

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²

¹ Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

² Клиника современной
ревматологии, г. Киев

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ЭПИДЕМИОЛОГИЮ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

Резюме

Болезнь Бехчета (ББ) — это системный васкулит неизвестной этиологии, для которого характерно вовлечение сосудов любого калибра, а основными клиническими проявлениями являются рецидивирующие язвы в полости рта и на гениталиях, поражения глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов. Хотя ББ все чаще диагностируется и эффективно лечится, этиология этого заболевания остается неясной. Кроме того, существует сложность в разработке универсальных классификационных критериев, что связано с географическими различиями в распространенности, выраженности тех или иных клинических признаков и степени выраженности заболевания. В этом обзоре литературы приведены новейшие данные об эпидемиологии, этиопатогенезе и клинических проявлениях ББ. Представлены как определенные или «сильные» признаки для диагностики ББ, так и вероятные или «слабые». «Сильные» критерии представляют собой особенности, которые определяют ББ как отдельную нозологическую единицу, то есть патологическое состояние с уникальным патогенезом и более или менее уникальными особенностями, которые отличают его от других патологических состояний. Напротив, «слабые» признаки — это те элементы, которые указывают на более чем один общий патогенетический механизм с другим заболеванием. Диагностика ББ еще более осложняется отсутствием специфических гистопатологических или лабораторных компонентов, которые можно использовать при диагностике. Необходима последующая научно-исследовательская и клиническая работа с акцентом на понимание фенотипической экспрессии и географического влияния на развитие ББ.

Ключевые слова

Болезнь Бехчета, клинические проявления, диагностика, патогенез, язвы в полости рта, генитальные язвы, поражение глаз.

Болезнь Бехчета (ББ) — это системный васкулит неизвестной этиологии, для которого характерно вовлечение сосудов любого калибра, а основными клиническими проявлениями являются рецидивирующие язвы в полости рта и на гениталиях, поражение глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов [1]. ББ имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями. Впервые это заболевание как самостоятельную нозологическую единицу описал турецкий дерматолог Хулуси Бехчет (Huluci Behcet) в 1937 году, который объединил три симптома — язвы в полости рта, язвы в области гениталий и патологию глаз — в одно заболевание [2].

Этиология этого заболевания остается неясной. Кроме того, существует сложность в разработке универсальных классификационных

критериев, что связано с географическими различиями в распространенности, выраженности тех или иных клинических признаков и степени проявлений заболевания. Накоплено достаточно большое количество доказательных данных, что ББ имеет несколько клинических фенотипов. Как это ни парадоксально, чем больше мы узнаем об этом заболевании, тем сложнее становится его понимание. В этом обзоре литературы мы обсуждаем новейшие данные об эпидемиологии, этиопатогенезе и клинических проявлениях этого заболевания.

Определение заболевания и дифференциальный диагноз. Поскольку не было выявлено уникальных гистологических или лабораторных признаков, помогающих в диагностике синдрома Бехчета, в настоящий момент с этой целью используются только клинические признаки (табл. 1).

