

Р.Г. Голоева¹, З.С. Алекберова¹, Э.С. Мач¹, В.Э. Танковский², Л.А. Калашникова³¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,²ФГУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ³НИИ неврологии РАМН, Москва

СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

Контакты: Регина Георгиевна Голоева regina_goloeva@mail.ru**Цель.** Изучить частоту сосудистых расстройств и оценить их вклад в тяжесть и прогноз болезни Бехчета (ББ).**Материал и методы.** Включено 95 больных с достоверной ББ, наблюдаемых в НИИ ревматологии РАМН за период с января 2006 г. по октябрь 2009 г. Средний возраст больных составлял 29,7 года, соотношение М:Ж — 3,7:1. Дебют заболевания преимущественно в возрасте 21—30 лет у 36,8% пациентов.

Сосудистая патология оценивалась следующими методиками: дуплексное сканирование сосудов, МРТ головного мозга в режиме веносинусографии, КТ органов грудной клетки с контрастированием, ангиография органов грудной и брюшной полости.

Статистическая обработка данных проводилась по программе Statistica 6.0 («Statsoft», США), EpiInfo 5.0, рекомендованной ВОЗ. Использовались параметрические и непараметрические методы анализа.

Результаты. Сосудистая патология диагностирована у 26,3% больных. Поражалось в основном венозное русло (у 88%), доля больных с артериальной патологией составила 12%. Летальный исход, связанный с патологией сосудов, имел место у 2 мужчин 20 и 18 лет: вследствие разрыва аневризмы легочных артерий и тромбоза сагиттального синуса головного мозга.

При оценке взаимосвязи сосудистых нарушений с другими клиническими проявлениями ББ выявлена корреляция с узловой эритемой и эпидидимитом. Риск развития сосудистых осложнений при узловой эритеме был повышен в 5 раз (OR=5,03; 95% ДИ 1,54—17,41), у мужчин риск выше по сравнению с женщинами (OR=7,11; 95% ДИ 1,83—30,02 против OR=2,15; 95% ДИ 0,16—61,38). У мужчин риск сосудистых осложнений ассоциируется с эпидидимитом (OR=6,71; 95% ДИ 1,25—39,89). При сочетании узловой эритемы с эпидидимитом относительный риск сосудистых осложнений возрастал до 21,0; 95% ДИ 2,15—503,94.

Заключение. Сосудистые нарушения при ББ диагностировались у 1/4 больных, преимущественно у мужчин молодого возраста. Тяжелые тромбозы с развитием хронической венозной недостаточности, синдрома Бадда—Киари, аневризм легочных и подвздошных артерий, а также артериальные тромбозы наблюдались только у мужчин с ББ. Сосудистые осложнения ассоциировались с узловой эритемой и эпидидимитом, при этих сочетаниях риск сосудистых проявлений значительно возрастал. Летальные исходы, обусловленные сосудистой патологией, составили 2,2%.**Ключевые слова:** болезнь Бехчета, венозные и артериальные тромбозы, аневризмы артерий.

VASCULAR MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE

R.G. Goloeva¹, Z.S. Alekberova¹, E.S. Mach¹, V.E. Tankovsky², L.A. Kalashnikova³¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ²Helmholz Moscow Research Institute of Eye Diseases;³Neurology Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow**Contact:** Regina Georgiyeva Goloeva: regina_goloeva@mail.ru**Objective:** To study the incidence of vascular disorders and to estimate their contribution to the severity and prognosis of Behcet's disease (BD).**Subjects and methods.** Ninety-five patients with evident BD, followed up at Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, in the January 2006 to October 2009, were examined. Their mean age was 29,7 years; male:female ratio was 3,7. The onset of the disease was chiefly at the age of 21—30 years in 36,8% of the patients.

Vascular pathology was evaluated by the following techniques: vascular duplex scanning; brain magnetic resonance imaging in the mode of venosinusography, contrast-enhancement chest computed tomography, chest and abdominal angiography.

The data were statistically processed by the programs Statistica 6.0 (Statsoft, USA) and EpiInfo 5.0 recommended by the WHO.

Parametric and non-parametric statistical methods were used.

Results. Vascular diseases were diagnosed in 26,3% of the patients. The venous bed was mainly involved (88%), the proportion of patients with arterial pathology was 12%. Vascular death occurred in 2 men aged 20 and 18 years due to pulmonary artery rupture aneurysm and brain sagittal sinus thrombosis.

Assessment of an association of vascular disorders with other clinical manifestations of BD revealed their correlation with erythema nodosum and epididymitis. The risk for vascular events in erythema nodosum was 5 times greater (OR=5,03; 95% CI 1,54—17,41), the risk was higher in men than that in women (OR=7,11; 95% CI 1,83—30,02 versus OR=2,15; 95% CI 0,16—61,38). The male vascular risk is associated with epididymitis (OR=6,71; 95% CI 1,25—39,89). In erythema nodosum concurrent with epididymitis, the relative vascular risk was increased up to 21; 95% CI 2,15—503,94.

Conclusion. Vascular disorders in BD were diagnosed in one fourth of the patients, mainly in young male patients. Severe thromboses with the development of chronic venous insufficiency, Budd—Chiari syndrome, pulmonary and iliac artery aneurysms, and arterial thromboses were observed in male patients only. Vascular events were associated with erythema nodosum and epididymitis; in these concomitances, the vascular risk was substantially increased. Vascular death rates were 2,2%.**Key words:** Behcet's disease, venous and arterial thromboses, arterial aneurysms.

