

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА



Проф. Беляева Е.А.

Болезнь Бехчета

- ▶ ББ - **системный васкулит неизвестной этиологии**, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и других органов.
- ▶ Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями.

Распространенность

- ▶ Эпидемиологические исследования демонстрируют наибольшую распространенность болезни в
- ▶ Турции (80-370 на 100 тыс.),
- ▶ Иране и Ираке (70 на 100 тыс.),
- ▶ Китае (14 на 100 тыс.),
- ▶ Японии (11,9 человек на 100 тыс. населения).
- ▶ В Европе средняя встречаемость заболевания 2,5 на 100 тысяч населения.



Прогноз

- ▶ Прогноз при ББ **чаще всего благоприятный**, однако около 25% пациентов с поражением глаз при отсутствии адекватной терапии имеют значительное снижение остроты зрения.
- ▶ **Смертность** при ББ составляет 9% и, как правило, **обусловлена вовлечением ЦНС и крупных сосудов.**
- ▶ Факторами риска более тяжелого течения заболевания является возраст развития ББ до 25 лет и мужской пол.

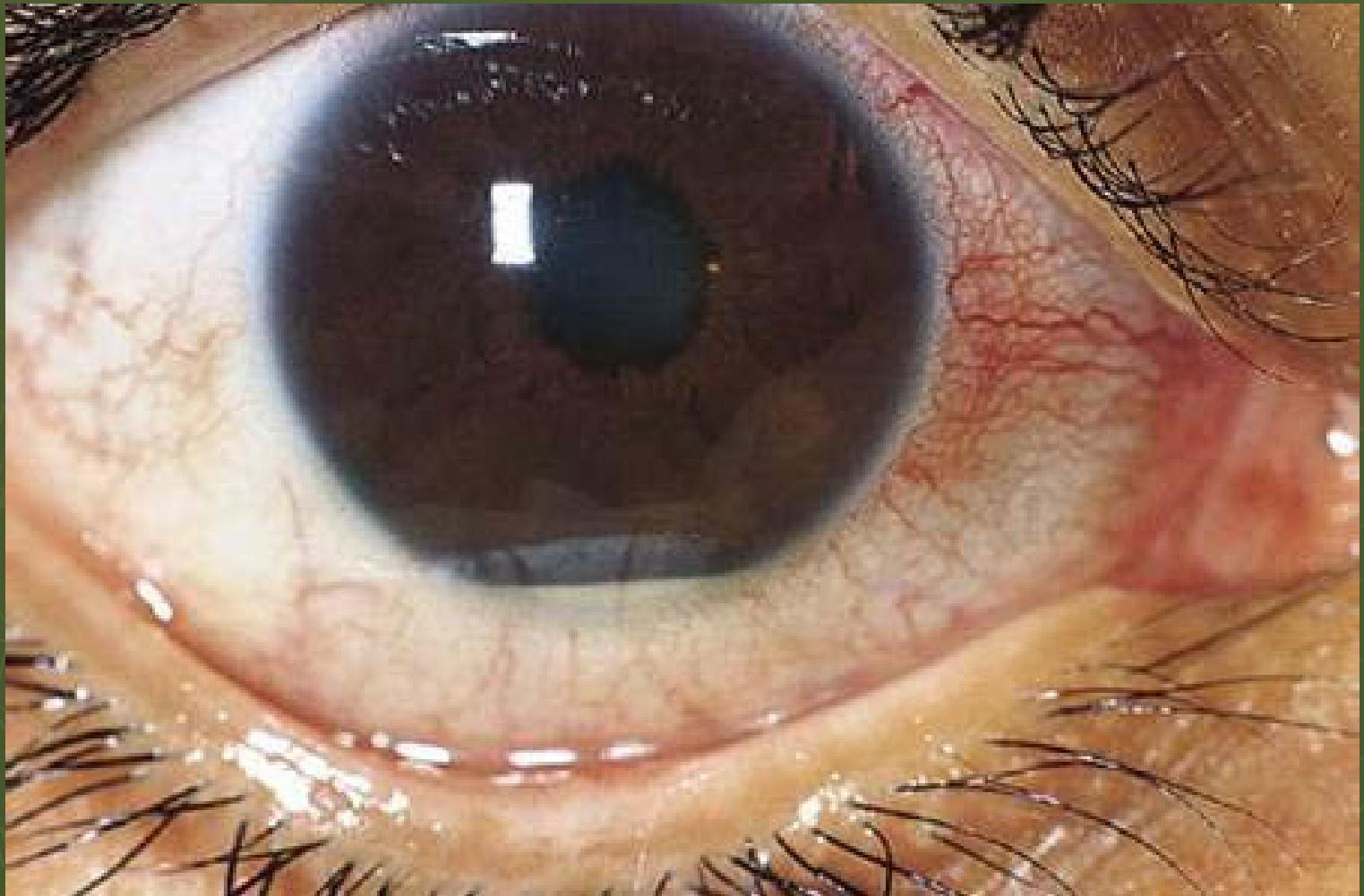
Классификационные критерии ББ

- ▶ **Рецидивирующие язвы в ротовой полости:** Малые или большие афты, или герпетиформные язвочки, обнаруженные врачом или по сведениям доверия, что выше перечисленные язвы рецидивируют по крайней мере 3 раза в течение года.
- ▶ Кроме выше названного критерия для подтверждения диагноза необходимы **еще 2 из ниже следующих признаков:**
- ▶ **Рецидивирующие язвы гениталий:** афты или рубчики, *преимущественно у мужчин, обнаруженные* врачом или со слов пациента, если информация заслуживает доверия.
- ▶ **Поражение глаз** - передний, задний увеит и клетки в стекловидном теле (при исследовании щелевой лампой)
 - ▶ - васкулит сетчатки (обнаруженный офтальмологом)