Таблица 1. Особенности дифференциальной диагностики болезни Бехчета

Характеристика	С чем необходимо дифференцировать	Характерные особенности болезни Бехчета
Язвы в полости рта	Рецидивирующий гнойный стоматит	Афты одиночные или множественные, болезненные, напоминают отверстия, «выдавленные дыроколом», покрыты серо-белым или желтоватым налетом. По размерам афты бывают малые, большие и герпетиформные. Чаще локализуются на слизистой передних отделов ротовой полости; заживают от нескольких дней до нескольких недель. Рецидивируют не менее 3 раз в год. Иногда крупные изъязвления (>1 см в диаметре) с вовлечением мягкого неба и ротоглотки.
Папулопустularные поражения	Акне вульгарис	Присутствуют на верхней части туловища и на конечностях. Присутствуют у пациентов старшего возраста (>40 лет).
Генитальные язвы	Реактивный артрит Герпес Вирусная инфекция Венерические инфекции	Язвы обычно болезненные, крупные, заживающие с образованием рубца. Чаще встречаются на мошонке и половых губах. Реже встречаются на теле и головке полового члена, шейке матки или во влагалище. Рецидивируют до 2-3 раз в год.
Эритематозные узелковые поражения	Узловатая эритема вследствие разнообразных причин	Множественные, болезненные и рецидивирующие поражения. Встречаются в нетипичных областях (например, лицо, ягодицы, шея и предплечья). Формируется остаточная пигментация. Признаки васкулита при гистологическом исследовании.
Негранулематозный увеит	Другие причины инфекционных и неинфекционных увеитов	Чаще молодые мужчины (20-30 лет). Двусторонние, рецидивирующие, в основном с поражением заднего сегмента, редко с изолированным поражением переднего сегмента у ~ 10% пациентов. Гладкопластичный гипопион, с поверхностными инфильтратами в сетчатке, с кровоизлияниями в сетчатку, окклюзией ветвей вены сетчатки и помутнением стекловидного тела.
Тромбоз вен нижних конечностей	Идиопатический тромбоз Венозная недостаточность Тромбофилия	Чаще молодые мужчины (20-30 лет). Двустороннее вовлечение с частыми рецидивами, неполной реканализацией и частым формированием коллатералей. Вовлечены как поверхностные, так и глубокие вены. Часто развивается посттромбофлебитический синдром и перемежающаяся венозная хромота.
Синдром Бадда — Киари	Идиопатический Связанный с беременностью или послеродовой Ассоциированный с миелопролиферацией	Чаще молодые мужчины (20-30 лет). Частая окклюзия нижней полой вены, а не изолированная окклюзия печеночных вен. Бессимптомное течение без асцита. Сосудистые вмешательства часто безуспешны.
Тромбоз церебрального венозного синуса	Идиопатический Болезнь Крона Ассоциированный с беременностью или родами	Чаще молодые мужчины (20-30 лет). Характерно подострое клиническое начало. Реже проявляется очаговым дефицитом и судорогами. Венозные инфаркты редко.
Паренхиматозное поражение центральной нервной системы	Рассеянный склероз Саркоидоз Лимфома Туберкулез	Преимущественное поражение головного мозга и/или базальных ганглиев. Повреждения крупные и слитые, простирающиеся от ствола мозга до промежуточного мозга и базальных ганглиев. Патогномоничная атрофия ствола мозга.
Поражение легочной артерии, аневризмы периферических артерий или брюшной аорты	Артериит Такаясу Гигантоклеточный артериит	Чаще молодые мужчины (<50 лет). Равномерный тромбоз. Множественный тромбоз при поражении легочной артерии. Изолированный тромбоз при поражении брюшной аорты и периферических артерий из-за аневризм. Ассоциирован с лихорадкой и увеличением концентрации белков острой фазы. Окклюзия обычно тромботическая. Стеноз или окклюзия вследствие однородного концентрического утолщения стенки не характерна для болезни Бехчета. Легочные артериальные аневризмы патогномоничны для болезни Бехчета.

С 2014 г. для диагностики ББ используют международные критерии (International Criteria for Behcet's Disease — I CBD) (табл. 2), они являются наиболее широко используемыми для диагностики, однако имеют ряд важных ограничений [3].

Во-первых, среди пациентов с ББ, клинические признаки которых использовались для формирования критериев, около 80% были из стран Ближнего Востока, где ассоциированное поражение желудочно-кишечного тракта встречается редко [4]. Кроме того, контроль-

ную группу в основном формировали пациенты с различными заболеваниями соединительной ткани, а не с болезнью Крона или язвенным колитом, а отличить ББ от этих заболеваний достаточно сложно. Во-вторых, в критериях I CBD не учитывается в балльной оценке распространенность преимущественных симптомов с учетом географических локаций, где эти критерии будут использоваться. Эти замечания очень важны, потому что клинические проявления ББ демонстрируют заметные географические различия.

Таблица 2. Международные критерии болезни Бехчета [3]

Симптомы	Баллы
Поражение глаз ¹	2
Язвы гениталий	2
Афтозный стоматит	2
Поражение кожи ²	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления ³	1
Положительный тест патергии	1

Примечания. Сумма баллов ≥ 4 позволяет диагностировать ББ; 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.

