

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 локализируются 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 локализируются 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, узловатой 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!