

# Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии

Лисицына Т.А.<sup>1</sup>, Алекберова З.С.<sup>1</sup>, Голоева Р.Г.<sup>1</sup>, Давыдова Г.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

**Контакты:**  
 Татьяна Андреевна Лисицына;  
[talisitsyna@rambler.ru](mailto:talisitsyna@rambler.ru)

**Contact:**  
 Tatiana Lisitsyna;  
[talisitsyna@rambler.ru](mailto:talisitsyna@rambler.ru)

Поступила 19.08.19



**Лисицына Т.А.** – ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**Алекберова З.С.** – профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**Голоева Р.Г.** – научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



**Давыдова Г.А.** – научный сотрудник отдела патологии сетчатки ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», канд. мед. наук

## Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение болезни Бехчета.
2. Этиология и патогенез.
3. Особенности течения и прогноз заболевания.
4. Клинические проявления.
5. Диагностика.
6. Оценка активности и тяжести заболевания.
7. Лечение.

В лекции подробно рассматриваются современные представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях болезни/синдрома Бехчета, а также принципы диагностики, оценки активности и тяжести заболевания, подходы к терапии.

**Ключевые слова:** болезнь/синдром Бехчета; клинические проявления; диагностика; терапия.

**Для ссылки:** Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):553-563.

## BEHCET'S DISEASE: CLINICAL MANIFESTATIONS, CURRENT PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY Lisitsyna T.A.<sup>1</sup>, Alekberova Z.S.<sup>1</sup>, Goloeva R.G.<sup>1</sup>, Davydova G.A.<sup>2</sup>

The lecture considers in detail modern ideas about the epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of Behcet's disease/syndrome, as well as the principles of diagnosis, assessment of the activity and severity of the disease, and approaches to therapy.

**Keywords:** Behcet's disease/syndrome; clinical manifestations; diagnosis; therapy.

**For reference:** Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):553-563 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2019-553-563

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на генитали-

ях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями. Отсутствие те-

рапии приводит к инвалидизации и угрозе жизни пациента. Заболевание носит имя турецкого дерматолога Hulusi Behcet, описавшего в 1937 г. сочетание трех симптомов (язв ротовой полости, гениталий и патологию глаз) как единое заболевание [1–3].

В последние годы многие эксперты предлагают заменить термин «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета», так как определение «синдром» более точно отражает сущность заболевания, представляющего собой совокупность симптомов. Географические различия в выраженности заболевания, частоте отдельных симптомов, семейной агрегации некоторых из них, а также ответной реакции на лекарственные средства, особенно на ингибиторы цитокинов, при различных клинических проявлениях подтверждают это [4, 5]. Также предложено выделять шесть фенотипов (вариантов) ББ по преобладающему клиническому синдрому: слизисто-кожный, суставной, интестинальный, сосудистый, с вовлечением глаз, с паренхиматозным поражением нервной системы [6].

### Этиология и патогенез

Точная причина ББ неизвестна, обсуждаются роль генетической предрасположенности и влияние факторов окружающей среды. Такие факторы, как инфекция, нарушения микробиома ротовой полости и ЖКТ, стресс, загрязнение окружающей среды, рассматриваются в качестве триггеров аутовоспалительной и аутоиммунной реакции в организме людей – носителей генов, ассоциирующихся с ББ. Выделяют четыре критерия, доказывающих генетическую предрасположенность к ББ: определенное географическое распространение болезни, семейную агрегацию, связь с I классом системы гистосовместимости человека (HLA), а именно – HLA-B5101, полиморфизм генов, контролирующих иммунный ответ. В настоящее время обнаружено множество так называемых не-HLA-генов, ассоциирующихся с ББ, к которым относятся гены, кодирующие синтез ряда цитокинов, факторов роста, молекул адгезии. Считается, что ББ в большей степени относится к типичным Th1-опосредованным воспалительным заболеваниям, связанным с дисбалансом врожденного (innate) иммунитета и активацией Т-лимфоцитов-хелперов (Helper) 1-го типа (Th1), характеризующимся повышением уровня Th1-цитокинов – интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), интерлейкина 2 (ИЛ2), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15. Существуют доказательства повышения уровня и важной роли в развитии ББ цитокинов, ассоциирующихся с Th17, в частности – соотношения ИЛ17/ ИЛ23 [2, 7]. Согласно последним научным представлениям, важную роль в патогенезе ББ играют аутоантиген-опосредованные аутовоспалительные реакции [3, 8, 9].

### Эпидемиология

Заболевание наиболее распространено в странах, которые располагаются вдоль исторического Великого шелкового пути, простирающегося от Восточной Азии до Средиземноморья. Реже ББ встречается в Северной и Южной Америке, а также в Северной Европе. Эпидемиологические исследования демонстрируют наиболь-

шую распространенность болезни в Турции (80–600 случаев на 100 тыс. населения), Иране и Ираке (70 на 100 тыс.), Корее (35 на 100 тыс.), Китае (14 на 100 тыс.), Японии (11,9 на 100 тыс.). В Европе средняя встречаемость заболевания – 3,3 на 100 тыс. населения [2, 3, 7, 10]. Эпидемиологических данных о распространенности ББ в России нет. Известно, что в России наиболее часто ББ встречается среди уроженцев Северного Кавказа. Поскольку распространенность ББ в России не превышает 10 случаев на 100 тыс. населения, заболевание отнесено к орфанным [11].