¹Поражение глаз включает передний увеит, задний увеит и васкулит сосудов сетчатки.

²Поражение кожи включает псевдофолликулит, кожные язвенные поражения и узловатую эритему.

³Сосудистые проявления включают артериальный тромбоз, тромбоз крупных вен, флебит и поверхностный флебит.

ББ, как и все другие заболевания, имеет как определенные или «сильные» признаки для диагностики, так и вероятные или «слабые» (табл. 3). «Сильные» критерии представляют собой особенности, которые определяют ББ как отдельную нозологическую единицу, то есть патологическое состояние с уникальным патогенезом и более или менее уникальными особенностями, которые отличают его от других патологических состояний. Напротив, «слабые» признаки — это те элементы, которые указывают на более чем один общий патогенетический механизм с другим заболеванием [5].

«Сильные» признаки. ББ крайне редко манифестирует без рецидивирующих изъязвлений слизистой полости рта в анамнезе [3]. Этот признак является существенным элементом диагностической модели, поэтому при отсутствии язв слизистой оболочки рта настоятельно рекомендуется рассмотреть другой диагноз. Кроме того, во время анализа данных для критериев ICBD были выделены три других высокодоказательных и патогномичных признака. Наличие генитальных язв, патергия и поражение глаз продемонстрировали наивысшую числовую дискриминационную величину, чтобы быть включенными в набор диагностических критериев [3]. Поражение глаз является «сильным» симптомом для диагностики ББ. Этот факт недавно был подтвержден исследованием I. Tugal-Tutkun и соавт. (2013) [6], в котором офтальмологи, изучающие фотографии сетчатки пациентов, выявили специфические офтальмологические признаки для ББ, которые можно было бы считать диагностически значимыми даже при отсутствии другой клинической информации. Рецидивирующие изъязвления половых органов имели также высокую дискриминационную ценность в критериях ICBD.

Таблица 3. «Сильные» и «слабые» клинические проявления* болезни Бехчета

Проявления	Определение
«СИЛЬНЫЕ»	
Отсутствие язв в полости рта	Отсутствие язв — следует рассматривать другой диагноз
Поражение глаз	Главный дискриминационный признак в критериях болезни Бехчета [3]
Язвы гениталий	Главный дискриминационный признак в критериях болезни Бехчета [3]
Вовлечение крупных сосудов	Легочные артериальные аневризмы характерны для синдрома Бехчета [10]
Паренхиматозное поражение ЦНС	Как показано в сравнительном исследовании, изолированная атрофия ствола мозга и поражения, распространяющиеся от ствола мозга до базальных ганглиев, — характерный признак для болезни Бехчета [43]
«СЛАБЫЕ»	
Географический диморфизм	Вовлечение желудочно-кишечного тракта чаще встречается у пациентов в Азии, особенно в Японии, но нечасто в Турции. Сосудистые заболевания менее распространены в Азии, чем в Турции и других странах Ближнего Востока. Более легкое течение заболевания отмечается у пациентов с эндемичных районов, таких как Соединенные Штаты [10].
Ассоциация с болезнью Крона	Трудно отличить от болезни Крона при отсутствии экстраинтестинальных проявлений [11]
Отдельные подгруппы заболеваний	Сосудистые проявления (васкуло-Бехчет) и акне-артрит-энтезис являются двумя важными фенотипами болезни Бехчета [10]. Наличие этих подмножеств предполагает более одного общего патогенетического механизма.
Различный ответ на различные терапевтические агенты	Различные ответы на иммуносупрессивное лечение могут быть еще одним доказательством более чем одного патогенетического механизма при болезни Бехчета

Примечание. *«Сильный» признак определяется как особенность, определяющая болезнь Бехчета как отдельную нозологическую единицу с уникальным патогенезом и уникальными особенностями заболевания. «Слабый» признак указывает на более чем один общий патогенетический механизм.

Морфологически они похожи на язвы в полости рта, но глубже, крупнее и заживают дольше. Рубцевание слизистой оболочки половых органов обычно является убедительным доказательством наличия ББ. Интересно, что эти поражения специфически локализуются на мошонке у мужчин и на половых губах у женщин [7], однако более тяжелое рецидивирующее течение язвенного процесса наблюдается у мужчин [8]. Этому имеется и патофизиологическое объяснение: последние данные свидетельствуют, что тестостерон увеличивает активность нейтрофилов при ББ [8].