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неустановленной этиологии, характеризующийся рецидивами эрозивно-язвенного процесса в полости рта и на гениталиях, частым поражением глаз и рядом других проявлений, включающих патологию суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервной системы и сосудов [1].

Своим названием ББ обязана турецкому дерматологу, профессору Hulusi Behcet, который первым в 1937 г. объединил три симптома в единый комплекс, представленный гипопионом (воспалением радужной оболочки глаза), рецидивирующим афтозным стоматитом и язвами в области гениталий [2]. Дальнейшие исследования показали мультисистемный

Таблица 1

Общая характеристика больных с болезнью Бехчета

Показатель	Все больные с ББ		Мужчины		Женщины	
	n=95	%	n=70	%	n=25	%
Средний возраст больных, годы	29,7 [23; 35]		28,5 [23; 34]		30,9 [25; 35]	
16—21	13	13,68	9	12,85	4	16,0
21—30	41	43,15	34	48,57	7	28,0
31—40	29	30,52	19	27,14	10	40,0
41—51	12	12,63	8	11,42	4	16,0
Средняя длительность болезни на момент постановки диагноза, годы	7,13 [2; 10]		6,28 [2; 10]		9,5 [3; 15]	
Средняя длительность болезни на момент обследования, годы	9,6 [4; 15]		8,8 [3; 14]		11,7 [6; 15]	
≤5	35	36,8	29	41,4	6	24,0
≥6	60	63,2	41	58,6	19	76,0
Средний возраст дебюта болезни, годы	19,9 [14; 25]		20,3 [15; 26]		8,8 [13; 23]	
<16	29	30,52	21	30,0	8	32,0
16—21	21	22,10	13	18,57	8	32,0
21—30	35	36,84	30	42,85	5	20,0
31—40	10	10,53	6	8,57	4	20,0

Примечание. Здесь и далее: в квадратных скобках приведены 25-й и 75-й перцентили.

характер заболевания и частую ассоциацию основных признаков болезни с сосудистыми осложнениями, поражением центральной нервной системы (ЦНС), ЖКТ, суставов и др. [3–6].

Сложность диагностики ББ обусловлена тем, что специфические лабораторные тесты отсутствуют, а диагноз выставляется на основании клинической симптоматики болезни. Согласно диагностическим критериям, разработанным Международной группой по изучению ББ (International Study Group For Behcet's Disease — ISGBD), для диагноза необходимы следующие симптомы: рецидивирующий афтозный стоматит, сочетающийся с любыми двумя и более проявлениями: язвами на по-

ловых органах (свежими или зарубцевавшимися), поражением глаз (задний увеит, васкулит сетчатки), поражением кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит, акне-подобные высыпания), положительным тестом патергии: пустулой, возникающей через 24–48 ч на месте укола стерильной иглой. ISGBD не включила в диагностические критерии поверхностный тромбофлебит, глубокий тромбоз вен, артериальные нарушения, артралгии и артриты, эпидидимит, поражение легких и плевры, ЦНС, ЖКТ и семейный анамнез. Чувствительность последних для ББ оказалась недостаточно высокой, поэтому данные симптомы были отнесены к малым критериям ББ [7].

Вместе с тем поражение ЦНС, ЖКТ с перфорацией и вовлечение в процесс крупных артериальных или венозных сосудов рассматривается как прогностически неблагоприятная симптоматика у больных ББ [8]. В работе турецких авторов представлены результаты 20-летнего проспективного наблюдения за 387 пациентами с ББ, где зафиксировано 42 летальных исхода, при этом 39 из них были у мужчин, а основной причиной летальных исходов было поражение крупных сосудов — 17 (41%) случаев [9].

Проблема патологии сосудистой системы у больных с ББ, проживающих на территории России, не получила должного освещения, что и определило цель настоящей работы: изучить частоту сосудистых расстройств и оценить их вклад в тяжесть и прогноз ББ.

Материал и методы

В исследование включено 95 больных с достоверной ББ согласно критериям ISGBD, наблюдаемых в Научно-исследовательском институте ревматологии (НИИР) РАМН за период с января 2006 г. по октябрь 2009 г.

Таблица 2

Клинические проявления ББ (n=95) в сравнении с данными ISGBD [7]

Симптомы	Частота признака, %	
	собственные данные	данные ISGBD
Язвы во рту	98,9	97–99
Язвы гениталий	81,0	85
Увеит	58,9	50
Кожные проявления	84,2	85
Узловатая эритема	53,7	50
Положительный тест патергии	33,7	60 (Япония и страны Средиземноморья)
Артрит	52,6	50
Подкожные тромбофлебиты	13,7	25
Тромбоз глубоких вен	16,8	5
Артериальная окклюзия/аневризма	3,2	4
Поражение ЦНС	14,7	5
Поражение ЖКТ	22,1	10–30 (преобладание в Японии)
Эпидидимит	12,8	15

Для выявления и/или подтверждения различной сосудистой патологии были использованы следующие методики: дуплексное сканирование сосудов в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР РАМН (зав. лабораторией — проф. Э.С. Мач); тромбозы синусов головного мозга визуализировались посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в режиме веносинусографии в НИИ неврологии РАМН; аневризмы легочных артерий — компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастированием в ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. Другие артериальные нарушения были визуализированы с помощью ангиографии органов грудной и брюшной полости.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 («Statsoft», США), EpiInfo 5.0, рекомендованной ВОЗ. Использовались параметрические и непараметрические методы анализа, указаны медиана, 25-й и 75-й перцентили. Определение статистически значимых различий между сравниваемыми группами проводили с помощью показателя χ^2 и точного критерия Фишера, если одно из значений в четырехпольной таблице было <5. Для определения силы ассоциативной связи рассчитывали показатель ОШ (отношение шансов, или odds ratio — OR). Различия при $p < 0,05$ принимались как статистически значимые.