### Особенности течения и прогноз заболевания

ББ в 2–3 раза чаще встречается среди мужчин в Турции, арабских странах, на Северном Кавказе, однако в Японии и некоторых странах Европы женщины болеют чаще, чем мужчины. Наиболее часто ББ дебютирует в возрасте между 20 и 39 годами, как среди мужчин, так и среди женщин [1–3].

Прогноз при ББ чаще всего благоприятный, однако при тяжелом поражении глаз, ЦНС, ЖКТ, крупных сосудов в случае отсутствия своевременной медицинской помощи возможны ранняя инвалидизация или летальный исход. Смертность при ББ составляет около 9%. Факторами риска более тяжелого течения заболевания являются возраст развития ББ до 25 лет и мужской пол [1–3].

### Клинические проявления

#### Афтозный стоматит

Рецидивирующий афтозный стоматит – наиболее ранний и типичный симптом ББ. Встречается у 97–100% пациентов. Для ББ характерны частые, не менее 3 раз в год, рецидивы афтозного стоматита. Афты могут быть одиночными или множественными, болезненными, имеют закругленные или заостренные эритематозные края либо напоминают отверстия, «выдавленные дыроколом». Афты покрыты серо-белым или желтоватым фибрином (некротическая ткань). Язвы чаще локализуются в передних отделах ротовой полости: слизистая оболочка щек, губ, десны, языка. Задняя локализация афт встречается реже – это миндалины, мягкое и твердое небо, язычок, задняя стенка глотки [1–3, 12].

*Малые афты* (рис. 1, а) – наблюдаются чаще, одновременно от 1 до 5 штук, размером до 1 см, поверхностные, средней болезненности, заживают без рубчиков в течение 4–14 дней.

*Большие афты* (рис. 1, б) – наблюдаются реже, крупные, более 1 см, глубокие и очень болезненные, могут влиять на повседневную активность больного, заживают за 2–6 нед, оставляя рубцы.

*Герпетические высыпания* (рис. 1, в) – самые редкие, рецидивируют в виде мелких многочисленных «зерен», болезненные, размером 2–3 мм.



Рис. 1. Проявления афтозного стоматита: а – малая афта; б – большая афта; в – герпетические высыпания

### Язвы гениталий

Встречаются у 50–95% больных ББ. У мужчин локализуются на мошонке (89%; рис. 2) и половом члене (5%), у женщин – на больших (70%) и малых (10%) половых губах, вульве, влагалище, шейке матки. Обострения часто возникают перед менструацией.

Язвы гениталий сравнимы с афтами на слизистой оболочке рта, но более болезненные, крупные и глубокие, чем в ротовой полости, покрыты желтоватой пленкой фибрина или корочкой; заживление происходит с рубцеванием в течение 10–30 дней. Начинаются как папула, пустула или ограниченный некроз, который быстро изъязвляется. В отличие от афтозного стоматита, рецидивируют реже – может быть всего два-три эпизода на протяжении болезни.

И у мужчин, и у женщин встречаются перианальные язвы, чаще крупные и глубокие. У мужчин одновременно с язвами гениталий может развиваться эпидидимит и как следствие его – бесплодие [1–3, 12].

### Поражение кожи

Встречается у 38–99% пациентов с ББ. К наиболее типичным кожным проявлениям относятся узловая эритема (рис. 3), псевдофолликулит, папулопустулезная и акнеподобная сыпь (рис. 4, а–в) [1–3, 12].

**Узловая эритема** выявляется у 50% больных ББ, чаще у женщин (70%). Представляет собой красные болезненные подкожные узлы, располагающиеся чаще симметрично, преимущественно на нижних конечностях (передняя поверхность голеней, лодыжки), но может встречаться на лице, шее, предплечьях, ягодицах, в нижней части бедер. Обычно разрешается через 1–6 нед с исходом в гиперпигментацию. Морфологически не отличается от узловой эритемы при других состояниях (гистопатологически преобладают септальный и дольковый панникулит при нейтрофильном васкулите).

**Псевдофолликулит, папулопустулезная и акнеподобная сыпь** встречаются у 30–96% больных ББ вне зависимости от пола. Представляют собой фолликулярные или нефолликулярные папулы и пустулы, окруженные эритематоз-

ным кольцом, располагающиеся преимущественно на коже туловища и конечностей, реже на лице. По последним данным, содержимое пустул не стерильно, высеивается *Staphylococcus aureus* и *Prevotella* spp.

**Редкие кожные проявления болезни Бехчета.** Крайне редко при ББ встречаются пальпируемая пурпура, пурпура Шенлейна–Геноха, буллезный некротизирующий васкулит, полиартериит-подобные изменения, изменения, напоминающие Sweet’s синдром, гангренозоподобная пиодермия, нейтрофильный экриновый гидраденит (гидраденит потовых желез), перниоподобные изменения кожи, поражения, сходные с мультиформной эритемой, подногтевые инфаркты, геморрагические буллы, фурункулы, абсцессы, саркома Капоши, липоидный некробиоз, папуло-нодулярная пурпура дистальных отделов конечностей [12].

**Тест патергии.** Позитивность теста – 25–75% (у жителей Ближнего Востока – 60%, в Корее – 15%, у жителей США и Великобритании – 5–10%). Имеет 60% чувствительность и 100% специфичность для ББ [12]. Тест включен в последние международные критерии ББ. Методика заключается в следующем: в области предплечья в трех-четырёх точках делается укол стерильной иглой. Через 24–48 ч на месте укола возникает папула или пустула диаметром до 2 мм (рис. 5), исчезающая через 3–4 дня. Этот феномен – результат неспецифической гиперреактивности. Если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, но отрицательный результат не опровергает диагноза ББ. Феномен патергии не ассоциируется с активностью и другими проявлениями ББ, чаще выявляется у мужчин [1–3, 12].

