выраженностью по шкале PSS-10, развитием РТДС до начала ББ, плохой субъективной оценкой состояния больных, поражением ЖКТ в рамках ББ, высоким уровнем вчСРБ, возрастом поражения глаз и ранними детскими психотравмами (РДТ) до 7 лет (табл. 3).

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

$$\begin{aligned} \text{Прогноз выявления РТДС при ББ} = & -0,191 + \\ & + 0,355 \times \text{Нарушения сна} + 0,139 \times \text{Астения} + \\ & + 0,137 \times \text{КН} - 0,012 \times \text{Хронический стресс} + \\ & + 0,010 \times \text{PSS-10} + 0,003 \times \text{Возраст поражения глаз} + \\ & + 0,146 \times \text{Дебют РТДС до ББ} + 0,002 \times \text{ООСЗ} + \\ & + 0,124 \times \text{Поражение ЖКТ} + 0,002 \times \\ & \times \text{вчСРБ} + 0,125 \times \text{РДТ до 7 лет}, \end{aligned}$$

где «Нарушение сна», «Астения», «Хронический стресс», «Дебют РТДС до ББ», «Поражение ЖКТ» и «РДТ до 7 лет» – наличие данных проявлений у пациента с ББ (1 – есть, 0 – нет); «PSS-10» – в баллах; «вчСРБ» – в мг/л, «Возраст поражения глаз» – в годах; «ООСЗ» – в миллиметрах.

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

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

Такое значение прогноза (1,113) соответствует 100% вероятности выявления РТДС у данного пациента (табл. 4).

Для иллюстрации «прогностической силы» факторов (нарушения сна, астении, КН, выраженности хронического стресса по шкале PSS-10, дебюта РТДС до начала ББ, ООСЗ, поражения ЖКТ в рамках ББ, высокого уровня вчСРБ, возраста поражения глаз и наличия ранних детских психотравм до 7 лет), вошедших в многофакторную модель прогнозирования выявления РТДС при ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (см. рисунок).

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

### Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает данные литературы о многофакторной природе РТДС при ББ.

Следует отметить, что среди РТДС при ББ, как по данным литературы, так и по результатам настоящего исследования, преобладают хронические депрессивные расстройства – дистимия и рекуррентное депрессивное расстройство, в то время как тревожные расстройства встречаются значительно реже и представлены исключительно генерализованным тревожным расстройством и расстройством адаптации с тревожно-депрессивными симптомами [2, 3].

Фактором, который наиболее сильно ассоциируется с РТДС у больных ББ, в нашем исследовании стали нарушения сна, что согласуется с недавними работами N.F. Tascilar и соавт. [11] и J. Lee и соавт. [12], показавшими, что РТДС при ББ ассоциируются, в первую очередь, с нарушениями сна, а также с высокой активностью болезни и низким качеством жизни. Данная связь ожидаема, так как нарушения сна являются одним из основных симптомов РТДС [38]. Мы подтвердили ассоциацию РТДС с воспалительной активностью ББ, а именно – с высоким уровнем вчСРБ. Работ, в которых изучалась бы связь РТДС при ББ с уровнем СРБ, в доступной литературе нам не встретилось, но можно сказать, что наши данные согласуются с турецкой работой F. Uguz и соавт. [4], в которой отмечена связь выраженности депрессии и тревоги при ББ с наличием артрита как проявлением высокой воспалительной активности заболевания. Как и в приведенных работах, в нашем исследовании РТДС ассоциировались с ООСЗ пациентов с ББ, что ожидаемо и характерно для РТДС в целом.

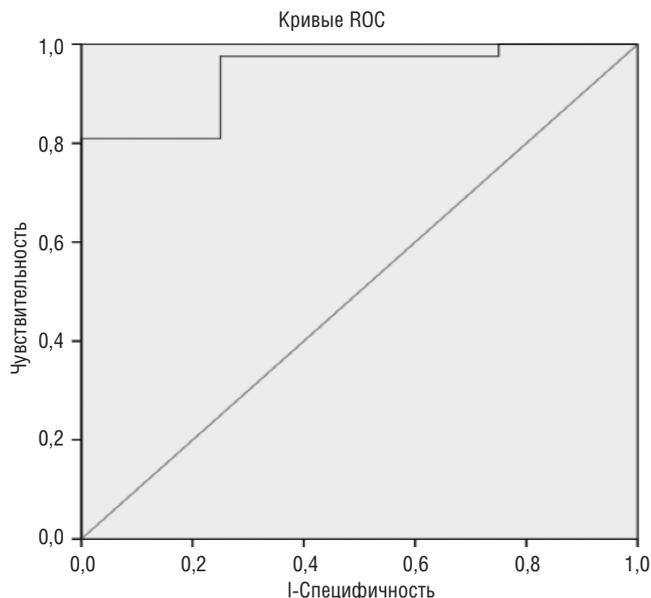
Важным фактором, ассоциирующимся с РТДС у больных ББ, как в нашем исследовании, так и по данным литературы, являются КН [14, 16]. Эта связь не случайна.