Результаты

Средний возраст больных составил 29,7 года, преобладали пациенты мужского пола, соотношение М:Ж — 3,7:1. У женщин ББ диагностировалась на 12-м году болезни, что несколько позже, чем у мужчин (табл. 1). Вероятно, более ранняя диагностика ББ у мужчин обусловлена большей тяжестью клинической симптоматики ББ. Дебют болезни — преимущественно в возрасте 21—30 лет, независимо от пола.

Основные проявления ББ у обследованных больных в сравнении с данными ISGBD [7] представлены в табл. 2, из которой следует, что частота большинства клинических проявлений в сравниваемых группах была схожей, однако тромбозы глубоких вен и поражение ЦНС чаще наблюдались среди российских больных.

Поскольку известен факт влияния гендерных различий при ББ, нами был проведен анализ клинической симптоматики ББ среди пациентов мужского и женского пола. Статистически значимые различия получены по следующим проявлениям: у мужчин в 2 раза чаще имелось поражение глаз (68,6% против 32,0%, $p=0,003$), в основном за счет ангиита сетчатки (62,8% против 28,0% у женщин, $p=0,005$), и поражение кожи (91,4% против 64,0%, $p<0,003$). Так, акнеподобная сыпь встречалась только у пациентов мужского пола (35,7%). У женщин преобладающим был суставной синдром (88,0% против 58,6% у мужчин, $p<0,01$). Гендерных различий в отношении частоты развития сосудистой патологии не выявлено.

Сосудистая патология в целом была диагностирована у 26,3% больных с ББ. Поражалось в основном венозное русло (88%), доля больных с артериальной патологией составила 12%. Среди всех обследованных летальный исход наступил у 2 больных с сосудистой патологией: пациент 20 лет

Таблица 3

Локализация сосудистых проявлений у 25 больных с ББ

Тромбозы	Абс. число (%)
Тромбофлебиты	
поверхностных вен	3 (12,0)
глубоких вен нижних конечностей	3 (12,0)
и поверхностных, и глубоких вен нижних конечностей	6 (24,0)
Другая локализация	6 (24,0)
(подключичные, яремные, подвздошные, полые, печеночные и другие вены)	
Вены синусов головного мозга	4 (16,0)
Сочетание тромбозов артерий и вен с аневризмами артерий	3 (12,0)

умер в результате разрыва аневризмы легочной артерии и массивного легочного кровотечения, а больной 18 лет — вследствие тромбоза сагиттального синуса головного мозга.

В табл. 3 представлена локализация сосудистых расстройств у больных с ББ.

Следует отметить, что у всех больных с изолированным тромбофлебитом поверхностных вен мы диагностировали рецидивирующую узловатую эритему.

На момент развития сосудистых осложнений средний возраст больных составил 28,9 года (25—36 лет), средняя длительность болезни — 6,3 года (1 год—9 лет). Замечено, что чаще сосуды вовлекались в процесс в течение первых 3 лет болезни: у 1 пациента в дебюте болезни, у 6 — на 1-м году болезни, еще у 2 — на 2-м году и у 4 пациентов — на 3-м году болезни.

В табл. 4 отражена частота первых симптомов ББ, включая сосудистые проявления. Видно, что болезнь дебютировала с афтозного стоматита более чем у половины пациентов, причем у женщин этот процент был выше. Дебют болезни с узловатой эритемы отмечен у 8 пациентов, у 3 из них в последующем развились сосудистые осложнения (2 женщины и 1 мужчина). У больного с эпидидимитом в дебюте позже сформировался синдром Бадда—Киари как исход тромбоза сосудов печени. У больного, у которого заболевание началось с тромбоза вен нижних конечностей, позже сформировалась тяжелая сосудистая патология с мультифокальными тромбозами вен и артерий, развитием аневризм подвздошных артерий.

Из табл. 5 следует, что у пациентов с прогностически неблагоприятными проявлениями дебют болезни наступал в молодом возрасте. Можно полагать, что возраст дебюта болезни до 25 лет следует рассматривать как заведомо неблагоприятный фактор, поскольку именно у этой группы в последующем развивается тяжелая и прогностически неблагоприятная симптоматика болезни. У 11,6% больных уже в самом начале ББ имелись прогностически тяжелые проявления, как правило, сопряженные с молодым возрастом пациентов.

В табл. 6 представлены данные, касающиеся ассоциации сосудистых нарушений с другими основными проявлениями ББ. Так, отмечена корреляция сосудистых нарушений с узловатой эритемой и эпидидимитом, что отражает текущий активный процесс. При этом риск развития сосудистых осложнений при узловатой эритеме был повышен в 5 раз (OR=5,03; 95% ДИ 1,54—17,41), а у мужчин по сравнению с женщинами этот риск оказался еще выше (OR=7,11; 95% ДИ 1,83—30,02 против OR=2,15; 95% ДИ 0,16—61,38). У мужчин риск сосудистых осложнений ассоциировался и с эпидидимитом (OR=6,71; 95% ДИ 1,25—

