

СИНДРОМ БЕХЧЕТА

В 1937 г. Н. Behcet описал получивший впоследствии его имя симптомокомплекс, состоящий из сочетания язвенного стоматита, язвенного поражения половых органов и увеита. После привлечения к этому синдрому повышенного внимания врачей и целенаправленного изучения было установлено, что его клинические проявления многообразнее, чем названная выше триада. К этим проявлениям прежде всего относятся артрит, кожный васкулит типа узловатой эритемы, тромбофлебит, реже - другие кожные изменения, патология нервной системы, аневризмы крупных артерий, поражения кишечника.

Синдром Бехчета встречается практически повсеместно, но наиболее распространен в странах Средиземноморья, Ближнего Востока и Японии (болеют коренные этнические группы). В Японии его частота достигает 1:1000 населения, и он оказывается одной из главных причин слепоты. В то же время в США частота синдрома Бехчета в 500 раз меньше. Заболевание может начаться в любом возрасте, но «пик» его относится к третьей декаде жизни. Почти все авторы подчеркивают более частую заболеваемость мужчин; лишь в сообщениях из Северной Америки и Австралии указывалось на обратные соотношения.

ЭТИОЛОГИЯ.

Этиология заболевания неизвестна.

ПАТОГЕНЕЗ.

Основной патоморфологический признак - васкулит, поражающий преимущественно артерии и вены мелкого и среднего калибра. Стенки сосудов и периваскулярные ткани инфильтрированы преимущественно лимфоцитами; встречаются также моноциты, плазматические клетки и нейтрофилы. Наблюдаются набухание и пролиферация эндотелиальных клеток, просвет сосуда в ряде случаев сужен или полностью облитерирован. Иногда отмечаются фибриноидный некроз сосудистой стенки и ее разрывы.

У больных с артритом синовиальная оболочка соответствующих суставов обильно инфильтрирована нейтрофилами и в меньшей степени плазматическими клетками; артериолам свойственны периваскулярные лимфоидные инфильтраты.

Патогенез синдрома Бехчета, хотя его конкретные этапы и детали остаются неизвестными, связывают в основном с иммунными нарушениями, чему способствует и описанная выше гистологическая картина. Конкретные иммунологические отклонения от нормы у больных с синдромом Бехчета отмечались очень часто, но в большинстве случаев они оказывались неспецифическими и не всегда подтверждались при повторных исследованиях, проводимых другими авторами. Заслуживают внимания такие адекватные клиническим проявлениям результаты, как обнаружение циркулирующих антител к человеческим клеткам слизистой оболочки, лимфоцитотоксичности к клеткам слизистой оболочки рта, бласттрансформации лимфоцитов больного при контакте с клетками слизистой оболочки.

Циркулирующие иммунные комплексы определяют в крови весьма часто; у ряда больных установлено повышение уровня основных классов сывороточных иммуноглобулинов и редко - появление криопреципитинов. Общая активность комплемента крови, как правило, нормальна или даже несколько повышена. Отложения комплемента в очагах тканевых повреждений не отмечено. Однако К. Shimada и соавт. показали, что непосредственно перед рецидивами увеита активность комплемента снижается в результате активирования как классического, так и альтернативного пути. J. Sobel и соавт. выявили повышенную хемотаксическую активность нейтрофилов при синдроме Бехчета. Имеются противоречивые сообщения об обострениях язвенного стоматита у больных с синдромом Бехчета после употребления в пищу грецких орехов (т. е. по типу пищевой аллергической реакции). Таким образом, приведенные материалы позволяют предполагать серьезную роль иммунопатологии в развитии этого заболевания, но не дают основания для построения конкретной концепции патогенеза.

□ **Определенное значение может иметь наследственность. Описано несколько случаев синдрома Бехчета в одной семье. Среди населения США и Великобритании не установлено закономерных сочетаний с антигенами гистосовместимости. В то же время турецкие и японские исследователи обнаружили, что среди больных с синдромом Бехчета в 3-4 раза чаще, чем в контрольной группе, обнаруживается HLAB5. Это кажущееся расхождение связано, по-видимому, с тем, что у разных рас сцепленность генов иммунного ответа с генами, кодирующими антигены гистосовместимости, бывает выраженной неодинаково.**

□

КЛИНИКА.

