

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

З.С. Алекберова¹, Л.А. Калашникова², Р.Г. Голоева¹, А.В. Елонаков¹,

¹ГУ Институт ревматологии РАМН

²ГУ Институт неврологии РАМН, Москва

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неустановленной этиологии, характеризующийся язвенным поражением слизистой полости рта и половых органов, глаз и кожи. Другие органы, среди которых нервная система, легкие, суставы, желудочно-кишечный тракт, поражаются нечасто.

Заболевание носит имя турецкого дерматолога Хулуси Бехчета, который в 1937 г. объединил 3 основных симптома в единое заболевание. Современные диагностические критерии ББ включают: рецидивирующий афтозный стоматит, сочетающийся с любыми двумя из следующих проявлений: язвы на половых органах (свежие или зарубцевавшиеся), поражение глаз (задний увеит, ретинальный васкулит), поражение кожи (узловая эритема, псевдофолликулит, акнеподобные высыпания), положительный тест патергии (стерильная пустула, возникающая через 24—48 час. на месте укола стерильной иглой) [1].

ББ распространена преимущественно в странах восточного Средиземноморья (особенно в Турции) и в Японии, где ежегодно регистрируется 10—190 новых случаев заболевания на 100 000 населения [2, 3, 4].

Этиология заболевания не уточнена. Обсуждается генетическая предрасположенность в связи с тем, что выявлена ассоциация ББ с носительством антигена HLA-B51 и с геном, контролирующим синтез фактора некроза опухоли. Патогенез заболевания сложен. Установлены повышенная продукция провоспалительных цитокинов лимфоцитами больных, активация нейтрофилов с повышенной экспрессией их мембранами молекул адгезии, активация моноцитов и эндотелиальных клеток, выработка широкого спектра органоспецифических антител [2].

Неврологические нарушения при ББ впервые были описаны в 1941 г., а первое патоморфологическое исследование умершего с неврологическими проявлениями ББ — в 1944 г. [5]. Неврологические расстройства развиваются у 5–30% больных, чаще в возрасте 28–32 года [2, 3, 6], обычно через несколько месяцев или лет от начала ББ [3, 7]. У 3–8% больных они могут предшествовать системным проявлениям ББ на период до 9 лет, а в 7,5% случаев появляются одновременно с ними [2, 6, 8].

Выделяют два основных типа повреждения ЦНС при ББ:

1) Паренхиматозное повреждение (до 80% от всех неврологических нарушений), в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов. Его доля составляет до 80% в структуре всех неврологических проявлений ББ.

2) Вторичное, или непаренхиматозное, повреждение мозга (20–30% неврологических проявлений ББ). Наиболее часто оно обусловлено тромбозом венозных синусов мозга. Кроме того к вторичному повреждению мозга относятся и редко встречающиеся случаи поражения крупных церебральных артерий (диссекция, аневризмы), а также асептический менингит [1, 2, 6, 7].

В литературе также имеются отдельные наблюдения периферической невропатии и миопатии при ББ [9, 10].

Морфологической основой паренхиматозного повреждения мозга при ББ является диссеминированный менингоэнцефалит с распространенными периваскулярными лимфоцитарными муфтами вокруг венул и капилляров с небольшими множественными очагами полного и неполного некроза в сером и белом веществе головного мозга, чаще всего в стволе, базальных ганглиях и внутренней капсуле [11]. Очаги острого воспаления могут быть представлены нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией периваскулярных пространств и паренхимы без признаков васкулита, фибриноидного некроза или тромбоза сосудов.

Клинические признаки паренхиматозного повреждения мозга в 2/3 случаев возникают остро или подостро и обозначаются как атака. Реже (1/3 случаев) они нарастают постепенно. Типичные неврологические проявления включают парезы, психоэмоциональные нарушения (расторженность, неадекватность, апатия, повышенная сонливость) и расстройства функций тазовых органов. Реже отмечаются стволовые, мозжечковые, чувствительные и псевдобульбарные нарушения, гемипарезы или другие формы гиперкинеза, синдром паркинсонизма, мутизм, острые психозы, эпилептические припадки. Нарушение высших психических функций (афазия, агнозия, апраксия) встречается крайне редко. При неврологическом осмотре больного почти во всех случаях, даже при отсутствии парезов, выявляются пирамидные симптомы, часто двусторонние. Менингеальные симптомы отмечаются

менее чем у 10—40% больных [2, 3, 6, 8, 12 - 14]. В остром периоде заболевания нередко возникают головная боль и повышение температуры тела.

Выделяют 3 основных варианта течения неврологических нарушений при паренхиматозном типе повреждения мозга:

1) волнообразное в виде повторных атак, наблюдающееся более чем в 40% случаев;

2) вторично-прогрессирующее после первичной атаки (30%);

3) первично-прогрессирующее (10%), при котором в дальнейшем могут развиваться рецидивы болезни.