Таблица 4

Частота первых симптомов ББ

Симптомы	Все больные, n=95 (%)	Мужчины, n=70 (%)	Женщины, n=25 (%)	Средний возраст дебюта, годы
Афтозный стоматит	60 (63,1)	41 (58,6)	19 (76)	17,8 [1,0; 23,5]
Язвы гениталий	4 (4,2)	3 (4,3)	1 (4)	26,2 [23,5; 29,0]
Увеит	6 (6,3)	6 (8,6)	0	26,6 [17,0; 36,0]
Суставной синдром	7 (7,4)	6 (8,6)	1 (4)	22,7 [16,0; 29,0]
Акне, псевдофолликулит	2 (2,1)	2 (2,8)	0	13,5 [12,0; 15,0]
Фурункулы	1 (1,05)	1 (1,4)	0	25,0
Язвенно-некротический васкулит	1 (1,05)	1 (1,4)	0	25,0
Узловая эритема	8 (8,4)	5 (7,1)	3 (12)	22,5 [18,0; 27,0]
Кишечная симптоматика	2 (2,1)	2 (2,8)	0	24,0 [22,0; 26,0]
Неврологическая симптоматика	2 (2,1)	1 (1,4)	1 (4)	23,5 [21,0; 26,0]
Эпидидимит	1 (1,05)	1 (1,4)	0	19,0
Тромбозы	1 (1,05)	1 (1,4)	0	24,0

39,89), а при сочетании узловой эритемы с эпидидимитом риск сосудистых осложнений становится еще выше (OR=21,0; 95% ДИ 2,15—503,94).

Обсуждение

Известно, что при ББ поражаются сосуды всех размеров и типов, это и формирует многообразие клинической симптоматики данного заболевания.

Механизм развития ББ связывают с тремя главными причинами: гиперфункцией нейтрофилов, васкулитом с эндотелиальной дисфункцией и иммунным ответом [10].

Сосудистые проявления наиболее неблагоприятны в прогностическом отношении, их частота при ББ колеблется от 7,7 до 46% в зависимости от этнической принадлежности больных [11—15], а среди наших больных этот показатель составил 26,3%.

В 1979 г. группа японских авторов [16] предложила выделить 4 типа сосудистых осложнений ББ: артериальные и венозные тромбозы, варикозное расширение вен и аневризмы. Спустя 14 лет М. Hamza представил свою классификацию, в которой рассматривается 5 типов сосудистых осложнений: I — венозные тромбозы, II — артериальные тромбозы, III — артериальные аневризмы, IV — артериальные аневризмы и артериальные тромбозы, V — венозные тромбозы и артериальные тромбозы или аневризмы [17]. Среди обследованных нами больных согласно классификации

М. Hamza частота венозных тромбозов составила 88%, у 12% больных имелись артериальные аневризмы вместе с артериальными и венозными тромбозами, что совпадает с данными Y. Кос и соавт. [11]. Изолированного поражения артериального русла, формирования артериальных аневризм и тромбозов в нашем исследовании не наблюдалось.

Согласно литературным данным, сосудистая патология при ББ в среднем развивается на 3—10-м году болезни, наиболее «критический» период — 2-й год болезни [11—15]. В нашем исследовании сосуды манифестно вовлекались в процесс в среднем через 6,3 года от начала болезни, чаще в первые 3 года. Совпадает с данными литературы также и средний возраст пациентов с сосудистыми нарушениями — 29 лет, что свидетельствует о преобладании этой патологии среди лиц молодого возраста. Нередко сосудистые нарушения могут быть первым проявлением болезни, что рассматривается как неблагоприятный признак, особенно у мужчин [11], а летальность при этом достигает 50 % [15]. В нашем исследовании лишь у 1 пациента заболевание дебютировало с сосудистых осложнений в возрасте 24 лет. У него в последующем развились множественные тромбозы вен и артерий, аневризмы общей и правой внутренней подвздошной артерий с разрывом аневризмы последней.

Сосудистые осложнения, как и некоторые другие проявления ББ, имеют связь с гендерной предрасположенностью, причина которой до сих пор не уточнена. Так, сосудистая патология при ББ, особенно это касается артериальных осложнений, по данным ряда авторов, в 4—6 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин [11—15, 19]. Среди наших больных патология артериальной сети, тромбозы крупных вен наблюдались только у пациентов мужского пола. У мужчин также достоверно чаще имелось поражение глаз. Таким образом, мы подтверждаем мнение большинства исследо-

Таблица 5

Возраст больных на момент дебюта ББ при прогностически неблагоприятных проявлениях заболевания

Симптомы	Все больные, n=95	Мужчины, n=70	Женщины, n=25
Увеит	21,58 [16; 27]	21,6 [16; 25]	21,0 [10; 33]
Поражение ЖКТ	17,0 [11; 25]	16,4 [10; 25]	18,6 [12; 25]
Поражение ЦНС	19,3 [11; 27,5]	17,0 [5; 26]	22,6 [13; 34]
Поражение сосудов	22,6 [17; 29]	21,5 [17; 26]	27,4 [25; 33]

Таблица 6

Сосудистые осложнения и их связь с другими проявлениями ББ

Проявления	Больные с сосудистыми проявлениями		Больные без сосудистых проявлений		p*
	n=25	%	n=70	%	
Рецидивирующий афтозный стоматит	25	100	69	98,6	н/д
Язвы гениталий	22	88	55	78,6	н/д
Глазные проявления	11	44	45	64,3	н/д
Поражение кожи	19	76	58	82,9	н/д
узловатая эритема	20	80	31	44,3	<0,05
пустулез	6	24	23	32,9	н/д
акне	8	32	17	24,3	н/д
кожный васкулит	2	8	11	15,7	н/д
Положительный тест патергии	10	40	22	31,4	н/д
Поражение суставов	13	52	50	71,4	н/д
Поражение ЦНС	6	24	6	8,6	н/д
Поражение ЖКТ	6	24	14	20,0	н/д
Поражение легких	3	12	2	2,8	н/д
Эпидидимит	6	30,0 (М-20)	3	6,0 (М-50)	<0,05
Семейная агрегация	3	12	20	28,6	н/д
HLA-B5 (+)	19	76	49	70,0	н/д

Примечание. *н/д — нет статистически значимых различий.