Клиническая картина Синдром Бехчета является в нозологическом смысле сугубо клиническим понятием. Не только относительно специфических, но даже сколько-нибудь характерных гистоморфологических, иммунологических или биохимических признаков этого заболевания не существует. В то же время клиническая картина при достаточно полной выраженности делает диагноз болезни бесспорным. При этом следует иметь в виду, что конкретные симптомы синдрома Бехчета могут проявляться отнюдь не одновременно. Между возникновением первых признаков заболевания и присоединением новых клинических проявлений могут пройти месяцы и даже годы. К этому сроку первые признаки могут претерпеть полное обратное развитие. Поэтому в каждый конкретный период у больного с синдромом Бехчета может быть только один или несколько характерных признаков болезни, не говоря уже о возможности ремиссии без каких-либо патологических симптомов. Это обстоятельство придает особую важность 'анамнестическим данным для правильного распознавания заболевания.

Афтозный (язвенный) стоматит. Неглубокие болезненные язвы на слизистой оболочке полости рта бывают обычно первым симптомом болезни и встречаются практически у всех больных. Эти язвы (диаметр от 2 до 10 мм) располагаются в виде единичных элементов или скоплениями. Они локализуются на слизистой оболочке щек, деснах, языке, губах, иногда в глоточной области, реже - в гортани и на слизистой носа. В центральной части имеют желтоватое некротическое основание, окруженное красным кольцом, внешне и гистологически не отличаясь от язв при банальном афтозном стоматите. Язвы существуют от нескольких дней до нескольких недель (как правило, от 3 до 30 дней) и заживают без образования рубца. Язвы половых органов. Множественные или единичные рецидивирующие болезненные язвы половых органов внешне очень напоминают язвы ротовой полости. Они встречаются приблизительно у 80% больных с синдромом Бехчета и локализуются у женщин на половых губах, вульве и слизистой оболочке влагалища, а у мужчин на мошонке и редко на половом члене. Как у женщин, так и у мужчин может быть поражение кожи промежности. Язвы слизистой оболочки влагалища нередко безболезненны и в таких случаях их обнаруживают либо в связи с жалобами на выделения, либо при гинекологическом обследовании по другим поводам. У большинства больных рецидивирование язв половых органов наблюдается реже, чем оральных; течение и сроки заживления не отличаются.

Редко наблюдаются язвы слизистой оболочки мочевого пузыря или симптомы цистита без признаков изъязвления.

Поражение суставов. Артриты развиваются приблизительно у 50% больных с синдромом Бехчета в любой период болезни. Обычно они сочетаются с другими проявлениями болезни, весьма часто с узловой эритемой. Как правило, отмечается симметричный полиартрит, поражающий крупные суставы (чаще коленные, голеностопные, локтевые). Реже наблюдается моноартрит крупного сустава или вовлечение в процесс мелких суставов. Обычно суставы поражаются по типу острых часто рецидивирующих синовитов с полным обратным развитием. При анализе синовиальной жидкости обнаруживают от 5000 до 20 000 лейкоцитов в 1 мм³ с преобладанием нейтрофилов. Хроническое течение артрита - большая редкость (при этом в синовиальной жидкости может содержаться лишь немного мононуклеарных лейкоцитов), а даже минимальные признаки суставной деструкции - исключение (в том числе при частом рецидивировании артрита в течение многих лет). Артралгии без объективных признаков воспаления суставов встречаются очень часто, но не имеют диагностического значения. У единичных больных, являющихся носителями HLA-B27, описано развитие сакроилеита и спондилоартрита.

□ **Поражение глаз.** Наиболее серьезным и частым поражением глаз является увеит, встречающийся у $2/3$ больных. Как правило, он бывает двусторонним и очень редко возникает в самом начале заболевания. Между первыми проявлениями болезни (обычно язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов) и началом увеита в среднем проходит около 6 лет. Больной с синдромом Бехчета или с подозрением на это заболевание должен быть консультирован окулистом с исследованием передней камеры глаза посредством биомикроскопии и заднего сегмента биомикроскопически и непрямой офтальмоскопией [Colvard D. et al., 1977]. Фотографии глазного дна после внутривенного введения флюоросцеина часто позволяют обнаружить диффузное окрашивание диска и сетчатки, что указывает на значительно повышенную сосудистую проницаемость.

