

Предрасполагающая роль детских психических травм при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и психических расстройствах

С.А. Алексеева



С.А. Алексеева – студентка 6 курса ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1 (когда статья подавалась она была еще студенткой)

Научный руководитель Лисицына Т.А. – Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1 V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Алексеева Софья Андреевна, obydenova.s@bk.ru
Contacts: Sofya Alekseeva, obydenova.s@bk.ru

Поступила 24.06.2022
Принята 27.06.2022

Психическая травма, полученная в детстве, – распространенное явление, наносящее урон не сформированному до конца организму ребенка. Тяжелые психотравмирующие события в детстве нарушают формирование регулирующих систем, что может приводить к возникновению многих заболеваний и нарушений: увеличивается риск развития психических расстройств, ревматических, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сокращается срок жизни. В данной статье рассматриваются патогенетические аспекты влияния психотравм, перенесенных в детском возрасте, на возникновение системного воспаления и, как следствие, на развитие психических расстройств и ревматических заболеваний у взрослых.

Ключевые слова: детские психотравмы, депривация, ревматические заболевания, психические расстройства, системное воспаление

Для цитирования: Алексеева С.А. Предрасполагающая роль детских психических травм при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и психических расстройствах. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):438–444.

PREDISPOSING ROLE OF CHILDHOOD MENTAL TRAUMA IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES AND MENTAL DISORDERS

Sofya A. Alekseeva

Psychic trauma received in childhood is a common phenomenon that causes damage to the child's body that hasn't been fully formed. Severe traumatic events in childhood disrupt the development of regulatory systems, which can lead to the occurrence of many diseases and disorders: increased risk of developing mental disorders, rheumatic, cardiovascular and oncological diseases, and reduced life expectancy. This article discusses the pathogenetic aspects of the influence of psychotraumas experienced in childhood on the occurrence of systemic inflammation and, as a result, the development of mental disorders and rheumatic diseases in adults.

Key words: childhood adversities, deprivation, rheumatic diseases, mental disorders, systemic inflammation

For citation: Alekseeva SA. Predisposing role of childhood mental trauma in immunoinflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):438–444 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-438-444

Введение

Психическая травма – кратковременное или длительное стрессовое событие, связанное с ощущением чрезвычайной угрозы или катастрофы, практически у каждого вызывающее дистресс (МКБ-10, 1994). В результате действия психической травмы развиваются психические расстройства – прежде

всего стрессовые и депрессивные. К наиболее частым психическим травмам детского возраста относят: 1) физическое жестокое обращение (любое неслучайное нанесение повреждения ребенку родителем или лицом, осуществляющим опеку); 2) сексуальное насилие над детьми (использование ребенка и подростка другим лицом для получения

сексуального удовлетворения); 3) пренебрежение (хроническая неспособность родителей или лица, осуществляющего уход за ребенком, обеспечить основные его потребности в пище, жилье, медицинском уходе, образовании, защите и присмотре); 4) психологическое насилие, в том числе психологическое пренебрежение (последовательная неспособность родителей или лица, осуществляющего уход за ребенком, обеспечить ему необходимую поддержку, внимание и привязанность); 5) психологическое жестокое обращение (такие формы поведения, как унижение, оскорбление, издевательства и высмеивание ребенка, носящие хронический, систематический характер) [1]. Около 25% детей в течение жизни сталкиваются с жестоким обращением или отсутствием заботы. В 78% случаев это пренебрежение, в 18% — физическое насилие, в 9% — сексуальное насилие [2].