Также к «сильным» признакам относят тяжелые сосудистые заболевания и паренхиматозные неврологические поражения [9]. Эти проявления относительно редки по сравнению с поражениями кожи, слизистых оболочек и глаз, но благодаря своим уникальным особенностям имеют существенное значение в дифференциальной

диагностике. Например, легочные или периферические артериальные аневризмы у молодого человека (<45 лет) в эндемичной области наводят на мысль о ББ [8]. Кроме того, обширные поражения ствола мозга, базальных ганглиев или изолированная атрофия ствола мозга являются совершенно уникальными симптомами для диагностики синдрома Бехчета [10].

«Слабые» признаки. Поражение желудочно-кишечного тракта при ББ является одним из четырех «слабых» диагностических признаков. Отличить ББ от других воспалительных заболеваний кишечника чрезвычайно сложно [11]. Было установлено, что тест на патергию был положительным у ~10% пациентов с воспалительным заболеванием кишечника без признаков ББ [12]. Кроме того, исследование ассоциации генов *ImmunoChip* среди турецких, японских и иранских пациентов с ББ выявило значимые локусы риска, общие с болезнью Крона, что подтверждает общий механизм заболевания [13].

Другим «слабым» элементом в диагностических признаках ББ является отчетливое влияние географического диморфизма на тяжесть течения заболевания. Обычно менее выраженные клинические проявления заболевания наблюдаются в неэндемичных районах. Это может быть результатом различных экологических и/или генетических факторов, влияющих на проявление заболевания, однако нельзя исключать возможность различных механизмов заболевания, вызывающих сходные фенотипы.

ББ разделена на кластеры или подтипы [5], основываясь на тенденции к доминированию определенных симптомов в клинической картине. Существует два наиболее значимых таких кластера — акне-артрит-энтезит и сосудистые поражения (васкуло-Бехчет). Дифференциация подмножества акне-артрит-энтезит была основной причиной первоначального включения ББ в число серонегативных спондилоартритов в силу некоторых общих клинических особенностей [12]. В последнее время интерес к этому фенотипу ББ возник вновь [14]. Сейчас также уделяется повышенное внимание подтипу сосудистых поражений при ББ из-за более широкого использования инструментальных методов визуализационной оценки пациентов.

Кроме того, различная реакция на различные лекарственные препараты также рассматривается как «слабый» диагностический критерий. Эффективность или неэффективность определенного терапевтического агента для контроля различных проявлений заболевания может дать представление о механизмах, лежащих в основе заболевания [15]. Например, колхицин эффективен в лечении артрита и узловатой эритемы, но не язв слизистой оболочки кожи, тогда

как талидомид полезен для язв полости рта, но может усугубить течение узловатой эритемы на фоне ББ [10]. Этанерцепт продемонстрировал хорошую эффективность в лечении язв в полости рта, однако он абсолютно не влияет на реакцию патергии [10]. Различные ответы на медикаментозную терапию подтверждают теорию, что при ББ присутствует более одного механизма развития и прогрессирования заболевания.

Как и для любой другой болезни неизвестной этиологии, требуется больше информации, прежде чем будут разработаны претенциозные классификационные и/или диагностические критерии.

Этиология и патогенез. Как и многие другие воспалительные ревматологические заболевания неизвестной этиологии, ББ считается аутоиммунным заболеванием. В поддержку этой теории следует отнести данные, демонстрирующие ответы Т-клеток на белки теплового шока *Streptococcus spp.* и микобактерий туберкулеза, а также выработку аутоантител против эндотелиальных клеток, энлазы и S-антигена сетчатки. Тем не менее некоторые исследователи предполагают, что эти патогенетические механизмы ассоциированы только с повреждением ткани при ББ, а не непосредственно с патогенезом заболевания [16]. Также были отмечены некоторые клинически важные различия между ББ и другими аутоиммунными заболеваниями, включая половые различия в клинической картине заболевания и отсутствие перекреста с другими аутоиммунными заболеваниями [10].

