**Болезнь Бехчета**

Э.И. Долгатова

Болезнь Бехчета (morbus Behcet; syn.: синдром Adamantiades-Behcet, синдром Gilbert-Behcet, aphthosis Touraine) представляет собой рецидивирующее эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек полости рта, , половых органов, кожи с вовлечением в процесс глаз, суставов и внутренних органов.

Болезнь названа по имени турецкого дерматолога H.Behcet, впервые в 1937 г. описавшего триаду симптомов: изъязвления слизистой оболочки рта, язвы на половых органах и увеит с гипопионом.

**Эпидимиология**

В большинстве случаев заболевание встречается в южных регионах Европы (Средиземноморье, Кавказ, Закавказье) и в Японии, спорадически появляется и на севере: в Великобритании, Скандинавии и др. Зональность распространения болезни может указывать на значение генетических, климатических или еще не выясненных инфекционно-аллергических факторов в развитии процесса.

**Этиология**

Этиология заболевания неизвестна. Сам Бехчет считал, что болезнь имеет вирусное происхождение, так как обнаружил внутриклеточные включения в мазках язвенного отделяемого. В последующем вирус был выделен из крови больных, отмечена терапевтическая эффективность противовирусных средств, однако прямых доказательств вирусной этиологии заболевания нет. Не исключено, что герпес-вирусная инфекция предшествует и отяжеляет течение заболевания.

Другие авторы придают значение бактериальной инфекции, особенно туберкулезу.

В последние годы обсуждается аутоиммунный механизм развития болезни: у больных обнаруживаются антитела к тканям слизистой полости рта и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК); РТМЛ и РБТЛ с бактериальными антигенами чаще всего отрицательна, что может указывать на снижение специфического клеточного иммунитета, у половины больных одновременно отрицательна РТМЛ с фитогемагглютинином (ФГА), что говорит об угнетении и неспецифической реактивности.

Наконец, есть данные о генетической предрасположенности к заболеванию: установлено, что при поражении суставов чаще обнаруживается антиген HLA B27, слизистых оболочек и кожи - HLA B12.

В свете этих современных данных представляется наиболее вероятным, что бактериальные, вирусные или какие-то другие факторы дают толчок к развитию болезни, а дальше вступает в силу аутоиммунный механизм при наличии генетической предрасположенности.

**Патогенез.**

В последние годы болезнь Бехчета относят к первичным аутоиммунным васкулитам, что определяет системный характер заболевания. В основе патогенеза этого страдания лежит третий тип реакции “антиген-антитело”, при котором нефиксированные антитела и антигены встречаются в кровяном русле и, связываясь между собой, образуют иммунные комплексы. Последние оседают на стенках сосудов, вызывая повреждение их эндотелия или организуя конгломераты из форменных элементов крови - развиваются тромбы, грозящие ишемией ткани.

**Патоморфология.**

Гистологические исследования показали, что при болезни Бехчета имеется хроническое мононуклеарное воспаление грануломатозного типа, сосредоточенное главным образом около сосудов увеа и сетчатки и приводящее к некротическим изменениям.

**Клиника.**

Клинические проявления заболевания многообразны и носят системный характер.

Японский исследовательский комитет по болезни Бехчета предложил выделять главные (“major”) и второстепенные, малые (“minor”) критерии в симптоматике этого заболевания (1989). При этом к критериям “major” относятся рецидивирующий афтозный стоматит, кожная и подкожная узловатая эритема, увеит с гипопионом, генитальные язвы. Критерии “minor” включают артрит, эпидидимит, васкулярные симптомы со стороны мелких артерий и вен, гастроинтестинальные симптомы, менингоэнцефалит, легочную дисфункцию, болезни почек.

**Кожа и слизистые оболочки.**

На слизистых оболочках полости рта, губ, твердого неба, глотки, боковых поверхностей и уздечки языка появляются мелкие пузырьки с мутным содержимым, превращающиеся затем в язвочки от 2 до 12 мм в диаметре, которые имеют желтовато-белое некротическое основание и красные края и поэтому четко выделяются на фоне здоровых участков слизистой. Единичные афты редки.

Подобные афты могут быть на коже и слизистых половых органов, где они отличаются более крупными размерами. Афты могут оставлять после себя мелкие рубцовые изменения, которые при отсутствии в период обследования язвенных поражений служат дополнительным диагностическим признаком.

Возможны высыпания на коже, напоминающие узловатую или многоформную эритему, фолликулиты, распространенный кожный фурункулез, подногтевые абсцессы, импетиго, папулы, пустулы. На месте любой кожной инъекции у большинства больных появляется узелок с небольшим гнойным содержимым (положительная уколочная проба). В последующем пустулезный узелок самостоятельно рассасывается, оставляя после себя небольшой кожный рубчик. Положительной уколочной пробе придают диагностическое значение ввиду простоты ее выполнения и наглядности, хотя она и неспецифична.