В контексте детских психотравм (ДПТ) следует особое внимание обратить на депривацию вследствие ее широкой распространенности. Под депривацией понимают длительный психотравмирующий фактор, при котором ребенку не предоставляется в достаточной мере возможности для удовлетворения его важнейших потребностей. Выделяют следующие виды деприваций: пищевая, двигательная, сенсорная, социальная, интеллектуальная (когнитивная), сексуальная, патерильная (отцовская), эмоциональная (применительно к детскому возрасту используется понятие «материнская»). Депривация может протекать в явной и скрытой (частичной или маскированной) формах [3]. Наиболее травматичным видом депривации является материнская, которая может быть связана со смертью матери или ее отказом от ребенка и его последующим воспитанием в детском доме или интернате. Также материнская депривация может быть обусловлена любой разлукой с матерью или недостаточной заботой и вниманием к ребенку. Например, в многодетных семьях матери зачастую физически не могут уделить необходимое каждому ребенку внимание; также примером может быть ситуация, где мать физически или психически нездорова и не может оказать качественную поддержку ребенку ввиду своего недуга [3]. Материнская депривация может быть самой травматичной, поскольку именно мать ближе всего к ребенку в первые годы его жизни [3]. От ее физического и психического состояния зависит развитие ребенка, крайне уязвимого в раннем возрасте. Забота и любовь матери — ключевые моменты для ребенка, ведь именно в такой среде он чувствует свою защищенность, что дает ему уверенность и способность лучше справляться с жизненными невзгодами. Некоторые исследования показывают, что наличие психотравмирующих ситуаций не приводит к последующим проблемам со здоровьем при комфортной обстановке в семье, проявлении любви и заботы со стороны родителей [4, 5].

Роль детских психотравм в нарушениях нейрогенеза и развитии системного воспаления

Существует предположение, что некоторые молекулы и их сигнальные пути вызывают атрофию гиппокампа под воздействием хронического стресса в раннем возрасте. Точные механизмы еще предстоит изучить, однако заметную роль в этом процессе может играть N-метил-D-аспартат (NMDA, N-methyl-D-aspartate). Повторяющийся стресс в раннем возрасте увеличивает

секрецию глюкокортикоидов (ГК), активирующих NMDA-рецепторы, повышается уровень глутамата. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов в гиппокампе вызывает гибель нейронов, ингибирование нейрогенеза и уменьшение ветвления дендритов пирамидных нейронов [6]. Уменьшение объема серого вещества гиппокампа было отмечено у больных шизофренией и большой депрессией [2]. Также было отмечено снижение фракционной анизотропии в своде, передней и задней таламических радиациях у людей с ДПТ [6]. Эти данные подтверждают, что ДПТ влияют на процессы миелинизации нервных волокон, что может привести к снижению памяти, касающейся эмоциональной и зрительной информации. У пациентов с ДПТ в анамнезе и психотическими расстройствами были выявлены следующие изменения: снижение объема гиппокампа, дорсолатеральной префронтальной коры, миндалевидного тела, мозжечка, нижней фронтальной коры и передней поясной коры головного мозга [2]. По данным систематического обзора [6], у людей с ДПТ в анамнезе были выявлены функциональные нарушения в миндалевидном теле, гиппокампе/парагиппокампальной извилине, островке и дорсолатеральной части префронтальной коры. Функциональные нарушения также отмечались у пациентов с депрессивным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), шизофренией и сексуальным насилием в анамнезе [2, 6]. Нарушение функциональных взаимосвязей между таламусом и другими областями головного мозга являлось предиктором конверсии продромальных синдромов в развернутое психотическое расстройство у взрослых и подростков из групп риска [2].

Головной мозг и иммунная система к моменту рождения не сформированы полностью и продолжают созревать под влиянием факторов окружающей среды [7]. ДПТ, выступая в качестве мощного стрессового фактора, способны нарушить гомеостатический контроль иммунной системы и привести к стойкой дисрегуляции воспалительного ответа на периферическом и центральном уровнях. Системное воспаление связано с изменениями в нервной, эндокринной и иммунной системах, тесно взаимосвязанных между собой, и ассоциируется с развитием целого ряда хронических соматических расстройств, в первую очередь иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, онкозаболеваний; а также психических расстройств — депрессии, болезни Альцгеймера и некоторых других [5]. Во многих исследованиях было показано, что наличие ДПТ в анамнезе ассоциируется с повышенной концентрацией воспалительных маркеров. В качестве маркеров воспаления разными авторами использовались различные показатели, включая уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) 6, фибриногена, ядерного транскрипционного фактора κ B (NF- κ B, nuclear factor κ B), растворимых межклеточных молекул адгезии ICAM-1, E-селектина, растворимых рецепторов к активатору плазминогена урокиназного типа (suPAR, soluble urokinase plasminogen activator receptor), количество лейкоцитов в крови [5, 7–10].