### Поражение глаз

Одно из основных и наиболее серьезных проявлений ББ, встречается у 50–70% больных, чаще у мужчин. Обычно глаза вовлекаются в патологический процесс через 2–3 года после появления афтозного стоматита и/или язв гениталий, только у 10–20% пациентов возможен дебют ББ с поражения глаз [9]. Для ББ характерен рецидивирующий двусторонний негранулематозный увеит, чаще задний или генерализованный, реже – передний. При поражении глаз пациенты с ББ предъявляют жалобы на снижение остроты зрения, «туман» перед глазами, реже – «покраснение» глаз, фотофобию, слезотечение, боль в периорбитальной области.

Для **переднего увеита** (рис. 6, а, б) характерна клиническая картина иридоциклита с гипопионом. Клинически проявляется инъекцированием, «запотелостью» эндотелия рого-



Рис. 2. Язва, рубцы на мошонке при ББ



Рис. 3. Узловая эритема



Рис. 4. Поражения кожи при ББ: а – папулопустулезная сыпь; б – псевдофолликулит; в – акнеформная сыпь



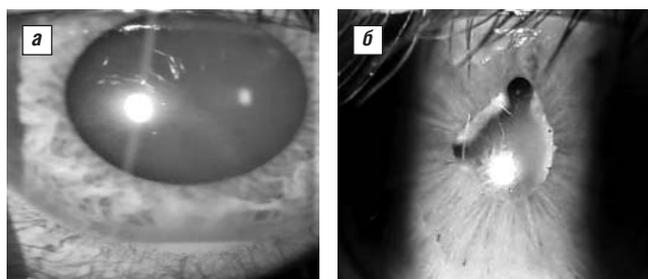
Рис. 5. Положительный тест патергии

вицы, отеком радужки, образованием задних синехий. Эти изменения обычно обратимы при своевременном начале лечения.

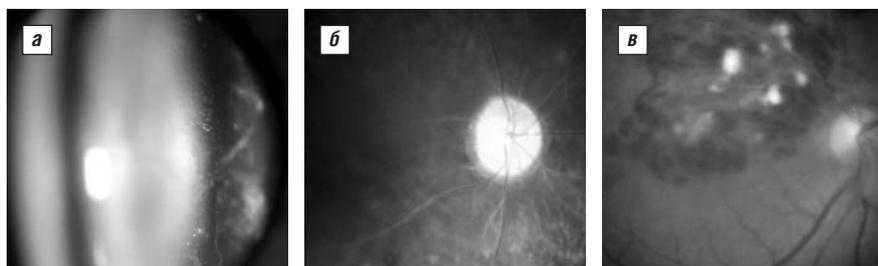
Клиническая картина *заднего увеита* обычно включает появление воспалительных изменений в стекловидном теле (рис. 7, а) и облитерирующего некротизирующего васкулита сетчатки (рис. 7, б, в). Макулярный отек при заднем увеите встречается примерно в 15% случаев, а оптический неврит — у четверти пациентов. Тяжелые васкулиты вызывают окклюзии сосудов. Рецидивы воспаления способствуют дальнейшему ухудшению кровообращения в сетчатке и зрительном нерве, что приводит к необратимому снижению зрительных функций пациента за счет ишемических изменений в центральной зоне сетчатки и частичной или полной атрофии зрительного нерва. Эти изменения имеют плохой прогноз для зрения при неадекватном и запоздалом лечении.

При *генерализованном увеите* одновременно выявляются признаки поражения переднего и заднего отделов глаза.

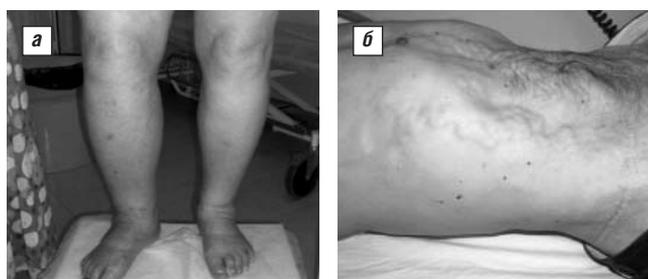
*Вторичные осложнения поражения глаз* при ББ включают отек и дегенерацию макулы, катаракту, задние синехии, вторичную глаукому, атрофию сетчатки или зритель-



**Рис. 6.** Поражение глаз при ББ: а — передний увеит с гипопионом и пылевидными преципитатами роговицы; б — задние синехии, катаракта



**Рис. 7.** Поражение глаз при ББ. Задний увеит: а — плавающие помутнения в стекловидном теле; б — окклюзирующий ангиит сетчатки; в — тромбоз ветви центральной вены



**Рис. 8.** Поражение сосудов при ББ: а — тромбоз глубоких вен голени; б — венозные коллатерали при тромбозе нижней полой вены

ного нерва, неоваскуляризацию и отслойку сетчатки, паралич экстраокулярных мышц [1–3, 12].