Недавно было доказано участие в патогенезе ББ антител к нейрофибриллам человека и мыши, которые взаимодействуют с *Streptococcus spp.* и белками теплового шока *M. tuberculosis* [17], что привело к рассмотрению роли адаптивного иммунного ответа в патогенезе этого заболевания. ББ также считается полигенным аутовоспалительным заболеванием, собственно, как и болезнь Крона [18]. Это доказывает, к примеру, высокая концентрация провоспалительного интерлейкина (ИЛ)-1 при активном течении ББ, который определяется в том числе и во внутриглазной жидкости. Кроме того, варианты MEFV (кодирующие пирин, мутации, играющие центральную роль в воспалении при семейной средиземноморской лихорадке), а также мутации в генах, кодирующих Toll-подобные рецепторы, которые важны для врожденного иммунитета, также присутствуют у пациентов с ББ [19]. Однако предполагаемое клиническое сходство между ББ и моногенными аутовоспалительными заболеваниями, такими как семейная средиземноморская лихорадка, не совсем убедительно [20]. Кроме того, блокада ИЛ-1 β , которая была довольно успешной в лечении аутовоспа-

лительных заболеваний, не была убедительно эффективной при синдроме Бехчета [21].

Концепция серонегативных спондилоартритов (СпА) была введена в 1974 году для описания серонегативного по ревматоидному фактору воспалительного артрита с преимущественным вовлечением осевого скелета и крестцово-подвздошных сочленений. Пациенты с этой группой заболеваний являются частыми носителями гена HLAB-27. Первоначально ББ была включена в эту группу заболеваний [22], однако вскоре стало понятно, что пациенты с ББ чаще являются носителями HLA В*-51, чем HLA В-27, у них отсутствуют клинические проявления СпА, что привело к удалению ББ из концепции СпА [10].

В последнее время дебаты о том, была ли эта классификация правильной, возобновились благодаря двум исследованиям [14]. Во-первых, появились важные данные, что некоторые из воспалительных путей, которые считаются определяющими при серонегативных СпА — анкилозирующем спондилите (АС) и псориатическом артрите (ПсА) — пути ИЛ-10, ИЛ-23, ИЛ-17, также играют важную патогенетическую роль при ББ [23]. Во-вторых, как уже упоминалось, у пациентов с ББ такие проявления, как акне и артриты, ассоциируются с энтезитом [24], который является фенотипическим признаком СпА и АС.

Доказательства в поддержку того, что ББ ассоциирована с акСпА и ПсА, также обусловлены тем, что генетический фактор риска ББ — HLA В*-51 является аллелем МНС класса I. Этот ген оказался эпистатическим с ERAP 1, фактором, кодирующим аминопептидазу-1 эндоплазматического ретикулула, которая подготавливает (обрезает) пептиды для представления эффекторным клеткам молекулами МНС класса I [25]. Важно отметить, что полиморфизмы в ERAP1 являются локусами восприимчивости для ПсА и АС [20].

Таким образом, общность ББ, АС и ПсА обусловлена вариабельностью генов HLA, кодирующих МНС класса I. Это наблюдение привело к формированию концепции «МНС I-патий» [14]. Различные ассоциации аллелей HLA определяют специфические очевидные проявления заболеваний. Например, HLA В*-51 связан с поражением глаз или кожи при ББ, HLA С*-0602 — с кожными поражениями и значительной степенью тяжести ПсА, HLA В27 — с энтезитом и поражением глаз при АС. Кроме того, иммунные и воспалительные реакции при этих заболеваниях имеют общие элементы нарушений как врожденных, так и адаптивных путей.