□ Преципитаты в роговице и клеточные инфильтраты в стекловидном теле определенно указывают на активность увеита.

- В настоящее время очевидно, что основной причиной слепоты при синдроме Бехчета является задний увеит с вовлечением в процесс стекловидного тела и сетчатки. Слепоту может вызвать также передний увеит с развитием гипопиона (т. е. накопления гноя в передней камере глаза). Однако в настоящее время гипопион у больных с синдромом Бехчета встречается редко, что связывают с местным или системным применением кортикостероидов.
- К другой глазной патологии при этом заболевании относятся конъюнктивит, изъязвление роговицы и наблюдаемые реже неврит глазного нерва, хориоретинит, васкулит сетчатки, тромбозы артерий или вен глазного дна. Поражения глаз в ряде случаев полностью обратимы, но у ряда больных развиваются стойкие тяжелые изменения, в частности, кроме частичной или полной утраты зрения могут возникнуть глаукома и катаракта

- **Изменения кожи свойственны приблизительно 70% больных с синдромом Бехчета и рассматриваются как многообразные проявления кожного васкулита. К ним относятся эритематозные папулы, пустулы, пузырьки и элементы типа узловатой эритемы. Последние могут ничем не отличаться от «обычной» узловатой эритемы, но в ряде случаев демонстрируют некоторые особенности. Так, узлы иногда располагаются скоплениями, локализуются на руках, а у единичных больных даже изъязвляются. У отдельных больных выражены элементы некроза и нагноения кожи, достигающие значительного распространения - так называемая гангренозная пиодермия.**
- **Практически патогномичным для синдрома Бехчета, хотя и встречающимся отнюдь не у всех больных, является образование маленькой пустулы или узелка (иногда с розовым венчиком) через сутки после любых инъекций в месте введения иглы. Эта особенность может быть использована и в диагностических целях - после введения изотонического раствора натрия хлорида или даже укола сухой иглой иногда возникает стерильная пустула.**

Поражение сосудов. Помимо рассмотренных выше проявлений кожного васкулита, нередко развивается тромбофлебит поверхностных или глубоких вен. Чаще он локализуется на ногах и иногда оказывается причиной эмболии легочных сосудов. Очень редко наблюдаются тромбозы верхней или нижней полой вены. Иногда флебит развивается непосредственно после венопункции.

Вовлечение артерий в патологический процесс наблюдается редко и проявляется тромбозами и образованием аневризм. Эти изменения обнаруживали в аорте, локтевой, бедренной и подколенной артериях, сосудах глазного дна. Описан также тромбоз ветвей легочной артерии. Тромбирование артерий ног может привести к гангрене стоп. Неврологическая патология. Вовлечение в процесс нервной системы встречается нередко - при тяжелых формах болезни почти у 1/4 больных.

Основная **неврологическая патология** при синдроме Бехчета - менингоэнцефалит, возникающий обычно не на ранних стадиях болезни и проявляющийся лихорадкой, резкой головной болью, ригидностью затылочных мышц. Спинномозговая жидкость при этом стерильна и характеризуется лимфоцитозом и нормальным содержанием гамма-глобулинов. Менингоэнцефалит, который может протекать с обострениями и ремиссиями, делает прогноз заболевания гораздо более оптимистичным.

Реже встречаются другие варианты **поражения нервной системы** - стволовые и спинномозговые расстройства, нарушения кортикоспинальной проводимости, обратимое повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, преходящая патология черепных нервов. Периферические нейропатии наблюдаются редко. У отдельных больных описаны гемипарезы, тетраплегии, «доброкачественное» повышение внутричерепного давления. Весьма редко отмечаются психозы.

Поражение пищеварительного тракта. Ряду больных с синдромом Бехчета свойственны понос, тошнота, симптомы проктита, перианальные язвы. Иногда поражения кишечника неотличимы от язвенного колита и болезни Крона. Некоторые авторы подчеркивают патогенетическую близость этих заболеваний и указывают, что при первичной болезни Крона могут встретиться все признаки синдрома Бехчета. У отдельных больных с сочетанием признаков синдрома Бехчета и болезни Крона резекция пораженного отдела толстой кишки приводила также к заметному уменьшению симптомов синдрома Бехчета. У единичных больных обнаруживали язвы двенадцатиперстной кишки. Желудочно-кишечные проявления особенно часты у японцев (50% всех больных).