#### **Поражение сосудов (васкуло-Бехчет)**

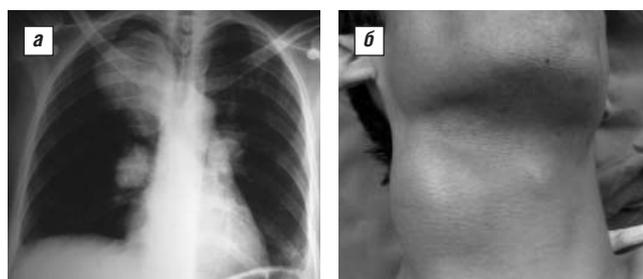
Ассоциируется с тяжелым течением ББ. Основная причина летальных исходов (41–83%). Поражаются как *венозные*, так и *артериальные сосуды*. Характерны *венозные* (85%; рис. 8, а, б) и *артериальные* (5–12%) *тромбозы* любой локализации, часто рецидивирующие без лечения в первый год после появления. Первый эпизод тромбоза развивается в первые 5 лет заболевания, но у 7–30% больных — до появления других симптомов ББ. Риск венозных тромбозов при ББ в 14 раз выше, чем в общей популяции. Формирование тромба при ББ не связано с гиперкоагуляцией и вторично по отношению к воспалению и повреждению сосудистой стенки, риск тромбоэмболии низкий. Наиболее тяжелое осложнение — посттромботическая болезнь, хронические язвы голеней [1–3, 12].

Более характерным поражением артерий является формирование *артериальных аневризм* (60% всех артериальных поражений; рис. 9, а, б), которые часто асимптомны, но являются причиной летальных исходов в случае разрыва. Чаще это веретеновидные и саккулярные (сферические) аневризмы либо псевдоаневризмы с тромбом или без него. Наиболее частая локализация — брюшная аорта, легочные, бедренные, подколенные и сонные артерии. В отличие от артериита Такаясу, грудная аорта поражается редко. Нечасто вовлекаются коронарные и мозговые артерии [1–3, 12].

У одного и того же пациента возможно одновременное появление артериальной аневризмы и артериальной окклюзии. Венозные тромбозы часто ассоциируются с аневризмами легочной артерии. У 0,4–1,2% пациентов встречается тромбоз камер сердца (чаще — желудочков).

#### **Поражение нервной системы (нейро-Бехчет)**

Тяжелое проявление ББ, встречается у 5–30% больных, вторая по частоте причина летальных исходов (12%). Неврологические нарушения выявляются через 3–6 лет от начала ББ, но заболевание может дебютировать с таких симптомов, как кома, менингит, острая спутанность сознания, афазия, тетрапарез, острая нейросенсорная тугоухость, что осложняет раннюю диагностику основного заболевания. Возможно бессимптомное поражение ЦНС, диагностируемое с помощью психометрических и инструментальных исследований.

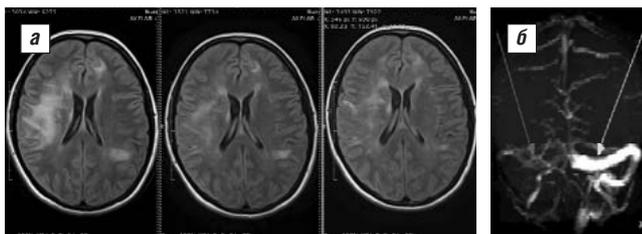


**Рис. 9.** Поражение артерий при ББ: а — множественные аневризмы легочной артерии; б — аневризма сонной артерии

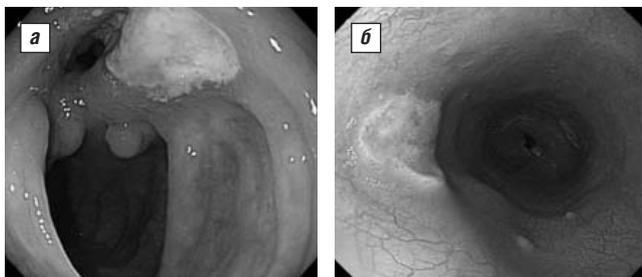
Выделяют: 1) паренхиматозное поражение ЦНС (воспалительный менингоэнцефаломиелит); 2) непаренхиматозное поражение (тромбоз венозных синусов головного мозга, острый менингеальный синдром); 3) смешанное паренхиматозное и непаренхиматозное поражение.

Пациенты с поражением ЦНС предъявляют жалобы на упорную головную боль, тошноту, головокружение, неустойчивость при ходьбе, двоение в глазах, поперхивание, нарушение речи, снижение слуха, нарушение чувствительности, онемение, недержание мочи, кала, судороги, потеря сознания, снижение памяти, концентрации внимания. Для диагностики важное значение имеет нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансной венографии (МРВ) [1–3, 12].

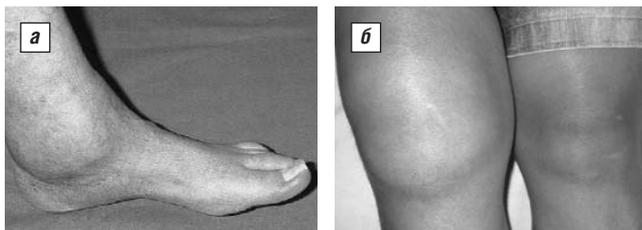
Типичными МРТ-признаками острого/подострого паренхиматозного поражения ЦНС при ББ являются: очаговые МРТ-изменения, имеющие гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ); усиление очагов при внутривенном введении гадолиниевых контрастных средств; очаги имеют гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях (T2ВИ; рис. 10, а), а также на изображениях FLAIR; в очагах поражения на диффузионных изображениях отмечается снижение коэф-