Приблизительно у 20% больных симптомы паренхиматозного повреждения мозга обнаруживаются только при тщательной неврологической обследовании и клинически не проявляются. В последующем у этих больных могут развиваться типичные атаки или процесс может принять первично-прогрессирующее течение [5]. О.Октем-Таног и соавт. [15] обращают внимание на постепенное, не связанное с атаками, снижение памяти, внимания, нарастание личностных отклонений у части больных ББ.

Тяжесть поражения ЦНС при паренхиматозном повреждении мозга различная. Прогностически неблагоприятными признаками являются изменения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), поражение ствола мозга, наличие более двух атак, выраженная неврологическая или психическая симптоматика, в связи с которой больной нуждается в помощи окружающих, обострение заболевания при снижении дозы глюкокортикоидов (ГК), прогрессирующее (первичное или вторичное) течение процесса в ЦНС [2, 13]. При исследовании ЦСЖ в остром периоде заболевания более чем у половины больных обнаруживаются плеоцитоз и повышение уровня белка [2, 3, 7].

Большое значение в диагностике неврологических проявлений ББ имеют методы нейровизуализации. МРТ головного мозга является более чувствительным методом, чем КТ, так как небольшие очаги поражения обычно располагаются в области срединно-стволовых структур. При МРТ очаговые изменения обнаруживаются у 70% больных, на КТ — у 31% [2]. Изменения в мозге при обострении заболевания представлены очагами пониженной плотности при КТ и повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме при МРТ. Очаги чаще всего множественные, в 1/3 случаев двусторонние и обычно располагающиеся в стволе, базальных ганглиях, диэнцефальной области и белом веществе полушарий. Для поздней стадии поражения характерно расширение III желудочка и субарахноидальных пространств в области основания мозга. Иногда обнаруживается диффузное снижение плотности белого вещества полушарий головного мозга [2, 3, 8, 16, 17, 18].

Ниже приводим наше наблюдение больного, у которого развилось паренхиматозное поражение ЦНС.

Больной П., 35 лет, житель Воронежской области, находился в Институте ревматологии РАМН и в НИИ неврологии РАМН в октябре 2000г.

Жалобы при поступлении: неловкость движений в конечностях, снижение памяти, общая слабость, периодическое недержание мочи в ночное время, насильственный плач.

Анамнез заболевания: в феврале 1999г., после переохлаждения появились боль в горле, гнойничковые высыпания на коже спины, повысилась температура тела до 40°C. Несколько позже возникли болезненные язвы в полости рта и афтозные высыпания на мошонке, боль и припухлость коленных и лучезапястных суставов. Лечение антибиотиками и местными средствами без эффекта.

В июне 2000г. появились нервно-психические нарушения: насильственный плач, вспышки агрессии, неряшливость, неопрятность, стал апатичным, безразличным к своему внешнему виду.

В сентябре 2000г. возникла и стала нарастать слабость в левых конечностях, больше в ноге, речь замедлилась, усилилась шаткость походки, появилось недержание мочи.

При МРТ головного мозга были выявлены множественные очаги, расположенные перивентрикулярно, в подкорковых ядрах, в продолговатом мозге, мосту, обоих полушариях мозжечка.

При назначении дексаметазона в дозе 40 мг/день нормализовалась температура тела, стали исчезать язвы в полости рта. При прекращении приема ГК — рецидив лихорадки и болей в коленных суставах.

При осмотре в ГУ Институте неврологии: псевдопуллезные высыпания на спине, на мошонке несколько рубцов, оставшихся после заживления афт, положительный тест патергии.

По внутренним органам — патологии не выявлено.

Неврологический статус: недостаточно четко ориентирован во времени, гипомимия, брадикардия, дисфагия, легкий левосторонний гемипарез, мышечный тонус повышен в левых конечностях по смешанному типу, сухожильные и периостальные рефлексы повышены, больше слева, зона рефлексов расширена, клонус левой стопы, отсутствуют верхние брюшные рефлексы, остальные снижены, аналог рефлекса Россоломо с обеих рук, ладонно-подбородочный рефлекс слева. Чувствительность, координация, статика, речь не нарушены. Апатичен, адинамичен, отмечается насильственный плач, критика к своему состоянию снижена. Периодическое недержание мочи в ночное время. Диагностирована ББ с паренхиматозным поражением ЦНС по типу рассеянного энцефалита; рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, псевдопуллез, артриты, артралгии. HLA-B5-положительный.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 3,0 г, состояние улучшилось: нормализовалась температура тела, исчезли артралгии, стал активнее, речь более развернутая, уменьшилась слабость в левых конечностях. При МРТ головы отмечена положительная динамика в виде уменьшения числа очагов и их размеров.