вателей, что у мужчин заболевание протекает тяжелее, чем у женщин, так как именно поражения сосудов и глаз — наиболее серьезные симптомы заболевания, приводящие к ранней инвалидизации больных с ББ в результате потери или значительного снижения зрения, а при сосудистых катастрофах — и к летальному исходу. Считается, что мужчины страдают ББ чаще, чем женщины; соотношение М:Ж в странах, через которые проходил Великий шелковый путь, составляет 2:1—10:1. В то же время в странах Западной Европы, в частности в Германии, и в США тенденция в отношении гендерной предрасположенности — обратная. Преобладание мужчин среди больных с ББ наблюдается в Турции, на Среднем Востоке, в Иране, Кувейте [20—22]. Наши данные по гендерному распределению ББ в российской популяции ближе к частоте в странах, через которые проходил Великий шелковый путь. Известно, что последний также проходил и по территории Кавказа, что и определяет сходство данных в этом вопросе. Напротив, в Японии частота ББ среди женщин достоверно выше, чем у мужчин, причем заболевание у первых ассоциируется с более мягким течением заболевания [20].

Замечено, что сосудистые нарушения у больных с ББ часто ассоциируются с поражением глаз, узловой эритемой и положительным тестом патергии, отражая тем самым генерализованный характер васкулита [11]. В нашем исследовании сосудистая патология ассоциировалась с узловой эритемой и эпидидимитом. Риск сосудистых осложнений при этом значительно возрастал. Узловатая эритема — одно из наиболее частых проявлений ББ, морфогистологическая природа (васкулит или панникулит?) которой до сих пор остается объектом дискуссий [23]. Эпидидимит встречается в 4 % случаев ББ, чаще у пациентов с мультиорганным поражением, т. е. при тяжелых формах ББ [24]. Среди

наших пациентов эпидидимит был диагностирован у 9 (12,8%), 6 из них имели сосудистые осложнения.

Из сосудистых проявлений ББ преобладающими являются венозные осложнения: 85% против 10% артериальных. В 5% случаев имеется сочетание артериальной и венозной патологии, что может стать одной из главных причин летального исхода у больных с ББ [11—14]. Сочетание артериальной и венозной патологии встречалось в нашем исследовании у 3 пациентов, у одного из них был летальный исход.

Наиболее частым сосудистым расстройством являются подкожные тромбофлебиты, составляющие 90% от всех венозных проявлений. Ряд авторов относят эту патологию к кожным проявлениям ББ [11, 25]. Согласно Японским диагностическим критериям (1987), подкожные тромбофлебиты являются большим кожным проявлением ББ [26]. Дискуссия о том, к какой патологии отнести этот вид расстройств — к сосудистым или кожным, ведется в литературе и сейчас. Мы, как и большинство исследователей, отнесли их к сосудистым проявлениям. Изолированно-поверхностные тромбофлебиты в нашем исследовании выявлены лишь в 3,1% случаев. При этом обращает на себя внимание тот факт, что все 3 пациента (2 мужчин и 1 женщина) имели рецидивирующую узловатую эритему.

Тромбозы глубоких вен конечностей, по данным литературы, встречаются в 14—29,8 % случаев [11—17, 19], в нашем исследовании этот процент был равен 16,8, но суть в том, что все они, как и тромбозы верхней и нижней полых вен, имеют неблагоприятный прогноз. Частота последних при ББ колеблется от 0,2 до 9% [27]. В нашем исследовании 4 пациента имели тромбозы полых вен. При тромбозе нижней полых вен и печеночных вен у 0,3—5,8% больных с ББ может развиваться синдром Бадда—Киа-ри [28—30]. Тромбозы при ББ как причина формирования

синдрома Бадда—Киари среди всех случаев этой патологии составляют 9% [31]. Впервые ассоциация ББ и синдрома Бадда—Киари описана в 1967 г. R. Mauguana и соавт. [32]. К настоящему времени в литературе описано уже 64 случая этой патологии. В острую фазу синдрома Бадда—Киари, наблюдаемого у 5—20% больных с ББ, в течение 1-го месяца в результате острой печеночной недостаточности погибает до 77% больных. При хроническом течении (80—95%) синдром Бадда—Киари может длительно протекать бессимптомно, а причиной смерти в итоге в 25—47,5% случаев становится гепатокарцинома. При ранней диагностике подострого и хронического синдрома Бадда—Киари при ББ прогноз болезни более благоприятный. Поскольку тромбоз при ББ развивается вследствие васкулита, то своевременная терапия последнего высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантами (в сочетании с антикоагулянтами и тромболитиками) оказывается эффективной. В последние годы широко используются хирургические методы терапии синдрома Бадда—Киари (ангиопластика, баллонная дилатация, шунтирующие процедуры и пересадка печени), существенно улучшающие прогноз и качество жизни больных [27—33]. В нашем наблюдении за пациентом с ББ и синдромом Бадда—Киари, терапия которого включала азатиоприн 100 мг/сут, метипред 12 мг/сут, фраксипарин 0,6 мг/сут подкожно, новых тромбозов за 8-месячный период не отмечалось.