**Суставы.**

У 50-60% больных развивается преимущественно моно- и олигоартрит крупных суставов (коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых) без деструкции суставов. Часто встречаются артралгии.

**Нервная система.**

Поражение нервной системы появляется в различные промежутки времени и характеризуется менингоэнцефалитом (головные боли, лихорадка, менингеальные явления, атаксия, парезы, нарушения зрения). Считается, что присоединение неврологической симптоматики придает болезни Бехчета фатальное течение.

**Сосуды.**

Поражения сосудов в виде васкулита легких, почек, миокарда и др. , проявляются кровоизлияниями в кожу и слизистые, гематурией, кровотечениями из пищеварительного тракта, кровохарканием. Тромбозы и тромбофлебиты магистральных сосудов (полых вен, сосудов головного мозга, вен нижних конечностей) встречаются у 12% больных. Могут образовываться аневризмы брюшных и легочных артерий или аорты, разрывы которых приводят к летальному исходу.

**Другие проявления.**

При болезни Бехчета часто наблюдаются хронический рецидивирующий тонзиллит, рецидивирующий эпидидимит, безболезненное припухание слюнных и слезных желез, лихорадка, потеря массы тела.

Глаза.

Поражение глаз при болезни Бехчета чаще начинается с острого переднего увеита с гипопионом. Однако в некоторых случаях оно может начинаться с ирита средней тяжести либо с поражения заднего сегмента глаза.

Гипопион-увеит является основным симптомом заболевания. Он сопровождается светобоязнью, слезотечением, перикорнеальной инъекцией, запотелостью и мелкими преципитатами на эндотелии роговицы. В передней камере обнаруживается светло-серая мелкоклеточная взвесь, которая может быть диффузной; те же клетки могут выявляться и в стекловидном теле. На дне передней камеры определяется уровень светло-желтого гипопиона, имеющий тенденцию к рассасыванию через 2-3 дня после появления. Одновременно возникает отек и клеточная инфильтрация стромы радужки, выпот серозно-фибринозного экссудата в области зрачка, образование задних синехий, часто плоскостных, ведущих к секлюзии зрачка. В стекловидном теле образуется выпот мелкоклеточной взвеси, преимущественно в передних слоях. В последующем, при прогрессировании процесса, экссудат может проникать во всю массу стекловидного тела, образуя его интенсивное помутнение и затрудняя офтальмоскопию глазного дна.

Глазное дно вовлекается в патологический процесс чаще, чем это диагностируется, так как в некоторых случаях картина острого переднего увеита может препятствовать исследованию глазного дна. Изменения глазного дна при болезни Бехчета проходят три стадии. Первая стадия обнаруживается в начале заболевания почти во всех случаях: при небольших обострениях гипопион-увеита диск зрительного нерва имеет нечеткие контуры, несколько гиперемирован, сосудистая сеть сетчатки расширена, могут появляться отечные ретинальные фокусы в сочетании с кистовидным отеком макулы. Вторая стадия изменений глазного дна сопровождается яркой офтальмоскопической картиной. Независимо от гипопиона в глубоких слоях сетчатки возникает очаг острой экссудации, ретинальные сосуды над ним имеют признаки повреждения стенок (муфты, кровоизлияния). В более выраженных случаях ретинальные сосуды в области очага могут окклюзироваться. Обычно экссудат спонтанно рассасывается в течение 7-10 дней, оставляя после себя участки атрофии сетчатки и облитерации сосудов. Указанные ретинальные инфильтраты, наря!ду с афтозным стоматитом, считаются патогномоничным признаком болезни Бехчета (E.M.Graham et al., 1989). В третьей стадии процесса возникают острые циркуляторные нарушения в сосудах сетчатки и зрительного нерва: тромбоз центральной вены сетчатки, обструкция центральной артерии сетчатки, ишемическая нейропатия. Менее частым видом патологии является одновременная обструкция центральных ретинальных артерии и вены: на фоне классического молочного отека сетчатки определяются стазированные ретинальные вены, напоминающие связку сосисок темного цвета. Иногда возникает ишемический некроз сетчатки, ее разрывы и отслойка. Возможна ретинальная пролиферация с развитием эпиретинальной мембраны. Примерно в 15% случаев отмечен оптический неврит, заканчивающийся частичной атрофией зрительного нерва. Описана также картина нейроретинита с последующим образованием тракционной отслойки сетчатки, вторичной глаукомой и атрофией зрительного нерва (Шпак Н.И., 1977).

Данные флюоресцентной ангиографии показывают, что при болезни Бехчета имеется генерализованное поражение сосудистой системы глаза. В первую очередь страдает сеть капилляров и венул, через стенку которых происходит выраженная экссудация. Отмечаются расширение и гиперпроницаемость ретинальных и радиальных перипапиллярных капилляров.