- ▶ **Поражение кожи**
 - ▶ - узловатая эритема (обнаруженная врачом или со слов пациента)
 - ▶ - **псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания**
 - ▶ - акнеподобная сыпь (обнаруженная у пациента в постпубертатном периоде и не получающего глюкокортикоиды)
- ▶ **Положительный тест патергии**

ЯЗВЫ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ



Гипопион



УВЕИТ



Васкулит сосудов сетчатки



Болезнь Бехчета



Псевдофолликулит



Нодулярные элементы



ББ- международные критерии (2014)

- ▶ В 2014 году экспертами из 27 стран предложена следующая редакция существующих критериев ББ

▶ Симптомы	Баллы
▶ Афтозный стоматит	2
▶ Язвы гениталий	2
▶ Поражение глаз	2
▶ Поражение кожи	1
▶ Неврологические проявления	1
▶ Сосудистые проявления	1
▶ Положительный тест патергии	1

- ▶ **Примечание:**

- ▶ **а) сумма баллов ≥ 4 позволяет диагностировать ББ**
- ▶ б) 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

«Малые» критерии заболевания

- ▶ У больных ББ наблюдаются и другие **органные поражения** –
- ▶ Поражение желудочно-кишечного тракта: язвы в илеоцекальном отделе кишечника
- ▶ Сосудистые нарушения: артериальные и/ или венозные тромбозы, артериальные аневризмы
- ▶ Поражение центральной нервной системы (ЦНС): паренхиматозное и непаренхиматозное (тромбозы синусов головного мозга)
- ▶ Эпидидимит
- ▶ Артрит без деформаций и анкилозов

Варианты ББ

- ▶ I. *Полный тип: при наличии 4-х больших признаков у больного*
- ▶ II. **Неполный тип:**
 - ▶ 3 больших признака
 - ▶ 2 больших и 2 малых признака
 - ▶ типичные глазные симптомы в сочетании с 1 большим или 2 малыми признаками
- ▶ III. **Вероятный:**
 - ▶ только 2 больших признака
 - ▶ 1 большой и 2 малых признака