ДПТ, как и другие варианты хронических стрессовых факторов, повышают риск развития системного воспаления путем: 1) активации моноцитов и макрофагов, влекущей за собой гиперпродукцию провоспалительных цитокинов; 2) снижения чувствительности клеток

иммунной системы к противовоспалительным эффектам кортизола и формирования устойчивости к ингибирующим механизмам воспаления; 3) влияния на эпигенетические механизмы, повышающие, в том числе, транскрипцию NF- κ B — внутриклеточной сигнальной молекулы, которая регулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [4, 5]. Ключевую роль в патогенезе системного воспаления играют снижение парасимпатического влияния, активация симпатической нервной системы и чрезмерная стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Реализация этого патологического пути осуществляется с участием следующих механизмов. В ответ на психологический стресс миндалевидное тело через голубое пятно активирует симпатическую нервную систему. В свою очередь, активация симпатической нервной системы в органах, где созревают лейкоциты, включая костный мозг, селезенку и тимус, через симпатические нервные волокна, синтезирующие норэпинефрин, влияет на тканевые моноциты и макрофаги, активируя программу экспрессии воспалительных генов, приводящую к гиперпродукции этими клетками провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Через нейронные цепи сигнал передается надпочечникам, что приводит к повышению системного выброса катехоламинов, которые через α - и β -адренорецепторы стимулируют экспрессию цитокинов в головном мозге и на периферии. Периферическое воспаление, в свою очередь, может приводить к возникновению воспаления в центральной нервной системе (ЦНС) с участием целого ряда механизмов. Во-первых, цитокины, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , могут проникать в мозг посредством активного транспорта, через перивентрикулярные области или через негерметичные участки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Во-вторых, периферические цитокины могут взаимодействовать с рецепторами на афферентных волокнах блуждающего нерва, снижая защитную функцию парасимпатической нервной системы. В-третьих, под воздействием стрессовых факторов увеличивается количество ICAM-1 на мембранах эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, тканевые макрофаги мигрируют в паренхиму головного мозга, где совместно с микроглией экспрессируют медиаторы воспаления, что приводит к повреждению и повышению проницаемости ГЭБ [5]. Под воздействием этих факторов происходит увеличение чувствительности микроглии и усиление воспалительного ответа на последующие стимулы. Это приводит к супрессии нейrogenеза, снижению трансмиссии моноаминов, потенцированию трансмиссии глутамата и развитию нейротоксического эффекта. Нейровоспаление приводит к нарушению когнитивных функций, изменению поведения и развитию психопатологии. Исследования на животных показывают, что раннее разлучение с матерью было ассоциировано с увеличением количества синаптических рецепторов к ИЛ-1 β , большим количеством микроглиальных отростков и их большей подвижностью, а также повышенной активацией микроглии [11]. В обзоре М.А. Chen и соавт. [5] приводятся данные, подтверждающие, что у людей, детство которых прошло в семьях с низким социально-экономическим статусом, а также сопровождалось физическим или психологическим насилием, во взрослом возрасте отмечено статистически значимое увеличение уровней СРБ, фибриногена, ФНО- α , ИЛ-6, NF- κ B, suPAR, ICAM-1 и E-селектина по сравнению с теми, у кого детство прошло без психотравм.

Кроме того, ДПТ приводили к повышению уровня ИЛ-6 и NF- κ B у детей, матери которых не проявляли к ним достаточно любви и заботы, по сравнению с детьми, также пережившими психотравмирующие события, но окруженными теплом матери. Недавние работы обращают внимание на тот факт, что количество психотравмирующих событий в детстве также имеет значение: дети, пережившие большее число таких эпизодов, имели более высокий уровень СРБ в плазме крови, чем дети, пережившие меньше психотравм, а дети, отлученные от матери, имели более высокий уровень ИЛ-6 [5].

Ключевой противовоспалительный механизм, опосредованный ГГНС, нарушается под воздействием стрессовых факторов: хронический стресс вызывает постоянное повышение базального уровня ГК, нарушается механизм отрицательной обратной связи и рецепторы теряют чувствительность к ГК. Потеря чувствительности рецепторов к ГК и уменьшение парасимпатического влияния на организм ведут к дисбалансу между активацией и торможением воспалительных реакций в пользу первой [4].