- Другие проявления болезни. Среди более редких симптомов синдрома Бехчета следует указать на ~~возможность вовлечения в процесс легких с их диффузной инфильтрацией, кровохарканьем и плевритом~~ (почти исключительно у турецкого населения). Известны также поражения сердца (особенно при тяжелых генерализованных формах болезни): миокардит, перикардит, эндокардит с формированием умеренно выраженных клапанных пороков. У небольшой части больных эпидидимиты и аменорея. К раритетам относятся сообщения о панкреатите, криопротеинемии и нетяжелом нефрите. Имеются единичные описания гиперкоагуляционного синдрома, сопровождающегося сниженным фибринолизом.
- Нечастое осложнение синдрома Бехчета - системный вторичный амилоидоз, особенно среди жителей Ближнего Востока.

ТЕЧЕНИЕ.

- Течение синдрома Бехчета весьма вариабельно. В разные периоды болезни число клинических симптомов и их выраженность различны. Заболеванию свойственны рецидивы и периоды затихания активности. Практически при каждом обострении имеют место повышение температуры тела и афтозный стоматит, очень часто в сочетании с кожными изменениями. Ремиссии продолжаются от нескольких недель до нескольких лет, что во многом определяет общую тяжесть болезни и трудоспособность больного.
- У некоторых больных синдром Бехчета протекает легко и существенно не влияет на их жизнь. С другой стороны, в ряде случаев заболевание протекает весьма тяжело, с высокой лихорадкой, явной интоксикацией, полисистемностью поражений и отсутствием полных ремиссий. Причинами смерти бывают менингоэнцефалит и сосудистые поражения ЦНС (чаще всего), артериальные тромбозы различных локализаций, эмболии вследствие тромбофлебитов, прободение язв пищеварительного тракта. Развитие подобных признаков значительно ухудшает прогноз болезни.
- Не влияющий на продолжительность жизни тяжелый увеит может тем не менее указывать на тяжелый прогноз в связи с угрозой утраты зрения.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА БЕХЧЕТА:

Лабораторные показатели. В активную фазу болезни обычно отмечают увеличение СОЭ, нерезкий нейтрофильный лейкоцитоз, умеренную анемию, повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена и α_2 -глобулинов. Часто обнаруживается поликлональная гипергаммаглобулинемия и повышение уровня отдельных классов иммуноглобулинов.

При обострениях синдрома Бехчета отмечают нарастание уровня иммунных комплексов, 9-го компонента комплемента и хемотаксической активности нейтрофилов, образование розеткообразных скоплений тромбоцитов вокруг нейтрофилов, появление криоглобулинов и антител к клеткам слизистых оболочек, снижение фибринолиза. РФ, ядерные антитела и LE-клетки не определяются.

Для диагноза синдрома Бехчета считается достаточным сочетание язвенного (афтозного) стоматита, язвенного поражения половых органов и воспаления тканей глаза (прежде всего увеита). Очень большое значение имеют также такие признаки, как артрит, менингоэнцефалит и рассмотренные выше кожные изменения. J. O'Duffy предлагает считать диагноз достоверным при наличии трех из следующих 6 клинических признаков:

- рецидивирующий афтозный стоматит;
- афтозные язвы половых органов;
- увеит;
- синовит;
- кожный васкулит;
- менингоэнцефалит.

□ **Наличие афтозного стоматита** является обязательным симптомом. Если афтозные язвы полости рта или половых органов сочетаются только с одним из перечисленных клинических признаков, то с некоторым основанием может быть диагностирована «неполная» форма синдрома Бехчета. Важно иметь в виду, что все рассмотренные симптомы могут развиваться неодновременно. Необходимо помнить о таком фактически специфическом (хотя и совершенно необязательном) симптоме, как появление кожных пустул после любых инъекций. Несомненное значение имеют и отмеченные выше определенные национальные особенности. Заболевание встречается обычно среди коренных жителей Кавказа и Закавказья.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ

ДИАГНОСТИКА.

