

# 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-Черногрозская, 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;  
[talitsyna@rambler.ru](mailto:talitsyna@rambler.ru)

**Contact:**  
Tatiana Lisitsyna;  
[talitsyna@rambler.ru](mailto:talitsyna@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, временно 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.

*Герпетиформные 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 – герпетиформные 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, гангренозноподобная пиодермия, нейтрофильный эккриновый 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-

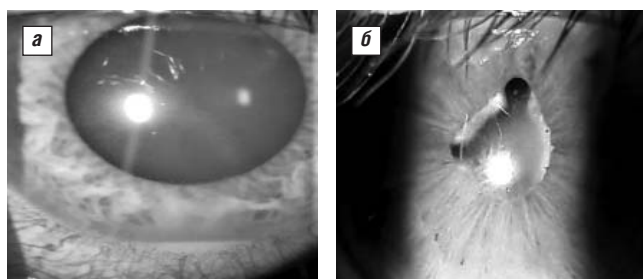


Рис. 6. Поражение глаз при ББ: а – передний увеит с гипопионом и пылевидными преципитатами роговицы; б – задние синехии, катаракта

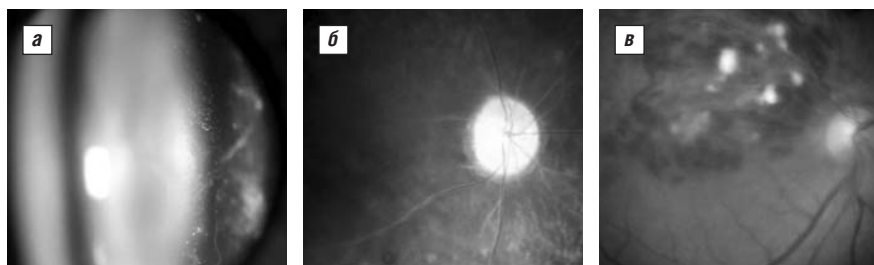


Рис. 7. Поражение глаз при ББ. Задний увеит: а – плавающие помутнения в стекловидном теле; б – окклюзирующий ангиит сетчатки; в – тромбоз ветви центральной вены

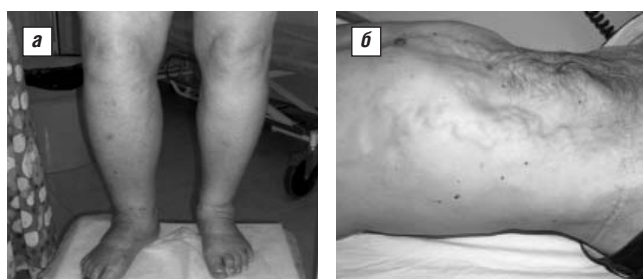


Рис. 8. Поражение сосудов при ББ: а – тромбоз глубоких вен голени; б – венозные коллатерали при тромбозе нижней поллой вены

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 голени [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.

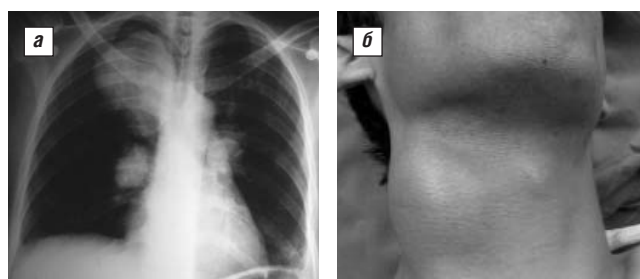
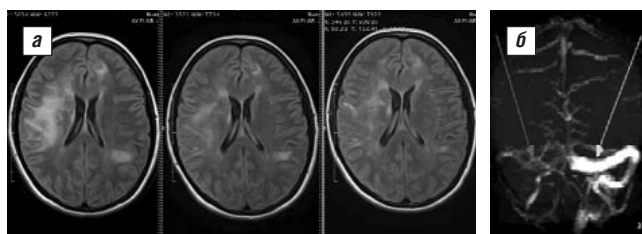


Рис. 9. Поражение артерий при ББ: а – множественные аневризмы легочной артерии; б – аневризма сонной артерии

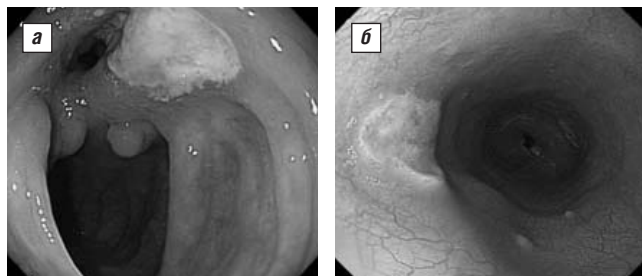
Выделяют: 1) паренхиматозное поражение ЦНС (воспалительный менингоэнцефаломиелит); 2) непаренхиматозное поражение (тромбоз венозных синусов головного мозга, острый менингеальный синдром); 3) смешанное паренхиматозное и непаренхиматозное поражение.

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].

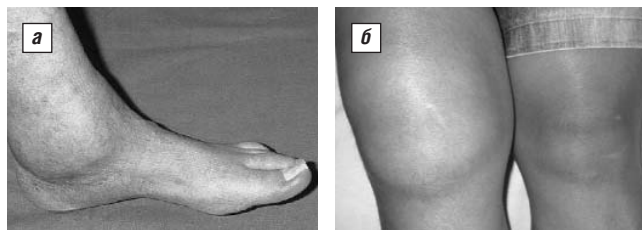
Типичными МРТ-признаками острого/подострого паренхиматозного поражения ЦНС при ББ являются: очаговые МРТ-изменения, имеющие гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ); усиление очагов при внутривенном введении гадолиниевых контрастных средств; очаги имеют гиперинтенсивный сигнал 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 сыровоточного) 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 – ICBD) [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>a</sup>
Афтозный стоматит	2
Язвы гениталий	2
Поражение глаз	2
Поражение кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест патергии	1 <sup>b</sup>

**Примечания.** <sup>a</sup> Сумма баллов  $\geq 4$  позволяет диагностировать ББ; <sup>b</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 иФНОα* 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 ФНОα 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, ИФНγ или иФНОα

**Примечание.** ГК – глюкокортикоиды, АЗА – азатиоприн, ИФНα – интерферон α, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, ЦсА – циклоспорин А, ЦФ – циклофосфамид; \* – среди показаний для назначения иФНОα 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

- 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.)].
- 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.)].
- Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: Монография. Москва; 2007. 86 с. [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta: Monografiya* [Behcet's Disease: Monograph. Moscow; 2007. 86 p. (In Russ.)].
- 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
- 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
- Seyahi E. Phenotypes in Behcet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug;14(5):677-89. doi: 10.1007/s11739-019-02046-y
- 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.
- Singer O. Cogan and Behcet Syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:75-91. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.007
- 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
- International Society for Behcet Disease. Официальный сайт: <http://www.behcetdiseasesociety.org>
- 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 porядке 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 Segments». Official website of the Government of the Russian Federation: <http://government.ru/docs/all/81971/> (In Russ.)].
- 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
- 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
- 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
- Kidd DP. Neurological complications of Behcet's syndrome. *J Neurol*. 2017 Oct;264(10):2178-83. doi: 10.1007/s00415-017-8436-9
- 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	
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. Микросталлические 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