Продолжено лечение метипредом с постепенным снижением дозы с 24 мг до 8мг/сут, присоединены колхицин, ноотропил, мильгамма, прозак. Больной стал активнее, выросла мышечная сила, практически исчез насильственный плач, нормализовалось мочеиспускание. При МРТ в мае 2001г. очаговые изменения в веществе мозга отсутствуют. Спустя еще 2 года больной остается в удовлетворительном состоянии. Получает поддерживающую терапию - низкие дозы ГК и колхицин.

Лечение в остром и подостром периодах паренхиматозного поражения мозга при ББ включает проведение пульс-терапии ГК в суммарной дозе 1—3 г с последующим назначением внутрь 20—30 мг препарата в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей. Это позволяет добиться хорошего эффекта даже в случаях, когда лечение начинается с запозданием. Проводится также пульс-терапия циклофосфаном с последующим приемом препарата внутрь. В качестве поддерживающей терапии используются азатиоприн, колхицин, реже — циклоспорин, хлорамбуцил, метотрексат [2, 19].

Вторичное (непаренхиматозное) повреждение мозга при ББ, как уже отмечалось, чаще всего обусловлено тромбозом венозных синусов. При секционном исследовании церебральные венозные тромбозы обнаруживаются реже (7%), чем диагностируются клинически, очевидно вследствие того, что они редко приводят к летальным исходам [20]. Церебральный венозный тромбоз может быть первым проявлением ББ (8%), в связи с чем до появления афтозного поражения слизистых оболочек правильная диагностика крайне затруднена [6]. Чаще всего тромбоз локализуется в сагиттальном или поперечном венозных синусах. Клиническая картина представлена острым (до 2 дней) или постепенным (на протяжении нескольких недель) развитием симптомов внутричерепной гипертензии: головной боли, отека дисков зрительных нервов, поражения отводящих нервов глаз. 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 МР).

Приводим ниже наблюдение за больной с ББ и неврологическими нарушениями, обусловленными тромбозом верхнего сагиттального синуса головного мозга.

Больная В. 37 лет, жительница Чеченской Республики, находилась в Институте ревматологии РАМН в ноябре 2006г.

Жалобы при поступлении на выраженные головные боли, усиливающиеся к вечеру; ежедневные (до 3-4 раз) приступы потери сознания с судорогами; головокружение; снижение памяти и остроты зрения; афтозные высыпания на слизистых оболочках полости рта и гениталий; боли в коленных и голеностопных суставах; общую слабость.

Анамнез заболевания: весной 2004г. появились язвы на слизистой оболочке ротовой полости, размером от 3 до 10мм в диаметре, заживающие в течение 7-10 дней. С этого времени афты рецидивировали ежемесячно, были столь болезненными, что пациентка не могла есть.

В мае 2006г. отметила боль в грудной клетке при глубоком вдохе, кашель со скудной мокротой и кровохарканием в течение 2-х недель, лихорадку 38-39⁰С. Выявлен сухой плеврит слева. Фтизиатром туберкулез легких был исключен. Проводилась антибактериальная терапия (ампиокс, гентамицин, ципролет, метрогил). Кашель и боль в грудной клетке прошли, но появились выраженные головные боли, не купирующиеся анальгетиками, головокружение, шум в ушах, присоединились боли в коленных и голеностопных суставах, общая слабость. С целью уточнения диагноза была обследована в Ставропольской больнице. На КТ головного мозга - данных за объемное образование нет. На КТ легких - осумкованный плеврит. На высоте интенсивных головных болей стали возникать приступы судорог то в правых, то в левых конечностях, с кратковременной потерей сознания. Диагноз оставался неясным.

В августе 2006г. к язвенному стоматиту присоединились афты гениталий, резко болезненные, более крупные, нежели в ротовой полости, заживавшие в течение 10-14 дней. Рецидивы возникали за 5-6 дней до менструаций.

Интенсивность головных болей нарастала, приступы потери сознания с судорожным синдромом участились до 5-6 раз в сутки. Пациентка отметила, что появлению приступов предшествовало повышение артериального давления до 140-150/100мм рт.ст. (адаптирована к 90/60мм рт.ст.).

В октябре 2006г. направлена МЗ Чеченской республики в ГУ Институт ревматологии РАМН для уточнения диагноза.

При осмотре больной язвы на слизистой оболочке рта и вульвы; тяжесть состояния обусловлена неврологической симптоматикой: выраженные головные боли, головокружение, 3-4 раза в сутки возникали приступы судорог в конечностях с кратковременной утратой сознания.