Кроме того, ДПТ, влияя на эпигенетические механизмы, приводят к перепрограммированию генов, чувствительных к стрессу, повышая восприимчивость мозга к стрессовым факторам на протяжении всей последующей жизни и способствуя развитию системного воспаления. Известно, что у подростков, детство которых прошло в социально неблагополучной среде, уровень м-РНК важнейших медиаторов воспалительного ответа, рецепторов врожденного иммунитета — Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4, Toll-like receptors) — был статистически значимо выше, чем у подростков, выросших в нормальных социально-экономических условиях. При исследовании различий в эпигенетической регуляции экспрессии ГК рецепторов гиппокампа людей, умерших в результате самоубийства, было показано, что снижение экспрессии гена *NR3C1* отмечалось у тех, кто имел историю жестокого обращения в детстве по сравнению с жертвами несчастного случая, не имевшими истории жестокого обращения [5]. Также было отмечено, что ДПТ влияют на метилирование ДНК и тем самым меняют экспрессию генов, повышая риск увеличения провоспалительной активности иммунной системы и возникновения впоследствии депрессивной патологии [12]. Существует статистически значимая взаимосвязь между ДПТ и укорочением длины теломер [5]. J.E. Wower и соавт. [13], применив транскрипционное профилирование изолированных моноцитов, обнаружили большее количество NF- κ B-связывающих мотивов в промоторах генов с повышенной, но не с пониженной регуляцией у женщин с раком молочной железы, подвергшихся жестокому обращению в детстве, по сравнению с женщинами с раком молочной железы, которые не подвергались жестокому обращению в детстве. Увеличение транскрипции NF- κ B приводит к повышению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, способствуя развитию системного воспаления [14].

Важное значение ДПТ для эпигенетических механизмов регуляции генома подтверждает тот факт, что паттерн экспрессии генов родителей, которые подвергались жестокому обращению в детстве или сами проявляли насилие к своим детям, может наследоваться, порождая так называемую «цепочку жестокого обращения из поколения в поколение» или «передачу жестокого обращения из поколения в поколение». Опыт жестокого обращения в детстве

значительно увеличивает риск жестокого обращения с собственными детьми, но четких нейробиологических объяснений того, почему происходит такая передача между поколениями, в настоящее время не хватает [6].

Детские психотравмы и психические расстройства

Эпидемиологические исследования показали, что ДПТ способствуют увеличению риска развития психических расстройств, включая депрессивное расстройство, ПТСР, обсессивно-компульсивное расстройство, пограничное расстройство личности, шизофрению и тревожные расстройства во взрослом возрасте. На данный момент накоплено достаточно данных, разъясняющих патогенетические механизмы этой взаимосвязи.

В работе R. Nusslock и соавт. [4] была изложена гипотеза нейроиммунной сенсibilизации кортико-миндалевидных регионов головного мозга в результате воздействия ДПТ на не сформированный до конца головной мозг ребёнка. ДПТ сенсibilизируют кортико-миндалевидный путь, а также способствуют ускорению формирования регуляторных влияний коры головного мозга на миндалевидное тело, в норме созревающее в подростковом периоде. Это ускоренное развитие обусловлено необходимостью компенсировать увеличенную активность миндалевидного тела и нижележащих активированных им систем — симпатической нервной системы и ГГНС, формирующих ответ на угрожающие стимулы. Гиперактивация ГГНС у лиц с ДПТ в анамнезе приводит к повышению чувствительности дофаминергических рецепторов мезолимбической зоны и увеличению высвобождения дофамина в полосатом теле, что обуславливает развитие продуктивной симптоматики у больных шизофренией [2]. Психотравмирующие события раннего детства могут постепенно нарушать нормальную реакцию ГГНС на стрессоры по мере взросления детей. Замедление и снижение секреции кортизола может быть следствием нарушения функционирования ГГНС из-за чрезмерной отрицательной обратной связи через гиппокамп или гипоталамическое паравентрикулярное ядро. По данным систематического обзора, люди, пережившие ДПТ, имеют притупленную реакцию ГГНС в ответ на психосоциальные стрессоры, как это наблюдается при ПТСР и депрессивном расстройстве [6]. Недавний метаанализ показал, что у пациентов с шизофренией снижена секреция кортизола в ответ на стрессовые факторы, однако стоит отметить следующую динамику: до развития симптомов подростки из группы высокого риска развития психоза имели повышенный уровень кортизола (это связывается с эмоциональным насилием со стороны близких и негативной самооценкой), а с появлением симптомов их реакция на стресс значительно притуплялась [2].