**Рис. 10.** Поражение нервной системы при ББ: а – МРТ: паренхиматозный менингоэнцефалит (очаги в T2ВИ; положительная динамика на фоне иммуносупрессивной терапии); б – МРВ: тромбоз правого поперечного синуса



**Рис. 11.** Поражение ЖКТ при ББ: а – типичная овальная язва в илеоцекальном отделе; б – атипичная овальная язва в пищеводе [18]



**Рис. 12.** Поражение суставов при ББ: а – артрит голеностопного сустава; б – артрит коленного сустава

фициента диффузии. Типичными МРТ-признаками хронического паренхиматозного поражения ЦНС при ББ являются: частичный регресс или полное разрешение ранее выявленных очаговых МРТ-изменений; отсутствие накопления контрастного вещества в очагах; формирование участков атрофии (глиоза) на месте очагов. Типичная локализация очаговых изменений при паренхиматозном поражении ЦНС у больных ББ – ствол мозга (мост, средний мозг, базальные ядра и диэнцефальные структуры) и полушария головного мозга, где отмечается преимущественно субкортикальное расположение очагов (в отличие от рассеянного склероза, при котором очаги выявляются преимущественно в перивентрикулярных областях). Типичные МРВ-признаки непаренхиматозного поражения – отсутствие кровотока в венозных синусах головного мозга (тромбоз; рис. 10, б); внутричерепная гипертензия (увеличение объема боковых желудочков головного мозга) [13–15].

### Психические расстройства

Хронические расстройства тревожно-депрессивного спектра [хроническая депрессия (дистимия), рекуррентное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство], стрессовые расстройства и когнитивные нарушения (нарушения памяти, внимания) характерны для 30–88% больных ББ. Биполярное аффективное расстройство, шизофрения и острый психоз для пациентов с ББ не типичны [14].

### Поражение желудочно-кишечного тракта (интестинальная форма болезни Бехчета)

Встречается с частотой от 2,8% (в Турции) до 32% (на Тайване) и 60% (в Японии), ассоциируется с высокой смертностью. Наиболее частые клинические симптомы – боль в животе, тошнота, рвота, диарея и желудочно-кишечное кровотечение.

Типично вовлечение *илеоцекального отдела кишечника*, хотя может поражаться любой участок пищеварительного тракта. Язвы обычно глубокие, круглые или овальные с прерывистыми приподнятыми краями, диаметром более 1 см (рис. 11, а, б). Афты не типичны. Характерно очаговое поражение, обычно не более 5 язв. Выделяют два морфологических типа поражения ЖКТ при ББ: 1) нейтрофильный флебит, приводящий к воспалению слизистой оболочки ЖКТ и формированию язв, и 2) поражение мезентериальных артерий, в результате которого развивается ишемия и инфаркт кишечника [1–3, 12].

Повышение уровня фекального (не сывороточного) кальпротектина ассоциируется с обострением интестинальной формы ББ. У 28–49% пациентов с поражением ЖКТ выявляют антитела к сахаромикетам дрожжей [ASCA (IgA и IgG)], у 67,5% – антитела к  $\alpha$ -энлазе IgM [12, 16].

Основные осложнения интестинальной формы ББ – перфорации (25–50%), стриктуры (5–10%), свищи (8%). Крайне редко возможно образование абсцессов кишечника [12, 16–18].

### Поражение суставов

Встречается более чем у половины пациентов с ББ (14–70%). Проявляется *неэрозивным, недеформирующим олигоартритом* (рис. 12, а, б). Чаще вовлекаются коленные, голеностопные, лучезапястные суставы. Редко встречается сакроилиит (1,6–5,2%) или эрозивный артрит [1–3, 11].

**Лабораторные показатели**

Специфических лабораторных маркеров при ББ не существует. При обострении возможно значительное повышение острофазовых показателей (уровень СРБ, СОЭ), лейкоцитоз. У 60% больных выявляется HLA-B5(51), в некоторых странах (Япония) отмечена ассоциация с HLA-A10(26). Не отмечено ассоциации позитивности по HLA-B5(51) с какими-либо клиническими проявлениями и тяжестью ББ. Позитивность по HLA-B5(51) не является диагностическим критерием ББ [1–3].

**Диагностика**

С 2014 г. для диагностики ББ используют международные критерии (International Criteria for Behcet's Disease – ICBDD) [1, 3, 19] (табл. 1).

**Оценка активности и тяжести заболевания**

Для оценки общей активности ББ рекомендовано использовать индекс BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), предложенный Международным сообществом по ББ (International Society for Behcet Disease – ISBD) [1, 3, 20]. Опросник BDCAF включает балльную

**Таблица 1** Международные критерии болезни Бехчета

Симптомы	Баллы <sup>а</sup>
Афтозный стоматит	2
Язвы гениталий	2
Поражение глаз	2
Поражение кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест патергии	1 <sup>б</sup>

**Примечания.** <sup>а</sup> Сумма баллов  $\geq 4$  позволяет диагностировать ББ; <sup>б</sup> тест патергии является необязательным и не учитывается при первичном подсчете баллов. Однако там, где этот тест проводится, один дополнительный балл может быть добавлен для положительного результата.

оценку вовлеченности различных систем и органов и заполняется врачом, максимальный счет по данному индексу составляет 12 баллов (приложение 1).

Для определения тяжести ББ рекомендовано использовать классификацию, предложенную Ch. Zouboulis (приложение 2) [1, 3, 21].