Классификация неврологических расстройств при болезни Бехчета

- ▶ **Поражение центральной нервной системы**
- ▶ Паренхиматозное
- ▶ Мультифокальное/ диффузное
- ▶ Поражение ствола мозга
- ▶ Поражение спинного мозга
- ▶ Поражение мозжечка
- ▶ Асимптоматическое (немое) поражение
- ▶ Невропатия зрительного нерва
- ▶ Непаренхиматозное
- ▶ Тромбоз венозных синусов головного мозга: внутричерепная гипертензия
- ▶ Аневризмы артерий мозга
- ▶ Аневризмы/ расслоение экстракраниальных артерий
- ▶ Острый менингеальный синдром
- ▶ **Поражение периферической нервной системы (связь с ББ не определенная)**
- ▶ Периферическая невропатия или множественные мононевриты
- ▶ Миопатия или миозит
- ▶ Смешанное паренхиматозное и непаренхиматозное поражение

Оценка общей активности ББ

- ▶ **Рекомендовано**

- ▶ использовать индекс BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form), предложенный Международным Сообществом по Болезни Бехчета (International Society for Behçet Disease (ISBD))

Низкая степень тяжести

- ▶ афты слизистой 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

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

Тяжелая форма ББ

- ▶ 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.

Анамнез

- ▶ Наличие **повторных случаев заболевания в семьях** больных (семейная агрегация);
- ▶ Эпизоды **афтозного стоматита** (часто с детского возраста);
- ▶ **Эпизоды внезапного ухудшения зрения**, или «туман» перед глазами;
- ▶ Обращения к урологу по поводу **отека мошонки**;
- ▶ Расстройства стула (**диарея с кровью**);
- ▶ **Эпизоды тромбофлебита** в анамнезе, преимущественно вен нижних конечностей (чаще у лиц мужского пола);
- ▶ Наличие в анамнезе каких-либо церебральных симптомов, например, **эпилептиформных приступов**

Афты в ротовой полости

- ▶ **Встречаются у 97% пациентов с ББ.**
- ▶ Часто первое и универсальное проявление ББ, рецидивирующее, по крайней мере 3 раза в год.
- ▶ Афты могут быть одиночными или множественными, болезненные, имеют закругленные или заостренные эритематозные края или напоминают отверстия, «выдавленные дыроколом».
- ▶ Афты покрыты серо-белым или желтоватым фибрином (некротическая ткань).
- ▶ Язвы чаще локализуются в передних отделах ротовой полости: слизистая щек, губ, десны, язык.
- ▶ Задняя локализация афт менее частая – это миндалины, мягкое и твердое небо, язычок, задняя стенка глотки.
- ▶ **Мелкие афты** – наблюдаются чаще от 1 до 5 штук, размером до 1см, поверхностные, средней болезненности, заживают без рубчиков в течение 4-14 дней.
- ▶ **Большие афты** – наблюдаются реже, крупные, более 1см, глубокие и очень болезненные, могут влиять на повседневную активность больного, заживают за 2-6 недель, оставляя рубцы.
- ▶ **Герпетиформные афты** – самые редкие, рецидивируют в виде мелких многочисленных «зерен», болезненные, размером 2-3мм.



Язвы гениталий

- ▶ У мужчин на мошонке и половом члене.
- ▶ У женщин на больших и малых половых губах, вульве, влагалище, шейке матки. Обострения часто возникают перед менструацией.
- ▶ Язвы сравнимы с афтами, но развиваются реже - 2-3 раза в год. Чаще болезненные, реже - асимптомные.
- ▶ В большинстве случаев оставляют белые или пигментированные рубчики.
- ▶ Перианальные язвы встречаются у больных обоего пола, крупные и глубокие.
- ▶ У мужчин одновременно с язвами гениталий может развиваться эпидидимит и как следствие его - бесплодие

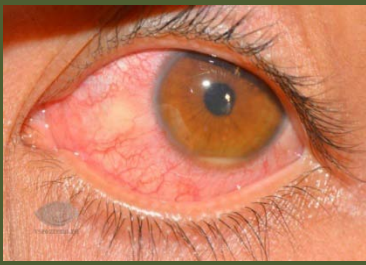
Проблемы

- ▶ *В силу разнообразия клинических проявлений **больные могут длительное время наблюдаться врачами других специальностей** (не ревматологами), что нередко ведет к **поздней диагностике ББ.***