Существуют данные, указывающие на то, что слабо выраженное воспаление предшествует появлению психических расстройств: повышение уровня СРБ было выявлено у людей с ДПТ в анамнезе, пациенты с ПТСР имели повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β и СРБ, а пациенты с диагностированным депрессивным расстройством — ИЛ-6 и СРБ [6]. Также получены данные, доказывающие роль ИЛ-6 как посредника между ДПТ и развитием депрессивных симптомов в подростковом возрасте [10, 13]. В других исследованиях сообщалось о том, что у 30–50% пациентов, получающих терапию противовоспалительным

цитокином интерфероном α (ИФН- α), развивается депрессия [15, 16]. У пациентов с первым эпизодом психоза, имеющих в анамнезе сексуальное насилие, отмечается повышенный уровень СРБ, ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактанта 1 по сравнению с пациентами без сексуального насилия в анамнезе [11].

Психические расстройства в большинстве случаев являются мультифакториальными заболеваниями, на развитие которых влияют и генетическая предрасположенность, и факторы окружающей среды. Повышению чувствительности к стрессу под воздействием ДПТ может способствовать однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) генов семейства FOX-белков. ОНП участвует в ингибировании апоптоза, стимулируемого FOX-белками, поэтому воздействие ДПТ может приводить к программированной гибели клеток при хроническом стрессе [6]. ДПТ представляют собой набор мощных факторов риска большого депрессивного расстройства [17]. Среди пациентов с депрессивным расстройством было больше подвергнутых физическому насилию в детстве, чем сексуальному или эмоциональному. В то же время другие авторы считают, что эмоциональное насилие в наибольшей степени является предиктором развития депрессивного расстройства [13]. Также ДПТ являются одним из важнейших факторов окружающей среды, ассоциированных с развитием шизофрении [2]. По данным метаанализа, пациенты с психическими расстройствами в три раза чаще переживали ДПТ по сравнению со здоровыми людьми [18]. Также доказано увеличение риска развития шизофрении пропорционально количеству ДПТ: один эпизод эмоционального или физического насилия не имеет статистически значимой взаимосвязи с развитием шизофрении, в то время как два и более эпизода физического/эмоционального насилия статистически значимо повышают риск развития шизофрении. Однако достаточно одного эпизода сексуального насилия для повышения риска развития шизофрении [2]. Другие исследования также подтверждают эти данные: сексуальное насилие — наиболее частая форма ДПТ, ассоциирующаяся с последующей конверсией в психоз [11]. Психотравмирующие события детского возраста специфически усиливают позитивные симптомы: по сравнению с больными шизофренией, не имевшими в анамнезе ДПТ, у пациентов с ДПТ статистически значимо чаще развивается продуктивная симптоматика, особенно галлюцинации [11]. Также стоит отметить, что наличие ДПТ в анамнезе у пациентов с психическими расстройствами влияет на течение психического расстройства: такие пациенты чаще госпитализируются в связи с симптомами психического расстройства; заболевание у них протекает тяжелее; симптомы манифестируют раньше; у них также ниже эффективность терапии и приверженность лечению, выше риск суицида и чаще встречаются ситуации употребления психоактивных веществ [2]. Если бы ДПТ полностью исчезли, количество людей с психозом снизилось бы на 33% [19].