**Таблица 3** Коэффициенты прогноза выявления РТДС при ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Не стандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	стандартная ошибка	β
(Constant)	-0,191	0,282	
Нарушения сна	0,355	0,113	0,412
Астения	0,139	0,101	0,149
КН	0,137	0,116	0,137
Хронический стресс	-0,012	0,138	-0,010
Выраженность стресса (PSS-10)	0,010	0,009	0,134
Возраст поражения глаз	0,003	0,004	0,089
Дебют РТДС до ББ	0,146	0,102	0,160
ООСЗ	0,002	0,002	0,120
Поражение ЖКТ	0,124	0,134	0,096
вчСРБ	0,002	0,001	0,177
РДТ до 7 лет	0,125	0,089	0,152

**Таблица 4** Преобразование величины прогноза в вероятность выявления РТДС при ББ

Величина прогноза выявления РТДС (n=47)	РТДС нет	РТДС есть	Доля больных с РТДС, %
	абсолютное число больных, n		
<0,6	4	5	55,6
0,6–0,9	1	18	94,7
>0,9	0	19	100



ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза выявления РТДС у больных ББ (площадь под кривой = 0,940)

КН, будучи одним из наиболее распространенных ПР при ББ, наиболее часто 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, наиболее вероятно, кроется в общем патогенезе: в условиях длительных РТДС поддерживается хроническое воспаление, а некоторые провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли  $\alpha$ , способны усугублять КН [39].

То, что стрессовые факторы способствуют развитию РТДС, подтверждено множеством работ, но при ББ связь стрессовых факторов с развитием РТДС изучена недостаточно [17]. В нашем исследовании установлена достоверная ассоциация предшествующих острых и хронических стрессовых факторов, а также психотравмиру-

ющих событий в детском и подростковом возрасте с развитием РТДС. В доступной литературе мы не встретили работ, изучающих частоту и характер РДТ у больных ББ, хотя в серии работ продемонстрирована связь РДТ с развитием РТДС и аутоиммунных заболеваний в общей популяции [40].

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 был выше у пациентов, имеющих патологию ЖКТ в рамках ББ, что согласуется с данными других авторов, наблюдавших связь симптомов поражения ЖКТ с РТДС у различных категорий пациентов, а не только при ББ [41].

Подводя итоги, следует отметить, что РТДС, преимущественно хронические, с довольно высокой частотой встречаются у пациентов с ББ. При этом больше всего их развитию способствуют РДТ, пережитые в возрасте до 7 лет, и выраженный хронический психосоциальный стресс. В структуре депрессии значимы нарушения сна, астенический синдром и КН. При ББ с сопутствующими РТДС наблюдаются высокий уровень вчСРБ, более частое вовлечение в патологический процесс ЖКТ и плохая субъективная оценка состояния пациентов.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

#### ЛИТЕРАТУРА

- International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
- Abdelraheem T, Habib HM, Eissa AA, Radwan NM. Psychiatric disorders and MRI brain findings in patients with systemic lupus erythematosus and Behcet's disease: a cross sectional study. *Acta Reumatol Port*. 2013 Oct-Dec;38(4):252-60.
- Ищенко ДА, Вельтишев ДЮ, Алекберова ЗС и др. Психотравмирующие факторы и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета (междисциплинарное исследование). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(11):14-9 [Ishchenko DA, Vel'tishchev DYu, Alekberova ZS, et al. Psychotraumatic factors and anxiety-depressive spectrum disorders in Behcet's disease: the interdisciplinary study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(11):14-9 (In Russ.)].
- 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. doi: 10.1016/j.gen-hosppsych.2006.10.001
- Cho BS, Kim HS, Oh SJ, et al. Comparison of the clinical manifestations, brain MRI and prognosis between Neuro-Behcet's Disease and Neuropsychiatric Lupus. *Korean J Intern Med*. 2007;22:77-86. doi: 10.3904/kjim.2007.22.2.77
- Gür A, Sarac AJ, Burkan YK, et al. 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: 10.1007/s10067-005-0100-6
- Nkam I, Cottureau MJ. Acute psychosis and Behcet's disease: a case report. *Encephale*. 2006 May-Jun;32(3 Pt 1):385-8. doi: ENC-6-2006-32-3-0013-7006-101019-200630054
- Hoeven J, Duyx J, Langen JJ, et al. Probable psychiatric side effects of azathioprine. *Psychosom Med*. 2005;67:508. doi: 10.1097/01.psy.0000160473.31162.4d
- Nakano Y, Hatanaka Y, Ikebuchi E, et al. A case of Neuro-Behcet's disease with early onset of bipolar mood disorder. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2004;106(5):564-73.
- Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behcet's disease. *Dermatology*. 2001;203(3):238-40. doi: 10.1159/000051756
- Tascilar NF, Tekin NS, Ankarali H, et al. Sleep disorders in Behcet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life. *J Sleep Res*. 2012;21(3):281-8. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00976.x