Анализ крови и мочи в норме, антитела к кардиолипинам - IgG 5,7 и IgM 3,1 мкг/мл (N до 26 мкг/мл) При исследовании глазного дна выявлен отек диска зрительного нерва, больше справа.

На основании двух больших критериев – рецидивирующие язвы ротовой полости и гениталий, а также малых – поражение суставов и ЦНС, положительный тест патергии, больной был выставлен диагноз – болезнь Бехчета. С подозрением на тромбоз венозного синуса была консультирована в Институте неврологии РАМН. При МРТ головного мозга в режиме веносинографии выявлено отсутствие сигнала кровотока по верхнему сагиттальному синусу на всем его протяжении. Обращено внимание на усиление кровотока по поверхностным венам, прямому синусу и большой вене Галена. На ЭЭГ – умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу дезорганизации ритмов на среднем амплитудном уровне. Дисфункция стволовых структур. Синхронная пароксизмальная активность в височно-лобных отделах, больше справа, в виде групп заостренных медленных волн дельта-диапазонов. Консультирована д.м.н.Л.А.Калашниковой, заключение – тромбоз сагиттального (верхнего) венозного синуса. Рекомендовано: 1) лечение основного заболевания; 2) фраксипарин, диакарб, эскузан, финлепсин.

Больной проведено следующее лечение: 1) пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 4г), в сочетании с циклофосфаном (в дозе 1,4г), 2) метипред перорально в дозе 24мг/сут, 3) фраксипарин 0,6мг\сут. Симптоматическая терапия включала – финлепсин 800мг/сут, лозап 50мг/сут и эскузан 600мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения. Неврологич. жур., 2001, 6, 8-13
2. Akman-Demir C., Serdaroglu P., Tasci B. et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease, evaluation of 200 patients. Brain, 1999, 12, 2171-2181
3. Devlin T., Gray L., Allen N. et al. Neuro-Behcet's disease; factors hampering proper diagnosis. Neurology, 1995, 45, 1754-1757
4. Насонов Е.Л., Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. В кн. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, Верхняя Волга. 1999, 432-446.
5. Berlin C. Behcet's syndrome with involvement of central nervous system. Arch. Derm. Syph., 1944, 49, 227-233
6. Wechsler B., Vidailhet M., Piette J.C. et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. Neurology, 1992, 42, 614-618
7. Serdaroglu P., Yazici H., Ozdermir C. et al. Neurological involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. Arch.Neurol. (Chic.), 1989, 46, 265-269
8. Herskovitz S., Lipton R.B., Lantos G. Neuro-Behcet's disease: CT and clinical correlates. Neurology, 1988, 38, 1714-1720
9. Namer I.J., Karabudak R., Zileli T. et al. Peripheral nervous system involvement in Behcet's disease. Eur. Neurol., 1987, 26, 235-240
10. Wothmann F., Bruns J., Turker T. et al. Muscular involvement in Behcet's disease in Turkey. Neuromuscul. Disord., 1996, 6, 247-253
11. Alema G. Behcet's disease. Handbook of Clinical Neurology. Eds. A.B.Baker, L.M.Baker. Philadelphia: Harper and Row. 1984, 24, 475-512
12. Bogdanova D., Milanov I., Georgiev D. Parkinsonian syndrome as a neurological manifestation of Behcet's disease. Can.J.Neurol. Sci., 1998, 25, 82-85
13. Kidd D., Steuer A., Denman A.M., Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome. Brain, 1999, 122, 2183-2194
14. Park-Matsumoto Y.C., Ogawa K., Tazawa T. et al. Mutism developing after bilateral thalamo-capsular lesions by neuro-Behcet disease. Acta Neurol. Scand., 1995, 9, 297-301
15. Oktem-Tanor O., Baykan-Kurt B., Gurvit I.H.

- Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behcet disease. *J.Neurol.*, 1999, 246, 113-119
16. Kocek N., Islak C., Siva A. et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study. *Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 20, 1015-1024
 17. Wechsler B., Dell Isola B., Vidailhet M. et al. MRI in 31 patients with Behcet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.*, 1993, 56, 793-798
 18. Zuheir Al., Kawi M., Bohlega S. et al. MRI findings in neuro-Behcet's disease. *Neurology*, 1991, 41, 405-408
 19. Su S.L., Way L.J., Peng M.J., Wu S.C. Neuro-Behcet's disease: report of three cases with review of the literature. *Kao Hsiung Ko Hsueh Tsa Chih.*, 1990, 3, 155-162
 20. Lakhunpal S., Tani K., Katon K. et al. Pathologic features of Behcet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum.Pathol.*, 1985, 16, 790-795

Поступила 16.04.07