Детские психотравмы и иммуновоспалительные ревматические заболевания

Как было изложено выше, ДПТ предрасполагают к развитию системного воспалительного процесса. Конечно, речь идет не об остром воспалительном ответе, а о хроническом вялотекущем воспалении. Однако хроническое

воспаление не менее опасно: оно истощает адаптационные ресурсы организма и способствует нарушению толерантности иммунной системы, что, в свою очередь, может приводить к развитию аутоиммунного процесса. Считается, что воздействие психотравмирующих событий на детский организм нарушает функционирование ГГНС и симпатoadреналовой системы. В результате возникает дисрегуляция иммунного ответа, которая ведет к увеличению скорости старения иммунных клеток и меняет экспрессию генов в иммунных клетках, способствуя развитию аутоиммунной агрессии [14, 20]. В разделе, раскрывающем влияние ДПТ на развитие системного воспаления, говорилось о таком эпигенетическом механизме, как метилирование ДНК. Под воздействием ДПТ снижается метилирование промотора ИЛ-6 (снижение метилирования промотора приводит к увеличению экспрессии гена) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [20]. Также стоит отметить, что ДПТ, как и некоторые ИВРЗ, ассоциировались с укорочением теломер лейкоцитов. Изменение их длины связывают с кумулятивной воспалительной нагрузкой: у пациентов с РА длина теломер лейкоцитов уменьшается быстрее, чем в популяции, что может послужить потенциальным предиктором риска развития РА [14].

Сексуальное насилие в детстве и развитие ПТСР приводят к дисрегуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета [20]. По данным S.R. Dube и соавт. [21], у людей, переживших две и более ДПТ, риск госпитализации по поводу аутоиммунной патологии, вызванной нарушениями в Th1-звене, увеличивался на 70%; на 80% увеличивался риск госпитализации по поводу заболеваний, вызванных нарушением Th2-звена; на 100% увеличивался риск развития ревматических заболеваний по сравнению с людьми, не имеющими ДПТ в анамнезе. Больше двух третей пациентов с ИВРЗ имели в анамнезе как минимум одно психотравмирующее событие в детском возрасте, что существенно больше, чем в группе здоровых людей [22]. Также было показано, что количество ДПТ играет значительную роль: наличие двух и более психотравмирующих факторов в раннем детстве увеличивало риск развития ИВРЗ в более старшем возрасте в два раза по сравнению с контрольной группой без ДПТ [23]. Считается, что ДПТ играют не последнюю роль в дебюте РА [5, 20]. Больные РА чаще имеют в анамнезе ДПТ, чем пациенты с другими ИВРЗ [24].

Сами по себе ИВРЗ являются психотравмирующим фактором, поскольку они сопровождаются болевым синдромом, зачастую ограничением движений и значительным снижением качества жизни. Следует также отметить влияние ДПТ на восприятие болевых ощущений: американская группа больных РА с ДПТ в анамнезе имела большее ограничение жизнедеятельности из-за боли по индексу PDI (Pain Disability Index) и более высокую активность РА по индексу RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index), чем пациенты, не сообщавшие о психотравмирующих событиях в детском возрасте. ДПТ в анамнезе у пациентов с РА ассоциировались также с развитием хронической боли [20]. ДПТ повышают риск развития такого явления, как катастрофизация боли у пациентов с ИВРЗ. Катастрофизация боли — это когнитивное искажение, включающее в себя руминацию (невозможность перестать думать о боли), преувеличение (мысли о том, что боль обязательно означает серьезные проблемы со здоровьем) и беспомощность (нет ничего, что бы могло уменьшить болевые ощущения). С развитием данной

патологии ассоциировались такие психотравмирующие факторы, как эмоциональное и сексуальное насилие, физическое или эмоциональное пренебрежение. Воздействие даже одного психотравмирующего фактора ассоциировалось с трехкратным увеличением риска катастрофизации боли [24].