В МНС I концепции большее значение придается врожденному иммунному ответу, чем адаптивному [14]. Адаптивный иммунный ответ в МНС I концепции опосредуется цитотоксическими Т-клетками, в которых предполагаемые

антигены, представленные молекулами МНС I класса, активируют провоспалительную активность Т-лимфоцитов — хелперов 1-го типа (Th1) и Th17 [14]. Существуют доказательства повышения уровня и важной роли в развитии ББ цитокинов, ассоциированных с Th17, в частности соотношения ИЛ17/ИЛ23 [17]. Также при ББ важен путь Янус-киназы (JAK) — сигнального преобразователя и активатора транскрипции (STAT) [26]. А. Tulunay с соавт. (2014) наблюдали увеличение передачи сигналов JAK-STAT как в CD4+ Т-клетках, так и в CD4+-моноцитах по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля [27]. Авторы предположили, что эта передача сигналов происходит в результате повышенной активности Th1- и Th17-цитокинов, таких как ИЛ-2, фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23.

Таким образом, считается, что ББ в большей степени относится к типичным Th1-опосредованным воспалительным заболеваниям, связанным с дисбалансом врожденного иммунитета и активацией Th1, характеризующимся повышением уровня Th1-цитокинов — интерферона-γ (ИФНγ), ИЛ-2, ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15.

Эпидемиология. В основе сложности классификации и определения ББ лежат различия в выраженности заболевания в зависимости от географического расположения стран. ББ иногда называют болезнью Шелкового пути, простирающегося от Восточной Азии до Средиземноморья, — эти регионы традиционно считались эндемическими для этого заболевания [28]. Однако растущие знания о ББ наряду с недавним увеличением миграции людей меняют эту точку зрения. Например, ББ традиционно рассматривается как очень редкое заболевание среди чернокожих, но исследования в Дакаре и Сенегале продемонстрировали серии случаев из 50 пациентов с ББ с предполагаемой ежегодной заболеваемостью в этих регионах 3,84 на 100 000 населения [28]. Другое исследование показало, что 70% пациентов с ББ на юге Швеции были нешведского происхождения [29]. Изучение популяций иммигрантов в традиционно неэндемичных областях может дать полезную информацию о взаимодействиях генов с окружающей средой и позволит определить экологические и, возможно, модифицируемые факторы риска.

Например, как в Германии, так и в Нидерландах проживает значительное число иммигрантов из Ближнего Востока [30]. Но в обеих странах распространенность ББ среди иммигрантов ниже, чем в странах их происхождения, но выше, чем среди коренных немцев и голландцев [30]. ББ реже встречается в Северной и Южной Америке, а также в Северной Европе.

В Соединенных Штатах, по оценкам, распространенность ББ составляет 5,2 на 100 000 населения [31]. Среди 313 пациентов, европейцев, чаще встречались желудочно-кишечные проявления ББ (81 из 172 пациентов, 47%) по сравнению с группой пациентов, которые были этнически из эндемичных районов (40 из 141 пациента, 28%) [31]. В нью-йоркской когорте была зарегистрирована меньшая частота поражения глаз и сосудистых заболеваний, чем в Турции и Японии [32]. Распространенность ББ в Турции составляет 80-600 случаев на 100 тыс. населения, Иране и Ираке — 70 на 100 тыс., Корею — 35 на 100 тыс., Китае — 14 на 100 тыс., в Японии — 11,9 на 100 тыс. В Европе средняя встречаемость заболевания — 3,3 на 100 тыс. населения [32]. Очевидно, что необходимы дополнительные сравнительные эпидемиологические исследования, которые помогут в диагностике и, возможно, расшифровке механизмов ББ.

Клинические проявления. Клинические проявления при ББ являются гетерогенными и мультимодальными, они характеризуются непредсказуемыми периодами рецидивов и ремиссий, хотя частота и тяжесть симптомов имеют тенденцию к снижению со временем течения заболевания. Повреждения кожи и слизистых являются наиболее распространенными проявлениями, в то время как поражение глаз, сосудов и неврологические симптомы встречаются реже, однако являются более тяжелыми [32]. Общая смертность пациентов с ББ остается высокой среди молодых мужчин (<25 лет) и на ранних стадиях заболевания среди пациентов с поражением жизненно важных органов. Кроме того, самый высокий уровень смертности отмечается в начале заболевания (первые 7 лет) и имеет тенденцию к снижению со временем. Основными причинами смертности остаются заболевания крупных сосудов и паренхимы центральной нервной системы (ЦНС). Французская группа исследователей указала уровень смертности 5% во время медианного наблюдения 8 лет в когорте из 817 пациентов с ББ [33].