Тяжелым сосудистым осложнением являются тромбозы церебрального синуса, встречающиеся в 5—10% случаев [34], среди наших больных их процент составил 4,2. Церебральный венозный тромбоз может быть первым проявлением ББ (8%), и, если он развился до появления афтозного поражения слизистых оболочек, его своевременная диагностика бывает крайне затруднена [35]. Чаще всего тромбоз локализуется в сагитальном или поперечном синусе. Клиническая картина представлена либо острым (до 2 дней), либо постепенным (на протяжении нескольких недель) развитием симптомов внутричерепной гипертензии: головной боли, отека дисков зрительных нервов, поражения отводящих нервов глаз вследствие внутричерепной гипертензии. У некоторых больных возникают эпилептические припадки. В 1/3 случаев обнаруживается легкая очаговая неврологическая симптоматика. В верификации тромбоза венозных синусов основное значение имеет ангиография (контрастная или магнитно-резонансная) [1]. Среди наших больных 1 пациент в возрасте 18 лет скончался вследствие тромбоза именно этой локализации.

Впервые описанное в 1961 г. Y. Mishima и соавт. [36] поражение артериальной системы — более редкое сосудистое проявление ББ (у 2,2—12% больных), включающее артериальные аневризмы и тромбозы. При аутопсиях пациентов с ББ было показано, что их частота значительно выше по сравнению с данными прижизненной диагностики [11—14, 16, 38—42].

Преимущественная локализация аневризм — аорта, легочные, бедренные, подколенные, подключичные и общая сонная артерии, но практически может поражаться любая артерия. Описаны случаи аневризм артерий головного мозга.

Наибольшего внимания заслуживает поражение легочных артерий, второе по частоте (после аорты) среди артериальных поражений, так как оно имеет неблагоприятный прогноз и занимает ведущее место среди причин смерти у больных с ББ. Установлено, что 30% паци-

ентов с ББ с легочным процессом, обусловленным основным заболеванием, погибают в течение первых 2 лет [44]. V. Namugudan и соавт. показали, что средняя выживаемость больных после начала кровохарканья составляет 10 мес [45]. В одном из последних обзоров авторы из Бразилии привели данные, согласно которым 3-летняя выживаемость пациентов с этой патологией благодаря интенсивной иммуносупрессивной терапии в настоящее время достигает 88,8% [44].

Гистологически аневризмы представляют собой дефект артериальной стенки (некоторые авторы называют его «афтой артерии») с периваскулярной лимфоноцитарной инфильтрацией стенок сосудов, капилляров и венул и утолщением интимы с дегенеративными изменениями эластической пластинки [46]. Считают, что основной патофизиологический процесс — это воспаление и тромбозы *vasa vasorum* средней оболочки сосуда, которые вызывают разрушение эластических волокон и расширение его диаметра в данном месте. Кроме того, стенки сосуда утолщаются за счет воспаления и инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофилами [40].

Иммуногистохимические исследования продемонстрировали депозиты иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и компонентов комплемента (C3 и C4) непосредственно в артериальной стенке, что может способствовать тромботическому поражению артерий среднего и малого калибра. Кроме того, ишемия и тромбозы *vasa vasorum*, образуя истинные «артериальные язвы», могут стать причиной развития аневризм [37].

Как уже указывалось выше, частота развития артериальных тромбозов при ББ варьирует от 0,5 до 1,5% [11—16, 47]. При этом может поражаться все артериальное русло. Локализация тромбозов в последующем определяет ту или иную клиническую симптоматику. Так, тромбозы коронарных, подключичных и сонных артерий приводят к инфаркту миокарда, синдрому отсутствия пульса; тромбоз почечной артерии — к гипертонии; легочных артерий — к инфаркту легких и дыхательной недостаточности; церебральных сосудов — к внутричерепной гипертензии и гипертензионному синдрому и т. д. Описаны также внутрисердечные тромбозы и бессимптомные инфаркты миокарда [47].

Вопросы патогенеза сосудистых осложнений при ББ до конца не изучены. Как правило, ссылаются на то, что непосредственно васкулит инициирует тромбоз как малых, так и крупных сосудов. Попытки идентифицировать участие дополнительных протромботических факторов при ББ не имели успеха, а сведения в литературе, касающиеся этого вопроса, достаточно противоречивы [1].

Группа исследователей из Израиля ставит закономерный вопрос: если в основе тромботической тенденции при ББ лежит васкулит, то почему подобный тромбоз не настолько част при других васкулитах и почему это проявляется лишь у части пациентов с ББ [48]? По мнению некоторых авторов [1], тромбоз у этих пациентов может быть следствием комбинации наследственных и приобретенных нарушений в системе прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических факторов, наряду с васкулитом и эндотелиальной дисфункцией.

Диагностика сосудистых проявлений ББ

Ряд методов обследования сопряжены с риском развития венозного тромбоза. К ним относятся ангиография и компьютерная томография. Любая пункция вены у больных с ББ увеличивает риск венозного тромбоза [49], не говоря

уже о внутривенном болюсном введении контрастного вещества. Имеются описания формирования аневризм на месте прокола после венографии и артериальной пункции [50].

Спиральная томография в настоящее время является методом выбора для постановки диагноза аневризм легочных артерий, так как она обеспечивает визуализацию сосудистого русла даже при использовании малых количеств контрастного вещества [51]. Допплеровская ультрасонография, МРТ и МР-ангиография — более безопасные и неинвазивные методы, которые могут использоваться для подтверждения и мониторинга сердечно-сосудистого процесса при ББ [52].