Кожные повреждения

- ▶ Узловатая эритема локализуется по передней поверхности ног, на лодыжках, на лице, руках, ягодицах.
- ▶ Имеет вид возвышающихся красных узелков с подкожной индурацией.
- ▶ Узлы могут изъязвляться, разрешаются на 10-14 день без рубцевания, но оставляют гиперпигментацию после заживления.
- ▶ Другой признак - рецидивирующий псевдофолликулит, пустулезные и акнеподобная сыпь (чаще на спине у мужчин, в отсутствие ГК-терапии), тромбофлебит, буллезный или некротизирующий васкулит, пальпируемая пурпура, гангренозоподобная пиодермия.





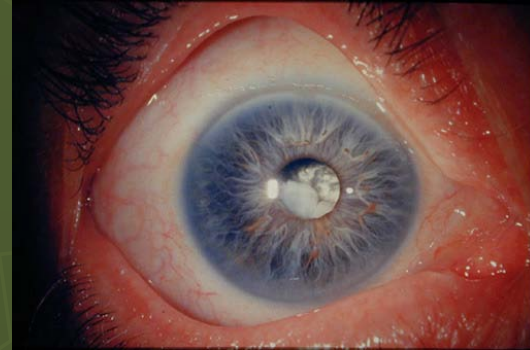
Поражение глаз



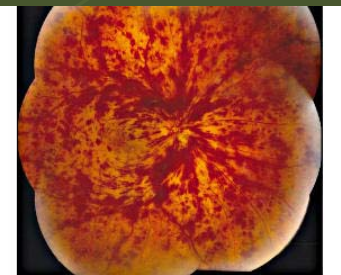
- ▶ **Высокий риск имеют молодые мужчины и более низкий – пожилые женщины.**
- ▶ **Обычно поражение - двустороннее, типичен панувеит с рецидивами обострений воспалительных атак.**
- ▶ **Задний увеит имеет плохой прогноз для зрения – периартериит и перифлебит с окклюзивным васкулитом сетчатки, ретинит и поражение стекловидного тела с геморрагиями в нем, неврит зрительного нерва, перипапиллярный отек и редко хориоидит.**
- ▶ **Эта симптоматика может привести к потере зрения при неадекватном запоздалом лечении.**
- ▶ **Передний увеит имеет лучший прогноз для зрения, включает ирит, иридоциклит, гипопион, склерит, эписклерит, кератит, редко конъюнктивит.**
- ▶ **Проявлениями увеита являются ощущения «тумана перед глазами», боль в периорбитальной области, фотофобия, слезотечение, перикорнеальная гиперемия.**

Вторичные осложнения поражения глаз

- ▶ *Осложнения увеита:*
- ▶ *отек и дегенерация макулы,*
- ▶ *катаракта,*
- ▶ *задние синехии,*
- ▶ *периферические передние синехии,*
- ▶ *вторичная глаукома,*
- ▶ *деформация радужки и/или её атрофия,*
- ▶ *атрофия сетчатки или зрительного нерва,*
- ▶ *частичная окклюзия вен сетчатки,*
- ▶ *ирит или неоваскуляризация и отслойка сетчатки,*
- ▶ *паралич экстраокулярных мышц*



Тромбоз ветви ЦВС



Тромбоз ЦВС

Тест патергии

- ▶ *Методика заключается в следующем: в области предплечья в 4х точках делается укол стерильной иглой.*
- ▶ *Через 24-48 часов на месте укола возникает папула или пустула до 2 мм в диаметре, исчезающая через 3-4 дня.*
- ▶ *Этот феномен - результат неспецифической гиперреактивности.*
- ▶ *Если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, но его отсутствие не опровергает диагноза ББ.*

Тест патергии



Поражение сосудов

- ▶ *Васкулит патогномоничен для ББ.*
- ▶ *Могут поражаться как венозные, так и артериальные сосуды.*
- ▶ *Характерны венозные и артериальные тромбозы любой локализации, часто рецидивирующие без лечения в первый год после появления.*
- ▶ *Возможно формирование артериальных аневризм, которые часто асимптомны, но являются причиной летальных исходов в случае разрыва.*



Поражение ЖКТ

- ▶ Встречается с частотой от 2,8% (в Турции) до 32% (на Тайвани) 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.
- ▶ Выделяют два типа поражения ЖКТ при ББ:
- ▶ 1) нейтрофильный флебит, приводящий к воспалению слизистой ЖКТ и формированию язв и
- ▶ 2) поражение мезентериальных артерий, в результате которого развивается ишемия и инфаркт кишечника.