**Лечение**

Лечение пациента с ББ рекомендовано проводить под наблюдением врача-ревматолога (в виде исключения – врача общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) на протяжении всей жизни пациента, основу его составляет медикаментозная противо-

воспалительная и иммуносупрессивная терапия. Целью лечения является достижение стойкой клинической ремиссии или как минимум стойкой низкой активности болезни, что обеспечивает предупреждение необратимых органических повреждений, стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение качества жизни и трудоспособности [1, 3, 5, 22].

Современные принципы терапии ББ с учетом преобладающих клинических симптомов представлены в табл. 2.

**Таблица 2** Современные принципы терапии ББ [3, 5, 22]

Категория	Принципы и рекомендации
Всеобъемлющие принципы	ББ – хроническое заболевание, которое характеризуется чередованием обострений и ремиссий, и целью лечения ББ является быстрое подавление воспаления в период обострения, уменьшение числа рецидивов и предотвращение необратимых повреждений органов. Для оптимального ведения больных ББ необходим мультидисциплинарный подход. Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести органических поражений, а также предпочтений пациента. Офтальмологические, сосудистые, неврологические и желудочно-кишечные проявления ББ могут ассоциироваться с более тяжелым прогнозом. Проявления болезни могут улучшаться со временем у многих пациентов
Кожно-слизистые проявления	Для лечения язв слизистых оболочек рта и гениталий местно должны использоваться ГК. Для профилактики рецидивов кожно-слизистых проявлений, в первую очередь узловой эритемы и язв гениталий, должен применяться колхицин. Местные и/или системные косметические средства, используемые при лечении <i>acne vulgaris</i> , дополнительно рекомендованы при папулопустулезных и/или акнеподобных высыпаниях. Язвы на ногах при ББ могут быть обусловлены хронической венозной недостаточностью или облитерирующим васкулитом, в связи с чем лечение таких пациентов должно проводиться совместно с дерматологами и/или сосудистыми хирургами. В отдельных случаях следует назначать такие препараты, как АЗА, талидомид, ИФН $\gamma$ , иФНО $\alpha$ и апремиласт
Поражение глаз	Лечение увеита у больных ББ требует тесного сотрудничества с офтальмологами, целью терапии является достижение и поддержание ремиссии. Любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать АЗА, ЦсА, ИФН $\alpha$ или иФНО $\alpha^*$ . ГК системно нужно назначать только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом. При первичных или повторных эпизодах острого увеита, угрожающего потерей зрения, показаны высокие дозы ГК, иФНО $\alpha^*$ или ИФН $\alpha$ . Дополнительно к системному лечению у пациентов с односторонним обострением увеита могут использоваться интравитреальные инъекции ГК
Изолированный передний увеит	Системное назначение иммуносупрессантов показано пациентам с изолированным передним увеитом, имеющим плохие прогностические факторы – молодой возраст, мужской пол и ранний возраст начала ББ
Острый тромбоз глубоких вен	В случае острого тромбоза глубоких вен при ББ применяются ГК и иммуносупрессанты, такие как АЗА, ЦФ или ЦсА
Рефрактерный венозный тромбоз	Пациентам с рефрактерным к терапии венозным тромбозом показано лечение иФНО $\alpha$ . Антикоагулянты могут быть назначены, если риск кровотечения низкий, а аневризмы легочной артерии исключены
Поражение артерий	Для лечения аневризм легочной артерии при ББ рекомендуются высокие дозы ГК и ЦФ. В рефрактерных случаях должны использоваться иФНО $\alpha$ . У пациентов с легочным кровотечением или высоким риском кровотечения методом выбора является эмболизация артерий, а не открытая операция. У пациентов с аневризмами периферических артерий или аорты консервативное лечение ГК и ЦФ должно предшествовать хирургическому вмешательству. В случае появления жизнеугрожающих симптомов показано оперативное лечение и стентирование артерий

Продолжение табл. 2

Категория	Принципы и рекомендации
Поражение ЖКТ	Поражение ЖКТ при ББ должно быть подтверждено эндоскопическими и/или другими методами визуализации. Следует исключить язвы, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, воспалительные заболевания кишечника и инфекции, такие как туберкулез
Рефрактерное/тяжелое поражение ЖКТ	Срочная консультация хирурга необходима в случае перфорации, кишечной непроходимости и желудочно-кишечного кровотечения у пациента с ББ. В период обострения поражения ЖКТ у больных ББ показано назначение ГК в сочетании с болезнью-модифицирующими препаратами, такими как производные 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) или АЗА. В тяжелых и/или рефрактерных случаях должны назначаться иФНО $\alpha$ * и/или талидомид
Поражение ЦНС	При остром паренхиматозном поражении ЦНС при ББ должны назначаться высокие дозы ГК с последующим медленным их уменьшением, совместно с иммуносупрессантами, например АЗА. Следует избегать назначения ЦсА у этих пациентов. Моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ используются в качестве препаратов первой линии при тяжелом поражении ЦНС или у рефрактерных пациентов. Первый эпизод тромбоза венозных синусов головного мозга требует применения высоких доз ГК с последующим медленным их снижением. Антикоагулянты следует назначать на короткий срок, при этом должен проводиться скрининг на вовлечение экстракраниальных сосудов
Поражение суставов	Пациентам с острым артритом при ББ показано, в первую очередь, лечение колхицином. Острый моноартрит может купироваться внутрисуставным введением ГК. В случае рецидивирующего или хронического артрита должны назначаться АЗА, ИФН $\gamma$ или иФНО $\alpha$