12. Lee J, Kim SS, Jeong HJ, et al. Association of sleep quality in Behcet disease with disease activity, depression, and quality of life in Korean population. *Korean J Intern Med.* 2017 Mar;32(2):352-9. doi: 10.3904/kjim.2016.367
13. 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.
14. Dutra LA, de Souza AW, Alessi H, et al. Cognitive impairment in Brazilian patients with Behcet's disease occurs independently of neurologic manifestation. *J Neurol Sci.* 2013 Apr 15;327(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.01.024
15. Erberk-Ozen N, Birol A, Boratav C, Kocak M. Executive dysfunctions and depression in Behcet's disease without explicit neurological involvement. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Aug;60(4):465-72. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01533.x
16. 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: 10.1111/j.1749-6632.2009.04670.x
17. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, et al. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003 Nov;17(6):670-5. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00760.x
18. Patel A. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatry Danubina.* 2013;25 Suppl 2:216-23.
19. Miller AH, Raison ChL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology.* 2016;16:22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
20. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology.* 2013;52(10):1785-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes356. Epub 2012 Dec 11.
21. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Dec;31(12):1999-2009. doi: 10.1111/jdv.14460
22. Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and Chemokines in Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010;Article ID 268436:8 p. doi: 10.1155/2010/268436
23. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
25. Краснов ВН, редактор. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессией, в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации. Москва; 2000 [Krasnov VN, editor. *Organizatsionnaya model' pomoshchi litsam, stradayushchim depressiey, v usloviyakh territorial'noy polikliniki. Metodicheskie rekomendatsii.* [Organizational model of assistance to people suffering from depression in the conditions of a territorial polyclinic. Guidelines]. Moscow; 2000 (In Russ.)].
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
27. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit J Psychiatry.* 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
28. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385-96. doi: 10.2307/2136404
29. Драгунская ЛС. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы». В кн.: Экспериментальные исследования в патопсихологии. Москва; 1976. С. 167-74 [Dragunskaya LS. The study of signs of depressive states using the «Pictograms» method. In: *Ekspereimental'nye issledovaniya v patopsikhologii* [Experimental studies in pathopsychology]. Moscow; 1976. P. 167-74 (In Russ.)].
30. Логинова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психических больных. Москва; 1972 [Loginova SV, Rubinshteyn SYa. *O primeneniі metoda «piktogramm» dlya eksperimental'nogo issledovaniya myshleniya psikhicheskikh bol'nykh* [On the application of the method of "pictograms" for the experimental study of thinking of mental patients]. Moscow; 1972 (In Russ.)].
31. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962 [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man]. Moscow; 1962 (In Russ.)].
32. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва; 2004 [Rubinshteyn SYa. *Ekspereimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic]. Moscow; 2004 (In Russ.)].
33. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев; 1988 [Khersonsky BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevaniy* [The method of pictograms in the psychodiagnosis of mental illness]. Kiev; 1988. (In Russ.)].
34. Ковина ТЕ, Колеченко АК, Агафонова ИН. Коммуникативная культура и ее экспертиза. Санкт-Петербург; 1996. 19 с. [Kovina TE, Kolechenko AK, Agafonova IN. *Kommunikativnaya kul'tura i ee ekspertiza* [Communicative culture and its expertise]. St. Petersburg; 1996. 19 p. (In Russ.)].
35. Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных. Москва; 1958. 93 с. [Zeygarnik BV. *Narusheniya myshleniya u psikhicheskikh bol'nykh* [Disorders of thinking in mentally ill people]. Moscow; 1958. 93 p. (In Russ.)].
36. Зейгарник БВ. Патология мышления. Москва; 1962. 244 с. [Zeygarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of thinking]. Moscow; 1962. 244 p. (In Russ.)].
37. Герасимов АН. Медицинская статистика: Учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 353 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika: Uchebnoe posobie* [Medical Statistics: Tutorial]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 353 p. (In Russ.)].
38. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO; Churchill Livingstone; 1994. 419 p.
39. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, et al. The Involvement of TNF- $\alpha$  in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Curr Neuropharm.* 2015;13(5):558-76. doi: 10.2174/1570159X13666150630171433
40. Dube SR, Fairweather DL, Pearson WS, et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med.* 2009;71(2):243-50. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888
41. Jones MP, Crowell MD, Olden KW, Creed F. Functional gastrointestinal disorders: an update for the psychiatrist. *Psychosomatics.* 2007;48(2):93-102. doi: 10.1176/appi.psy.48.2.93