Поражение суставов

- ▶ *Встречается более, чем у половины пациентов с ББ.*
- ▶ *Проявляется неэрозивным, недеформирующим олигоартритом.*
- ▶ *Чаще вовлекаются коленные, голеностопные, лучезапястные суставы.*
- ▶ *Редко встречается сакроилиит или эрозивный артрит.*

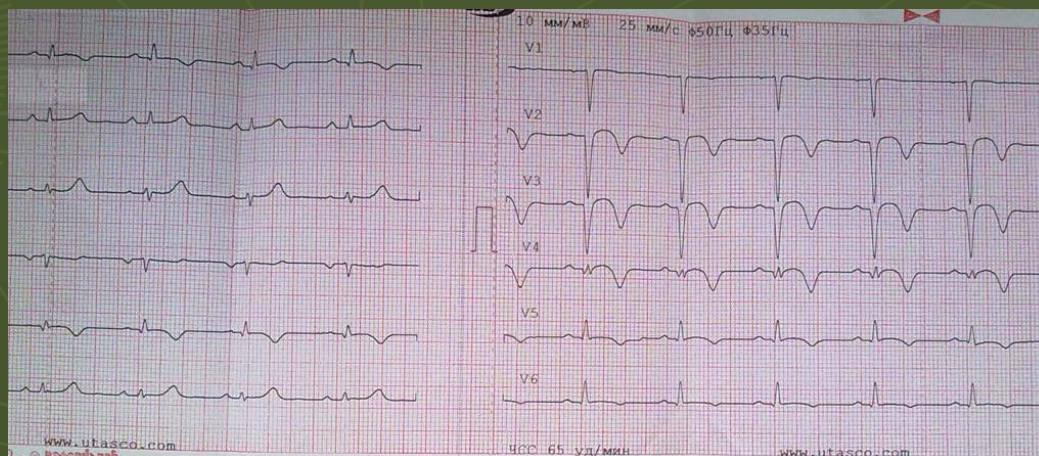


Психические проявления

- ▶ *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 нехарактерны.***

Поражение сердца

- ▶ *Встречается редко.*
- ▶ *Может проявляться перикардитом,*
- ▶ *тромбозом предсердий или желудочков,*
- ▶ *нарушениями ритма,*
- ▶ *инфарктом миокарда.*



Поражение легких

- ▶ *Редкое проявление.*
- ▶ *Чаще связано с поражением сосудов.*
- ▶ *Основное проявление - гемофтиз, может быть фатальным.*

Лабораторная диагностика

- ▶ **Специфических лабораторных маркеров для диагностики ББ не существует.**
- ▶ У части больных наблюдается анемия средней тяжести и нейтрофильный лейкоцитоз.
- ▶ В активную фазу болезни повышаются уровни острофазовых белков (С-реактивный белок, неоптерин), СОЭ, ревматоидный фактор, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин и др.
- ▶ Рекомендовано исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) при ББ с подозрением на неврологические расстройства.

Инструментальная диагностика

- ▶ Рекомендовано при подозрении на поражение глаз у пациента с ББ обследование у офтальмолога с **биомикроскопией (исследованием с помощью щелевой лампы) и офтальмоскопией (исследованием глазного дна)**
- ▶ Рекомендовано при подозрении на тромбоз периферических сосудов у пациента с ББ проведение **ультразвуковой доплерографии** данных сосудов
- ▶ Рекомендовано проведение **КТ или МРТ с контрастированием** при подозрении на тромбоз сосудов легких или брюшной полости у пациента с ББ
- ▶ Рекомендовано выполнение **эзофагогастродуоденоскопии/ колоноскопии** при подозрении на поражение ЖКТ в рамках ББ
- ▶ Рекомендуется **магнитно-резонансная томография (МРТ) исследование с контрастным усилением и магнитно-резонансная венография (МРВ)** при подозрении на неврологические расстройства при ББ.
- ▶ Это позволяет выявить типичные изменения при остром/ подостром паренхиматозном поражении и подтвердить тромбоз венозных синусов головного мозга