**Примечание.** ГК – глюкокортикоиды, АЗА – азатиоприн, ИФН $\alpha$  – интерферон  $\alpha$ , иФНО $\alpha$  – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ЦсА – циклоспорин А, ЦФ – циклофосфамид; \* – среди показаний для назначения иФНО $\alpha$  официально зарегистрирован неинфекционный увеит (в том числе при ББ); для адалимумаба (Хумира) – интестинальная форма ББ

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова ЗС, Лисицына ТА. Болезнь Бехчета. В кн.: Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 210-28 [Alekberova ZS, Lisitsyna TA. Behcet's disease. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 210-28 (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации по болезни Бехчета МЗ РФ. 2018. ID: KP255. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru> [Klinicheskie rekomendatsii po bolezni Bekhcheta MZ RF [Clinical recommendations for Behcet's disease of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2018. ID: KR255. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru> (In Russ.)].
3. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: Монография. Москва; 2007. 86 с. [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta: Monografiya* [Behcet's Disease: Monograph. Moscow; 2007. 86 p. (In Russ.)].
4. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behcet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:275-80. doi: 10.1007/s12016-012-8319-x
5. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
6. Seyahi E. Phenotypes in Behcet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug;14(5):677-89. doi: 10.1007/s11739-019-02046-y
7. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. One year in review 2018: Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36(6 Suppl 115):13-27.
8. Singer O. Cogan and Behcet Syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:75-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.007
9. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al. Behcet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016 Dec;7(1):4. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1
10. International Society for Behcet Disease. Официальный сайт: <http://www.behcetdiseasesociety.org>
11. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». Официальный сайт Правительства РФ: <http://government.ru/docs/all/81971/> [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26.04.2012 № 403 «O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta» [Decree of the Government of the Russian Federation of 04.26.2012 No. 403 «On the procedure for maintaining the Federal Register of Persons Suffering Life-threatening and Chronic Progressing Rare (Orphan) Diseases, Leading to a Reduction in the Life Span of Citizens or Their Disability, and its Regional Segment». Official website of the Government of the Russian Federation: <http://government.ru/docs/all/81971/> (In Russ.)].
12. Yazici Y, Yazici H. Behcet's Syndrome. Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2010. ISBN 978-1-4419-5640-8, e-ISBN 978-1-4419-5641-5, doi: 10.1007/978-1-4419-5641-5
13. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014 Sep;261(9):1662-76. doi: 10.1007/s00415-013-7209-3
14. Овчаров ПС, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):76-86 [Ovcharov PS, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, et al. Neurological and mental disorders in Behcet's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):76-86 (In Russ.)]. doi: 10.17116/JNEURO20161166176-86
15. Kidd DP. Neurological complications of Behcet's syndrome. *J Neurol*. 2017 Oct;264(10):2178-83. doi: 10.1007/s00415-017-8436-9
16. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi Th. Gastrointestinal Behcet's disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 7;21(13):3801-12. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3801

17. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Лисицына ТА и др. Поражение кишечника при болезни Бехчета. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):118-26 [Goloeva RG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, et al. Bowel disease in Behcet's disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(5):118-26 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000247
18. Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Kanai T. Diagnosis and management of intestinal Behcet's disease. *Clin J Gastroenterol*. 2014;7:205-12. doi: 10.1007/s12328-014-0488-0
19. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107
20. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
21. 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):S19-S26.
22. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/ синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-41 [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141

Приложение 1

Оценка активности заболевания [19]

Индекс активности болезни Бехчета  
(Behcet's Disease Current Activity Form – BDCAF)

При подсчете индекса учитываются симптомы, относящиеся, по мнению врача, к проявлениям ББ и присутствующие у пациента не менее 4 нед к моменту осмотра.

Представление пациента об активности болезни

Задайте пациенту следующий вопрос:

«Думая только про Вашу ББ, выберите выражение лица, которое отражает Ваше самочувствие в течение последних 4 недель»



Головная боль, язвы на слизистой оболочке рта, язвы гениталий, поражение кожи, суставов и ЖКТ

Спросите пациента и заполните соответствующие ячейки:

«За последние 4 недели были ли у Вас...»

(пожалуйста, заполните одну ячейку на строке)

	Не было	Присутствует в последние 4 недели
Головная боль		
Язвы во рту		
Язвы гениталий		
Узловатая эритема кожи		
Пустулы на коже		
Суставы – артралгии		
Суставы – артрит		
Тошнота / рвота / боль в животе		
Диарея + кровь в стуле		

**Поражение глаз**

Спросите следующее:

«За последние 4 недели были ли у Вас...»

	Правый глаз		Левый глаз	
	Нет	Да	Нет	Да
Покраснение глаз	Нет	Да	Нет	Да
Боль в глазах	Нет	Да	Нет	Да
«Туман» перед глазами или снижение остроты зрения	Нет	Да	Нет	Да

Если что-либо из вышесказанного присутствует: «Это новый симптом?»

(Выберите правильный ответ)

Нет

Да

**Поражение нервной системы**

(включает внутримозговые сосудистые нарушения)

Новыми симптомами поражения нервной системы и сосудов считаются в том случае, если они не отмечались ранее пациентом или врачом. Спросите следующее:

«За последние 4 недели были ли у Вас следующие симптомы?»