Различают 5 стадий поражений глаз при болезни Бехчета (T.Furusawa, 1959):

1) продромальная - системные проявления заболевания без включения в процесс глаза;

2) начальная - симптомы иридоциклита с минимальным поражением глазного дна;

3) средняя - хориоидальные и ретинальные проявления заболевания наряду с воспалительными изменениями переднего сегмента ;

4) поздняя - прогрессирующая хориоретинальная дегенерация с резко сниженной остротой зрения в результате поражения макулы;

5) терминальная - рубцовые изменения сетчатки, слепота в связи с атрофией зрительного нерва, отслойкой сетчатки и вторичной глаукомой.

Течение.

Заболевание, как правило, возникает между 15 и 40 годами жизни (мужчины поражаются чаще, чем женщины) и имеет хроническое течение. В клинической картине отмечаются повторяющиеся кризы, ремиссия между которыми может длиться до нескольких лет. Однако в среднем бывает 4-5 обострений в год. Процесс заканчивается, как правило, резким снижением или полной потерей зрения в среднем через 2-5 лет от начала заболевания. Чем в более молодом возрасте возникает увеит, тем более серьезен прогноз для зрения.

Часто общие симптомы (кожные высыпания, артриты или артралгии, афтозный стоматит и др.) появляются раньше глазных. В таких случаях больные длительное время не обращаются к врачу или проходят лечение под другими диагнозами. Наблюдается и другое течение процесса: нередко увеальная симптоматика развивается в первую очередь. Как правило,заболевают оба глаза. При этом второй глаз вовлекается в процесс в течение 1 года в 78% и в течение 3 лет - в 90% случаев.

Лабораторные данные.

Общий анализ крови: увеличение СОЭ.

Биохимический анализ крови: повышение уровня альфа-2- и гамма-глобулинов, серомукоида, фибрина, сиаловых кислот, появление СРП.

Исследование синовиальной жидкости: преобладание нейтрофилов, что свидетельствует о воспалительных изменениях.

Рентгенография суставов: деструктивных изменений нет.

Диагностические критерии.

Американская Ассоциация Офтальмологов выделяет следующие диагностические критерии болезни Бехчета: 1. Рецидивирующий афтозный стоматит. 2. Рецидивирующие афты наружных половых органов. 3. Увеит. 4. Синовит. 5. Кожный васкулит. 6. Менингоэнцефалит.

Диагноз считается достоверным при наличии любых двух симптомов плюс обязательное афтозное поражение слизистых оболочек.

Дифференциальный диагноз.

Дифференциальный диагноз проводится с синдромом Рейтера (уретроокулосиновиальный синдром), при котором, в отличие от болезни Бехчета, начало заболевания связано с диареей; имеется поражение мочеполовых органов (уретрит, цистит, простатит); вовлечение слизистой оболочки полости рта проявляется поверхностными эрозиями (а не афтами); поражение суставов является ведущим признаком, всегда множественное с последовательным “лестничным” вовлечением суставов снизу вверх, боли в суставах усиливаются ночью и утром, кожа над ними гиперемирована, появляется выпот, полиартрит упорный, рецидивирующий, приводящий к ограничению функции и атрофии прилежащих мышц; рентгенологическое исследование суставов выявляет околосуставной остеопороз, асимметричное сужение суставных щелей, при длительном течении - эрозивно-деструктивные изменения; лейкоцитурия; обнаружение хламидийной инфекции при цитологическом исследовании соскобов слизистой оболочки уретры, цервикального канала, конъюнктивы.

Лечение.

Институтом ревматологии АМН разработана следующая схема лечения болезни Бехчета:

1) бонафтон или ацикловир по 1 таблетке 3 раза в день через 1 час после еды - 20 дней;

2) рифампицин по 2 капсулы 2 раза в день или таривид по 1 таблетке 2 раза в день- 20 дней;

3) аевит по 1 мл 1 раз в день внутримышечно - 20 дней;

4) супрадин или олиговит по 1 драже 1 раз в день во время еды - 3-4 месяца;

5) делагил по 1 таблетке 1 раз в день после ужина - 3-4 месяца, а при необходимости - 10 месяцев, перерыв 2 месяца и вновь прием;

6) колхицин по 1 таблетке (0,5 мг) 2 раза в день после еды - много месяцев и, может быть, лет.

Механизм действия препаратов:

Противовирусные препараты и антибиотики широкого спектра действия назначаются, поскольку не исключается микробная или вирусная природа заболевания.

Витамины А и Е, входящие в состав АЕВИТ, являются антиоксидантами, ретинопротекторами, а также уменьшают побочные реакции при химиотерапии.