Таким образом, современные методы обследования улучшают своевременную диагностику сердечно-сосудистых расстройств при ББ, что, в свою очередь, способствует раннему назначению адекватной терапии.

Прогноз. Пациенты с сосудистыми осложнениями, такими как синдром Бадда—Киари, поражение сосудов го-

лового мозга, имеют неблагоприятный прогноз, при аневризмах артерий последний еще хуже [8, 9, 30, 35, 44].

Летальность при ББ из-за сосудистых и неврологических поражений определена выше среди молодых мужчин [8, 9]. Отмечена тенденция к значительному снижению частоты летальных исходов с увеличением длительности течения ББ и возраста больных [9].

Заключение

Сосудистые нарушения выявлены у 1/4 больных, преимущественно мужчин молодого возраста. Тяжелые тромбозы с развитием хронической венозной недостаточности, синдрома Бадда—Киари, аневризм легочных и подвздошных артерий, а также артериальные тромбозы наблюдались только у мужчин с ББ. Риск сосудистых проявлений значительно возрастает при ассоциации с узловой эритемой и эпидидимитом. Летальный исход, констатированный за период наблюдения в 2,2% случаев, был обусловлен сосудистой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. М., 2007;97с.
- Behcet's H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152—5.
- Jensen T. Ulcerous hemorrhagic colitis associated with Behcet's syndrome. *Ugeskrift För Læger* 1941b;106:176—80.
- Berlin C. Behcet's syndrome with involvement of central nervous system. Report of a case, with necropsy, of lesions of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature. *Arch Dermatol Syph (Chicago)* 1944;49:227—33.
- Sugioka I., Ohe H., Tanaka T. Two cases of hip joint deformation associated with Behcet's syndrome. *Orthop Surg Traumatol* 1966;15:131.
- Zouboulis C., Keitel W. A Historical Review of early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease. *J Invest Dermatol* 2002;119:201—5.
- International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078—80.
- Zouboulis C., Vaiopoulos G., Macromichelakis N. et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades — Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheum* 2003;21(Suppl. 30):19—26.
- Yazici H., Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:138—40.
- Kaklamani V., Vaiopoulos G., Kaklamani P. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197—217.
- Koc Y., Gullu I., Akpek G. et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402—10.
- Gurler A., Boyvat A., Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423—7.
- Jesus H. de, Rosa M., Queiroz M.V. Vascular involvement in Behcet's disease. *Ann*
- analysis of twelve cases. *Clin Rheum* 1997;16:220—1.
- Zouboulis Ch., Kötter I., Djawari D. et al. Epidemiological features of Adamantiades- Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411—22.
- Benamour S., Zeroual B., Bennis R. et al. Mala-die de Behcet-316 cases. *La Presse Medicale* 1990;19:1485—9.
- Shimizu T., Ehrlich G., Inaba G. et al. Behcet's disease (Behcet's syndrome). *Sem Arthritis Rheum* 1979;8(4):223—60.
- Hamza M. *Angio Behcet*. Paris: Elsevier Science Publishers B.V., 1993;7.
- Yazici H., Basaran G., Hamuryan V. et al. The ten-year mortality in Behcet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:139—41.
- Ames P., Steuer A., Pap A. et al. Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK center. *Rheumatology* 2001;40:652—5.
- Zouboulis Ch. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *BD News* 2001;2:3—4.
- Kaklamani V., Kaklamani P. Treatment of Behcet's disease: an update. *Sem Arthr Rheum* 2001;30:299—312.
- Tugal-Tutkun I., ?nal S., Altan Yaycioglu R. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373—80.
- Al-Otaibi L., Porter S., Poate T. Behcet's disease: A review. *J Dent Res* 2005;84:209.
- Cho Y., Jung J., Lee K. et al. Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis. *J Urol* 2003;170:1231.
- Kuzu M., Ozaslan C., Köksöy C. et al. Vascular involvement in Behcet's disease: 8-year audit. *World J Surg* 1994;18(6):948—54.
- Behcet's disease Research Committee of Japan. Behcet's disease: guide to diagnosis of Behcet's disease. *Jpn J Ophth* 1974;18:291—4.
- Houman H., Lamloum M., Ben Ghorbel I. et al. Vena cava thrombosis in Behcet's disease. Analysis of a series of 10 cases. *Ann*
- Med Intern* 1999;150:587—90.
- Pasic M., Senning A., von Segesser L. et al. Transcaval liver resection with hepatoatrial anastomosis for treatment of patients with Budd—Chiari syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:275—82.
- Wang Z., Zhu Y., Wang S. et al. Recognition and management of Budd—Chiari syndrome: report of one hundred cases. *J Vasc Surg* 1989;10:149—56.
- Orloff M.J., Orloff M.S., Daily P. Long-term results of treatment of Budd—Chiari syndrome with portal decompression. *Arch Surg* 1992;127:1182—8.
- Uskudar O., Akdogan M., Sasmaz N. et al. Etiology and portal vein thrombosis in Budd—Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14(8):2858—62.
- Maruyama R., Kumaki T., Miyashita M. et al. Case of Behcet's syndrome accompanied by Budd—Chiari syndrome. *Naika* 1967;19(5):959—64.
- Temizoz O., Gencellac H., Yekeler E. CT-angiographic demonstration of hepatic collateral pathways due to superior vena cava obstruction in Behcet's disease. *Diagn Interv Radiol* 2009 Oct., doi: 10.4261/1305—3825.DIR.2174—08.2.
- Siva A., Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behcet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol* 2009;256:513—29.
- Wechsler B., Vidailhet M., Piette J. et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology* 1992;42:614—8.
- Mishima Y., Ishikawa K., Kawase S. Behcet's syndrome with aneurysm (abstr). In: *Proceedings of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 1960*. *Jpn Cir J* 1961;25:1211.
- Uzun O., Akpolat T., Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behcet's Disease. A cumulative analysis. *Chest* 2005;127:2243—53.
- Erkan F., Cavdar T. Pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:232—9.