Лечение



При поражении глаз

- ▶ Рекомендовано каждому больному ББ с **воспалительным процессом в задних сегментах глаз** назначать **азатиоприн**** и **глюкокортикостероиды (ГКС) системно**.
- ▶ Рекомендовано **при изолированном переднем увеите** у пациентов, имеющих плохой прогноз (молодые мужчины) также назначать **иммуносупрессанты системно**
- ▶ При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения более, чем на 2 строки по шкале 10/10 или поражении сетчатки (васкулит сетчатки или вовлечение макулы) рекомендовано назначение:
 - ▶ **Циклоспорина** (2-5мг/кг/сут.)**
 - ▶ **Инфликсимаба** + азатиоприна** и ГКС** как альтернатива - **интерферон-α** с/ без ГКС**
 - ▶ **Интравитреальное введение ГКС** как дополнение к системной терапии рекомендовано пациентам с односторонним увеитом

При остром тромбозе глубоких вен

- ▶ **При остром тромбозе глубоких вен** - иммуносупрессивные препараты (ГКС, азатиоприн**, циклофосфамид** или циклоспорин А**)
- ▶ **При рефрактерных венозных тромбозах** рекомендовано назначение ингибиторов ФНО-α без или в сочетании с антикоагулянтами (если риск кровотечения у пациента низкий и исключены сопутствующие артериальные аневризмы)
- ▶ **Для лечения артериальных аневризм рекомендованы:**
 - ▶ - **высокие дозы ГК в сочетании с циклофосфамидом**** при аневризмах аорты, легочных артерий и периферических артерий
 - ▶ - **ингибиторы ФНО-α** при рефрактерных случаях
 - ▶ - эмболизация артерий при высоком риске кровотечения предпочтительнее хирургического иссечения аневризмы
 - ▶ - при угрозе жизни рекомендовано хирургическое лечение и стентирование артерий
- ▶ Рекомендовано **применение антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов** при глубоком венозном тромбозе или артериальных повреждениях при ББ.

Поражение желудочно-кишечного тракта

- ▶ до хирургического вмешательства (исключение - экстренные хирургические вмешательства при перфорации, кишечной непроходимости, желудочно-кишечном кровотечении)
- ▶ рекомендуется назначать ГКС в сочетании с:
- ▶ Сульфасалазин ** (2-4 г/сут)
- ▶ Азатиоприн**
- ▶ Микофенолата мофетил**
- ▶ Ингибиторы ФНОα (инфликсимаб**, адалимумаб**, этанерцепт**)
- ▶ Такролимус**

При вовлечении в патологический процесс суставов

- ▶ У большинства больных ББ артрит купируется назначением **колхицина 1-2 мг/сут**
- ▶ Рекомендованы
 - ▶ **азатиоприн,**
 - ▶ **интерферон-а**
 - ▶ **или ингибиторы ФНОа** у пациентов с рекуррентным или хроническим артритом