Работы российских ученых подтверждают взаимосвязь ДПТ и ИВРЗ. По данным Е.Н. Дрождиной и соавт. [23], 81% обследованных пациентов с ювенильным артритом (ЮА) пережили психотравмирующие события в детстве. У 14% из них ДПТ совпадали по времени с дебютом ЮА; у 34% они наблюдались за год-два до дебюта ЮА; у 29% установлено наличие материнской депривации — за 8–14 лет до начала заболевания; у 23% выявлены психотравмы на фоне текущего ЮА [23]. В.И. Макарова и соавт. [25] отмечают, что состояния эмоционального напряжения предшествовали развитию или сопутствовали ЮА у 53% от всех обследованных больных и встречались лишь у 15% здоровых детей. Чаще такими психотравмирующими событиями являлись семейные факторы: конфликты между членами семьи, развод родителей (в неполных семьях проживали 32,3% детей с ЮА и 22,5% детей контрольной группы), длительные разлуки с родителями, смерть родственников. М.Л. Неноч и соавт. [26] было отмечено, что усыновление в группе детей, страдающих ЮА, встречалось в 3 раза чаще, чем среди здоровых детей. Ранние ДПТ присутствовали у 77,6% пациентов с РА и у 48,8% больных системной красной волчанкой (СКВ) по сравнению с 20%-й встречаемостью в популяции [27].

Причины развития ИВРЗ пока точно не установлены, однако доказана их мультифакториальная природа: значение имеют генетическая предрасположенность и воздействие триггерного фактора, зачастую — вирусной инфекции. Некоторые авторы считают, что психотравмирующие события играют ключевую роль в развитии и обострении ИВРЗ, а также могут потенцировать действие триггерных факторов [14, 20]. М.А. Chen и соавт. [5] выявили ассоциацию ранних ДПТ с более частыми респираторными инфекциями у детей, возбудителями которых в большинстве случаев являются вирусы. У детей, переживших психотравмирующие события в раннем детстве, снижается клеточный иммунный ответ и, как следствие, активируются латентные герпесвирусные инфекции — вирус Эпштейна — Барр, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, — что проявляется в повышении уровня циркулирующих антител к данным вирусам [5].

Кроме того, ДПТ повышают риск развития психических расстройств, в частности депрессии, что в свою очередь ведет к увеличению риска возникновения аутоиммунной патологии, в том числе ИВРЗ. Так, у 58,4% больных РА и 40% больных СКВ имела депрессия за несколько лет до дебюта ИВРЗ [27]. ДПТ в анамнезе способствуют увеличению риска катастрофизации боли у пациентов с ИВРЗ [24], что существенно снижает качество их жизни, а также может негативно влиять на приверженность лечению. Также известно, что отсутствие эффекта проводимой терапии у пациентов с депрессивным расстройством чаще отмечается у тех больных, которые пережили ДПТ. При этом имеются данные, подтверждающие положительный эффект противовоспалительной терапии у пациентов с депрессивным расстройством, резистентным к лечению, и ДПТ в анамнезе [13].

Заключение

ДПТ, несомненно, влияют на функционирование всего организма на протяжении всей жизни человека, способствуя увеличению риска психических и системных заболеваний, а также ранней смерти. Чтобы предотвратить разрушительные последствия психотравмирующих событий необходимы их раннее выявление и коррекция. Благоприятный микроклимат в семье, забота и любовь близких людей, а также адекватная терапия психических расстройств, развивающихся в результате психических травм, способны компенсировать нанесенный психике ребенка ущерб [2, 6, 13].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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 / REFERENCES