	Нет	Да	Отметить, если «новые»
Обмороки			
Нарушение речи			
Нарушение слуха			
«Туман» / двоение перед глазами			
Слабость / онемение лица			
Слабость / онемение руки			
Слабость / онемение ноги			
Потеря памяти			
Нарушение координации движений			

Есть ли доказательства нового активного поражения нервной системы?

(Выберите правильный ответ)

Нет

Да

**Поражение крупных сосудов**

(исключая внутримозговые сосуды)

Спросите следующее:

«За последние 4 недели были ли у Вас следующие симптомы?»

	Нет	Да	Отметить, если «новые»
Боль в грудной клетке			
Одышка			
Кровохарканье			
Боль / отек / изменение цвета лица			
Боль / отек / изменение цвета руки			
Боль / отек / изменение цвета ноги			

Есть ли доказательства нового активного поражения крупных сосудов?

(Выберите правильный ответ)

Нет

Да

**Общая оценка активности болезни врачом**

Выберите выражение лица, которое отражает Ваше мнение об активности болезни пациента в течение последних 4 недель:



**Индекс активности болезни Бехчета**

Суммируйте все пункты, отмеченные серым (словом «Да» и галочками)

	Счет:												
Индекс активности:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Трансформация индекса активности в шкалу интервалов:	0	3	5	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20

**Примечание.** Максимальный счет по индексу активности ББ составляет 12 баллов и представляется в виде трансформированного по шкале интервалов индекса (максимальный счет – 20); также фиксируются ответы, касающиеся восприятия пациентом активности заболевания за предыдущие 4 недели по визуальной аналоговой шкале, состоящей из семи различных выражений лица (по шкале от 1 до 7), и общего восприятия клиницистом активности заболевания (шкала от 1 до 7).

**Приложение 2**

**Оценка степени тяжести заболевания [20]**

**Низкая степень тяжести** подразумевает наличие у больных таких симптомов, как:

- афты слизистой оболочки рта;
- язвы гениталий;
- типичные кожные повреждения (узловатая эритема, папулопустулезные высыпания, фолликулит, лейкоцитокластический васкулит);
- артралгии;
- рецидивирующие головные боли;
- эпидидимит;
- незначительные симптомы со стороны ЖКТ (хроническая диарея, рецидивирующие боли в животе);
- боли в грудной клетке плеврального характера;
- поверхностные венозные тромбозы.

**Средняя степень тяжести** определяется у тех больных, в клиническую картину которых входят:

- артрит;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- передний увеит;
- желудочно-кишечные кровотечения.

**Тяжелая форма** ББ включает:

- задний увеит, панувеит, васкулит сетчатки;
- тромбоз артерий или аневризмы;
- тромбоз крупных вен (нижняя полая вена, печеночная вена);
- неврологические проявления (гемипарез, психоэмоциональные расстройства и др);
- перфорацию кишечника.

Вопросы для самоконтроля

1. **ББ относится к следующей группе заболеваний:**
  - А. Системные васкулиты
  - Б. Спондилоартриты
  - В. Микрористаллические артриты
2. **Какова распространенность ББ в России?**
  - А. Менее 10 случаев на 100 тыс. населения
  - Б. 50–70 случаев на 100 тыс. населения
  - В. Более 100 случаев на 100 тыс. населения
3. **Какая частота рецидивов афтозного стоматита имеет диагностическое значение при ББ?**
  - А. Более 10 раз в год
  - Б. Более 5 раз в год
  - В. Более 3 раз в год
4. **Выберите типичную для ББ характеристику афт на слизистой оболочке рта:**
  - А. Афты различных размеров, одиночные или множественные, глубокие, с возвышающимися эритематозными краями, часто покрытые белым или желтоватым налетом
  - Б. Афты поверхностные, с неровными контурами, образуют ажурный рисунок на слизистой оболочке
  - В. Афты появляются одновременно с полиморфными высыпаниями на слизистых оболочках (пузырьками, папулами, пятнами), гингивитом, имеют склонность к слиянию, поражается красная кайма губ
5. **Какое поражение глаз наиболее типично для больных ББ?**
  - А. Передний односторонний увеит (конъюнктивит, иридоциклит)
  - Б. Задний или генерализованный двусторонний рецидивирующий увеит
  - В. Гранулематозный увеит
6. **Какой отдел кишечника наиболее часто поражается при ББ?**
  - А. Двенадцатиперстная и тощая кишка
  - Б. Илеоцекальный отдел
  - В. Прямая кишка
7. **Выберите наиболее типичную характеристику суставного синдрома при ББ:**
  - А. Эрозивный полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп
  - Б. Неэрозивный моноартрит крупных суставов
  - В. Неэрозивный асимметричный олигоартрит средних и крупных суставов
8. **Выберите два наиболее частых типа поражения сосудов у пациентов с ББ:**
  - А. Артериальный тромбоз
  - Б. Тромбоз периферических вен
  - В. Артериальная аневризма
  - Г. Тромбоз венозных синусов головного мозга
9. **Какие три препарата предпочтительны для лечения активного увеита при ББ?**
  - А. Метилпреднизолон
  - Б. Колхицин
  - В. Циклоспорин А
  - Г. Азатиоприн
10. **Какой препарат нежелательно назначать при паренхиматозном поражении ЦНС у больных ББ?**
  - А. Колхицин
  - Б. Циклоспорин А
  - В. Азатиоприн
  - Г. Месалазин

Ответы – на с. 607