Делагил (син.: хингамин, резохин, хлорохин) - это противомалярийный препарат, который оказывает также тормозящее действие на синтез нуклеиновых кислот и иммунологические процессы, т.е., является иммуносупрессором. В последнее время он широко применяется при лечении коллагенозов (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит) как базисный препарат; обладает также антиаритмическим действием. Назначают внутрь после еды. Лечебный эффект наступает через 3-6 недель, иногда через 3-6 месяцев. При длительном приеме иногда возможно появление дерматита (красно-фиолетовые папулы на разгибательной поверхности конечностей и туловище); при этом надо уменьшить дозу или отменить препарат. Возможны нарушения аккомодации, снижение остроты зрения, мелькание в глазах, отложение пигмента в роговице; как правило, эти явления проходят самостоятельно. Большие дозы препарата могут вызвать поражение печени и миокарда, поседение волос, ретинопатию. Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, почек, нарушения функции печени, патология кроветворных органов.

Колхицин - алкалоид, выделенный из клубнелуковиц безвременника великолепного (Colchicum) из сем. лилейных. Препарат обладает антимитотической активностью, оказывает кариокластическое действие, угнетает лейко- и лимфопоэз. Одновременно с этим он препятствует образованию амилоидных фибрилл, блокирует амилоидоз, осуществляет урикозурическое и противовоспалительное действие. Предложен для лечения периодической болезни и подагры. Назначают препарат длительно (до 5 лет и более). Лечение проводится под тщательным клиническим и гематологическим контролем. Возможно развитие диареи, лейкопении и других осложнений, характерных для лечения цитостатиками. Противопоказания: почечная и печеночная недостаточность, гнойные заболевания, беременность.

Если через 1-2 месяца указанного выше лечения не будет хорошего эффекта, необходимо продолжить прием колхицина, делагила, олиговита или супрадина и добавить преднизолон по 1 мг на кг массы тела в день.

Если и это лечение через 1-2 месяца не даст хорошего эффекта, возможно добавление циклофосфана по 100 мг внутривенно ежедневно до достижения суммарной дозы 14 г или лейкерана по 0,2 мг в сутки несколько лет.

В последнее время получены данные об эффективности применения низких доз циклоспорина А в лечении болезни Бехчета (5 мг/кг /день, снижая до 2 мг/кг/день - при хорошей переносимости до 30-38 месяцев), однако выявлены недостатки этого препарата по сравнению с лейкераном.

Возможно одновременное назначение симптоматических средств, различной местной терапии (гепатромбиновая и индометациновая мазь, полоскания и т.д.).

Необходимо учитывать, что во время лечения цитостатиками (лейкеран, циклофосфан) необходимо систематически (не менее 2-3 раз в неделю) производить общий анализ крови; при развитии резкой лейкопении (2,5-3 · 10 /л) прекращают прием препарата, а в случае необходимости переливают кровь или вводят лейкоцитную и тромбоцитную массу, назначают стимуляторы кроветворения , витамины. В течение курса лечения рекомендуется производить переливания крови по 100-125 мл 1 раз в неделю.

В качестве местного лечения обострений увеита при болезни Бехчета Московским НИИ глазных болезней им.Гельмгольца рекомендована следующая схема: субконъюнктивально мезатон 0,1 мл + дексаметазон 0,2 мл ежедневно 10 дней, затем в каплях длительно; одновременно парабульбарно дексаметазон 0,5 мл + гепарин 750 ЕД ежедневно , затем метипред-депо или кеналог 0,5 мл парабульбарно 1 раз в 10 дней - 3 инъекции и 1 раз в месяц - 2 инъекции (всего 5 инъекций).

В последнее время в комплексном лечении болезни Бехчета рекомендуется применять экстракорпоральную терапию: гемособрцию, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови. При этом отмечается иммуномодулирующий эффект, который наиболее четко проявляется в сочетании с системным применением стероидов.

Важно отметить, что при лечении болезни Бехчета требуются индивидуальный подход, точный учет клинической картины и иммунологической реактивности больного, терпение и настойчивость.

**Список литературы**

1. Влияние экстракорпоральных методов лечения на показатели тканеспецифических антител у больных хроническими эндогенными увеитами. / В.Э.Танковский, и др. // Патология глазного дна и зрительного нерва. Республиканский сборник научных трудов. Под ред. Л.А.Кацнельсона. - М.: МНИИ ГБ им.Гельмгольца. - С.37-42.

2. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - М.:Медицина, 1984. - 320 с.

3. Рысаева А.Г. Вопросы клиники, диагностики и лечения увеитов при болезни Бехчета и синдроме Фогта-Койанаги-Харада. // Актуальные вопросы офтальмологии. М.: Медицина, 1978. С.25-32.

4. Терапевтическая офтальмология. / Под ред. М.Л.Краснова, Н.Б.Шульпиной. - М.: Медицина, 1985. - 360 с.