При паренхиматозном поражении ЦНС

- ▶ Для острого/ подострого паренхиматозного неврологического поражения при ББ рекомендовано курсовое лечение ГК, преимущественно метилпреднизолоном внутривенно капельно в течение 3-10 дней с последующим переходом на поддерживающие пероральные дозы ГК в течение нескольких месяцев (до 6 месяцев) .
- ▶ Рекомендовано **назначение БПВП** при значительном паренхиматозном поражении ЦНС в зависимости от тяжести поражения, ответа на ГК, предыдущих неврологических симптомов, течения и других системных проявлений ББ.
- ▶ **Азатиоприн**** рекомендован как БПВП первой линии;
- ▶ Как альтернатива рассматриваются микофенолата мофетил**, метотрексат** и циклофосфамид**.
- ▶ Назначение ГИБП, включая и-ФНО-α (инфликсимаб**, адалимумаб**, этанерцепт**), ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), ИЛ-6 (тоцилизумаб**) или интерферон-α, рекомендовано, **если препараты первой линии неэффективны или не переносятся**, или, когда болезнь часто обостряется или протекает с агрессивными неврологическими или другими системными проявлениями.
- ▶ Назначать **циклоспорин**** при ББ **рекомендовано с осторожностью**, так как потенциально этот препарат ассоциируется с неврологическими осложнениями.
- ▶ Назначения циклоспорина** следует избегать пациентам ББ с неврологическими расстройствами в анамнезе. При появлении у пациентов с ББ неврологических симптомов, предположительно связанных с паренхиматозным поражением ЦНС, **циклоспорин должен быть отменен**.
- ▶ Рекомендовано раннее назначение БПВП, когда выявляется один или несколько прогностически неблагоприятных факторов.

При непаренхиматозном поражении ЦНС

- ▶ при остром/ подостром тромбозе венозных синусов головного мозга **рекомендовано использовать ГК.**
- ▶ рекомендовано **назначение БПВП, особенно в случае повторных тромбозов венозных синусов головного мозга**, высокой активности ББ или при сочетании с паренхиматозным поражением ЦНС.

Лечение кожных и слизистых проявлений

- ▶ При изолированных язвах во рту или на гениталиях рекомендовано **локальное применение ГКС**
- ▶ При рецидивирующем афтозном стоматите, особенно в сочетании с узловой эритемой и/ или язвами на гениталиях **рекомендован Колхицин**
- ▶ При папулопустулезных и/ или акнеподобных высыпаниях рекомендованы местные и/ или системные косметические средства, используемые при лечении *acne vulgaris*
- ▶ При резистентных случаях рекомендованы
 - ▶ **Азатиоприн****
 - ▶ **Интерферон-α****
 - ▶ **Ингибиторы ФНОα**
 - ▶ **Апремиласт** (пероральный иммунодепрессант, относящийся к малым молекулам, ингибитор фосфодиэстеразы 4)
- ▶ При язвах кожи голеней, связанных с хронической венозной недостаточностью и/ или окклюзирующем поражении артерий нижних конечностей рекомендована консультация дерматолога и сосудистого хирурга

Беременность при ББ

- ▶ Существуют указания, что в одних случаях беременность приводит к обострению ББ, в других, напротив, прослежено улучшение симптомов заболевания во время беременности.
- ▶ Отмечено, что риск развития осложнений беременности и родов **выше у женщин с ББ и тромбозами в анамнезе.**
- ▶ Есть данные об обострении ББ в 3-м триместре беременности только у тех женщин, **кто имел болезненные язвы гениталий.**
- ▶ В то же время в ряде работ **не отмечено ни влияния ББ на исход гестации, ни беременности – на течение ББ.**

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**



Источники информации

- ▶ 1. Ревматические болезни под ред. В.А. Насоновой. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
- ▶ 2. Ревматические заболевания в 3 т. Под ред. Дж. Х. Клиппела и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 336 с.
- ▶ 3. Ревматология: национальное руководство/под.ред. Е.л. Насонова, В.А. Насоновой – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
- ▶ 4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук.для практикующих врачей/ В.А. Насонова и др. – М.: Литтерра, 2003. – 507 с.
- ▶ 5. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/Кевин Пайл, Ли Кеннеди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 306 с.
- ▶ 6. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 – 464 с.
- ▶ 7. Ревматология: фармакотерапия без ошибок/под ред. В.А. Мазурова, О.М. Лесняк. – Е-НОТО, 2017 – 528 с.
- ▶ 8. Биологическая терапия в ревматологии/Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – 3-е изд. – Мю:Практическая медицина, 2015 – 336 с.
- ▶ 9. Секреты ревматологии/под ред. Стерлинга Дж. Уэста – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 780 с.
- ▶ 10. М.Затурофф. Симптомы внутренних болезней. – Практика, 1997. – 439 с.