1. Якиманская ИС. Социальные представления о детских травмах у специалистов помогающих профессий образования и здравоохранения. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена*. 2015;177:43–54. [Yakimanskaya IS. Social representations of childhood injuries in professionals education and health. *Scientific journal of Herzen University*. 2015;177:43–54 (In Russ.)].
2. Inyang B, Gondal FJ, Abah GA, Minnal Dhandapani M, Manne M, Khanna M, et al. The role of childhood trauma in psychosis and schizophrenia: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(1):e21466. doi: 10.7759/cureus.21466
3. Ковалевская ОБ. Проблема депривации в свете концепции ядерных аффектов. *Вопросы психологии*. 2014;1:49–57. [Kovalevskaya OB. The deprivation problem in the light of the conception of nuclear factors. *Voprosy psichologii*. 2014;1:49–57 (In Russ.)].
4. Nusslock R, Miller GE. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):23–32. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.017
5. Chen MA, LeRoy AS, Majd M, Chen JY, Brown RL, Christian LM, et al. Immune and epigenetic pathways linking childhood adversity and health across the lifespan. *Front Psychol*. 2021;12:788351. doi: 10.3389/fpsyg.2021.788351
6. Hakamata Y, Suzuki Y, Kobashikawa H, Hori H. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2022;65:100994. doi: 10.1016/j.yfrne.2022.100994
7. Danese A, J Lewis S. Psychoneuroimmunology of early-life stress: The hidden wounds of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):99–114. doi: 10.1038/npp.2016.198
8. Friedman EM, Karlamangla AS, Gruenewald TL, Koretz B, Seeman TE. Early life adversity and adult biological risk profiles. *Psychosom Med*. 2015;77(2):176–185. doi: 10.1097/PSY.0000000000000147
9. Slopen N, Kubzansky LD, McLaughlin KA, Koenen KC. Childhood adversity and inflammatory processes in youth: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(2):188–200. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.013
10. Flouri E, Francesconi M, Midouhas E, Lewis G. Prenatal and childhood adverse life events, inflammation and depressive symptoms across adolescence. *J Affect Disord*. 2020;260:577–582. doi: 10.1016/j.jad.2019.09.024
11. Nettis MA, Pariante CM, Mondelli V. Early-life adversity, systemic inflammation and comorbid physical and psychiatric illnesses of adult life. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:207–225. doi: 10.1007/7854_2019_89
12. Gill H, El-Halabi S, Majeed A, Gill B, Lui LMW, Mansur RB, et al. The association between adverse childhood experiences and inflammation in patients with major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020;272:1–7. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.145
13. Bower JE, Kuhlman KR, Ganz PA, Irwin MR, Crespi CM, Cole SW. Childhood maltreatment and monocyte gene expression among women with breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2020;88:396–402. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.001
14. Luiz APL, Antico HA, Skare TL, Boldt ABW, Nishihara R. Adverse childhood experience and rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2863–2867. doi: 10.1007/s10067-018-4200-5
15. Musselman DL, Lawson DH, Gurnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344(13):961–966. doi: 10.1056/NEJM200103293441303
16. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2143–2151. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2143
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; 5th ed. 2013.
18. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD, Day F, Chaddock CA, Allen P, et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res*. 2016;176(2–3):171–176. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.005
19. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lievever R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661–671. doi: 10.1093/schbul/sbs050
20. Merdler-Rabinowicz R, Hassidim A, Hellou R, Merdler I, Hauser W, Ablin JN. Self-reported childhood maltreatment, lifelong traumatic events and mental disorders in American and Israeli rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):575–580
21. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*. 2009;71(2):243–250. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888
22. Wan A, Bernstein CN, Graff LA, Patten SB, Sareen J, Fisk JD, et al.; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Immune-mediated Inflammatory Disease. Childhood maltreatment and psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory disorders. *Psychosom Med*. 2022;84(1):10–19. doi: 10.1097/PSY.0000000000001025
23. Дрожжина ЕН, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ, Шелепина ТА, Лисицына ТА, Кузьмина НН, и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(1):44–50. [Drozhzhina EN, Kovalevskaya OB, Seravina OF, Shelepina TA, Lisitsina TA, Kouzmina NN, et al. The role of traumatic factors in maladjustment of children and adolescents with juvenile arthritis. *Sotsialnaja i klinicheskaja psikhiatrija*. 2012;22(1):44–50 (In Russ.)].
24. MacDonald TM, Fisk JD, Bernstein CN, El-Gabalawy R, Hitchon CA, Kornelsen J, et al. The association between childhood maltreatment and pain catastrophizing in individuals

- with immune-mediated inflammatory diseases. *J Psychosom Res.* 2021;145:110479. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110479
25. Макарова ВИ, Бабилова ИВ, Джос ЮС. Особенности психо-эмоционального статуса больных ревматоидным артритом и детей с ювенильным хроническим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2002;40(3):46-50. [Makarova VI, Babikova IV, Djos YuS. Peculiarities of psychoemotional statute in patients and in children with juvenile chronic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2002;40(3):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-1218
 26. Henoch MJ, Batson JW, Baum J. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1978;21(2):229-233. doi: 10.1002/art.1780210209
 27. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51(2):98-103. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):98-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-634

Алексеева С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1923-415X>