В единичных случаях возникает вопрос о дифференцировании **синдромов Бехчета и Рейтера**, которым свойственны такие общие черты, как поражение кожи и слизистых оболочек, острый несимметричный полиартрит, воспаление тканей глаза, иногда также неврологическая патология. Однако при синдроме Рейтера стоматит бывает очень редко, язвы половых органов и слизистой оболочки рта обычно безболезненны, глазная патология характеризуется, как правило, конъюнктивитом (а не увеитом), поражение нервной системы является скорее исключением и не отличается особой тяжестью. Кроме того, синдрому Рейтера совершенно несвойственны тромбофлебит и узловатая эритема. В то же время явная клиническая картина спондилита в гораздо меньшей степени присуща синдрому Бехчета. Отдельные больные с язвенным колитом могут иметь клиническую картину, практически неотличимую от синдрома Бехчета с симптомами колита (рецидивирующие афтозные язвы слизистой оболочки рта, артрит, узловатая эритема, ирит). Однако при язвенном колите не развиваются язвы половых органов и задний увеит, а афты полости рта обычно не бывают тяжелыми. Кроме того, при колоноскопии удается установить, что у больных с синдромом Бехчета и наличием язв в толстой кишке эти язвы (в отличие от язв при собственно язвенном колите) окружены внешне нормальной, а не воспаленной слизистой оболочкой.

□ В дифференциальной диагностике нужно также иметь в виду **синдром Стивенса-Джонсона**, который развивается чаще у мужчин до 20 лет, причем особенно часто в детском возрасте. Заболевание начинается, как правило, остро, с высокой температурой и быстрым последующим развитием тяжелого язвенного стоматита. Язвенные изменения могут возникнуть также на слизистой оболочке носа, конъюнктиве, половых органах и (что важно для диагноза) вокруг ануса. Через несколько дней ярко проявляется картина многоморфной эксудативной эритемы, на коже возникает буллезная или везикулярная сыпь. Из системных проявлений возможен пневмонит. В ряде случаев заболевание развивается после приема лекарств и может рассматриваться как аллергическая реакция на них.

- В отличие от **синдрома Бехчета при синдроме Стивенса-Джонсона** не бывает артрита (хотя артралгии и миалгии нередки), увеита, тромбофлебита, классической узловой эритемы, неврологических проявлений, колита, эпидидимита и таких сосудистых осложнений, как аневризмы, периферическая гангрена, кровоизлияния в ткани глаза.
- Естественно, что у больных с банальным рецидивирующим афтозным стоматитом, в том числе с повышенной температурой тела, синдром Бехчета (как и синдром Стивенса-Джонсона) исключается благодаря отсутствию других характерных клинических признаков. Кроме того, при банальном язвенном стоматите не обнаруживают таких характерных для синдрома Бехчета лабораторных признаков, как нарастание уровня С-реактивного белка, фибриногена и α_2 -глобулинов, высокая СОЭ, гипергаммаглобулинемия.

ЛЕЧЕНИЕ.

- На сегодняшний день при нетяжелых проявлениях синдрома Бехчета наиболее рациональным сочетанием длительного приема малых доз левамизола с НПВП типа индометацина и ортофена (при небольшом повышении температуры тела, артрите, миалгиях, узловой эритеме) и местным лечением поражений слизистых оболочек и кожи (в частности, с использованием перекиси водорода, метиленового синего и кортикостероидных мазей). При выраженных системных реакциях с высокой лихорадкой, серьезным поражением нервной системы и глаз вместо нестероидных препаратов используют кортикостероиды (при увеите - также местно).
- В случаях неэффективности левамизола в течение 3-5 мес его целесообразно заменить иммунодепрессантами или циклоспорином А в суточной дозе 3-5 мг/кг.
- Ряд лечебных методов имеет частное значение, но в конкретных условиях они оказываются весьма эффективными. Сюда относятся внутрисуставные введения гидрокортизона или кеналога при упорном артрите, а также назначение фенформина и эстрадиола, повышающих фибринолиз, при тромбофлебите.
- Некоторые способы терапии, считавшиеся в свое время эффективными, в наши дни не используются. Сюда относятся, в частности, привлекавшие ранее внимание переливания свежей крови и плазмы.



2273

Из коллекции Сергея Ю. Ва



Всё о зрении

www.zreni.ru

Рис. 15. Афтозный стоматит при болезни Вейча



Спасибо за внимание!