39. Erkan F, Gul A., Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. *Thorax* 2001;56:572—8.
40. Hiller N., Lieberman S., Chajek-Shaul T. et al. Thoracic manifestations of Behcet's disease at CT. *Radio Graphics* 2004;24:801—8.
41. Le T., Blety O., Wechsler B. et al. Arterial manifestations in Behcet's disease: fifteen cases in a series of 250 patients. Behcet's disease basic and clinical aspects by Desmond O'Duffy and Emre Kokmen-Mayo Clinic, Rochester, Minnesota: Marcel Dekker, Inc., 1991;21:145—53.
42. Park J., Han M., Bettmann M. Arterial manifestations of Behcet's disease. *AJR* 1984;143:821—5.
43. Raz I., Okon E., Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome. *Chest* 1989;95:585—9.
44. Santana A., Antunes T., Barros J. et al. Pulmonary involvement in Behcet's disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy. *J Bras Pneumol* 2008;34(6):362—6.
45. Hamuryudan V., Yurdakul S., Moral F. et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48—51.
46. Chalazonitis A., Lachanis S., Mitseas P. et al. Hughes-Stovin syndrome: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009;2:98.
47. Espinosa G., Cervera R., Reverter J. et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4(8):614—6.
48. Leiba M., Seligsohn U., Sidi Y. et al. Thrombophilic factors are not leading cause of thrombosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1445—9.
49. Ko S., Kang S., Lee S. et al. Massive thrombosis after central venous catheterization in a patient with previously undiagnosed Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2001;16:814—6.
50. Kingston M., Ratcliffe J., Alltree M. et al. Aneurysm after arterial puncture in Behcet's disease. *Br Med J* 1979;30,1(6180):1766—7.
51. Tunaci M., Ozkorkmaz B., Tunaci A. et al. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. *Am J Roentgenol* 1999;172:729—33.
52. Akpolat T., Danaci M., Belet U. et al. MR imaging and MR angiography in vascular Behcet's disease. *Magn Reson Imaging* 2000;18:1089—96.

Поступила 22.01.10

Э.Н. Оттева

ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева»

МЗ Хабаровского края, ГОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск

ТЩАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ — ПУТЬ К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Эльвира Николаевна Оттева elvott@mail.ru

Цель. Оценить динамику клинических симптомов ревматоидного артрита (РА) и индекса активности в условиях тщательного контроля в обычной клинической практике.

Материал и методы. В амбулаторной сети г. Хабаровска наблюдались 112 больных с достоверным (по критериям АКР) диагнозом РА (88 женщин и 24 мужчины, средний возраст $37,8 \pm 1,9$ года). Больные были разделены на 2 группы: I группа наблюдалась в течение 2 лет ревматологом в режиме реальной клинической практики, 1 раз в 3—4 мес, II группа находилась под тщательным контролем ревматолога-исследователя (контроль ЧПС, ЧБС, ОСЗ, боли по ВАШ, уровня СОЭ, с подсчетом DAS 28 и функционального индекса по HAQ) 1 раз в месяц. Достоверность различий между группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента (достоверное различие при $p < 0,05$).

Результаты. В I группе 32,8% больных достигли допустимой активности (<II степени) РА в течение 2 лет. Ремиссия зарегистрирована в 8,6% случаев. Функциональная активность по HAQ не достигла целевого уровня (через 12 мес — $1,8 \pm 0,4$; через 24 мес — $1,7 \pm 0,8$). Во II группе ($n=54$), tight control, ремиссия отмечалась у 47 пациентов (87%): «индуцированная» — в 17 случаях (31,5%) и «ремиссия на фоне терапии» — у 30 больных (55,6%). Темпы снижения всех клинических параметров РА значительно выше во II группе. Изменения были отмечены уже к 3-му месяцу, достоверное улучшение достигнуто к 6-му месяцу ($p < 0,05$), а к 12-му и 24-му месяцам эта разница очевидна ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

Заключение. Таким образом, при тщательном контроле имеется большая возможность своевременной и адекватной коррекции лечения под контролем DAS 28 и HAQ, ремиссия или снижение активности РА достигается быстрее.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, индекс активности РА, качество жизни, ремиссия, тщательный контроль.

TIGHT CONTROL IS A WAY OF OPTIMIZING THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.N. Otteva

Prof. S.I. Sergeyev Territorial Clinical Hospital One, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Institute for Postgraduate Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk

Contact: Elvira Nikolayevna Otteva: elvott@mail.ru

Objective: To evaluate the time course of changes in the symptoms of rheumatoid arthritis (RA) and its activity index during tight control in routine clinical practice.

Subjects and methods. One hundred and twelve Khabarovsk outpatients with the valid (by the American College of Rheumatology (ACR) criteria) diagnosis of RA (88 females and 24 males; their mean age $37,8 \pm 1,9$ years) were followed up. The patients were divided into 2 groups: 1) those who had been followed up once every 3—4 months by a rheumatologist in real clinical practice for 2 years; 2) those who were tightly controlled (estimation of the number of swollen and tender joints and general conditions, pain scores by the visual analogue