Поражение кожи

Поражение кожи встречается у 38-99% пациентов с ББ. К наиболее типичным кожным проявлениям относятся узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулезная и акнеподобная сыпь [8]. Поражения при узловатой эритеме представляют собой болезненные эритематозные подкожные узлы, которые обычно наблюдаются преимущественно на нижних конечностях (передняя поверхность голени, лодыжки) с обеих сторон, и чаще встречаются у женщин. Эти повреждения заживают через 1-3 недели и могут оставить пигментированный рубец. Болезненные эритематозные узловые

поражения при ББ также могут быть вызваны поверхностным тромбофлебитом, который представлен в виде линейных или узловых отеков вместе с воспаленными подкожными венами. Этот симптом чаще встречается у пациентов мужского пола, что связано с повышенным риском развития поражений крупного сосуда.

Папулопустулезные кожные проявления — акнеподобная сыпь или псевдофолликулит встречаются у 30-96% больных ББ без полового диморфизма [10]. Важным дифференциальным отличием от акне вульгарис является их появление на ягодицах и нижних конечностях.

Крайне редко при ББ встречаются пальпируемая пурпура, буллезный некротизирующий васкулит, полиартериитоподобные изменения, изменения, напоминающие Sweet's синдром, гангренозная 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, папулонодулярная пурпура дистальных отделов конечностей [10]. Артрит чаще наблюдается у пациентов с папулопустулярными поражениями кожи.

Патергическая реакция является важной кожной находкой, иллюстрирующей особенность гиперреактивного воспалительного ответа при ББ. У пациентов может развиваться эритематозное папулопустулярное поражение после подкожного укола иглы 20-го калибра на предплечье через 48 часов, исчезающее через 3-4 дня. Этот феномен — результат неспецифической гиперреактивности. Если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, но одновременно отрицательный результат не опровергает диагноза ББ. Феномен патергии не ассоциируется с активностью и другими проявлениями ББ, чаще выявляется у мужчин [1]. Воспалительная реакция усиливается с толщиной и тупостью иглы, а сохранение эритематозной индурации в течение 2 суток очень важно и полезно в дифференциальной диагностике, что очень редко можно увидеть при других состояниях, таких как Sweet синдром или гангренозная пиодермия. Аналогично, язвы полости рта или половых органов могут быть вызваны травмой от укола иглы, а тромбофлебит или даже артериальная аневризма могут развиваться в месте введения после терапевтических или исследовательских инвазивных процедур. Реакция кожной патергии наблюдалась у 60-80% пациентов в Турции и Японии и реже в западных странах (<50%) [33].

Язвы слизистых оболочек

Язвы полости рта (афтозные поражения) обычно являются первыми, наиболее частыми

и постоянно рецидивирующими симптомами ББ. Тем не менее они могут быть не замечены у <20% пациентов в начале заболевания. Афтозные язвы могут быть большими (≥ 10 мм), малыми (<10 мм) или герпетическими (многочисленные болезненные «зерна» размером 2-3 мм). Малые язвы являются наиболее распространенной формой поражения слизистых оболочек при ББ (80%), проявляясь в виде болезненных поверхностных очагов округлой или овальной формы с закругленными краями, покрытых белой или сероватой псевдомембраной и окруженных эритематозным ореолом [1]. Хотя язвы в полости рта при ББ очень похожи на рецидивирующий афтозный стоматит, они могут быть множественными, более болезненными и более частыми. Язвы обычно заживают в течение 1-2 недель без рубца, за исключением язв больших размеров. Язвы чаще локализируются в передних отделах ротовой полости: слизистая оболочка щек, губ, десны, языка. Местные травмы, определенные виды пищи, менструация и прекращение курения описываются как триггерные факторы язвообразования [34]. Было обнаружено, что частые рецидивы язвенных поражений в полости рта на ранних стадиях ББ предрасполагают к развитию поражения внутренних органов у пациентов мужского пола [35].

Генитальные язвы имеют сходные черты с оральными язвами, но являются более болезненными, крупными и глубокими, чем в ротовой полости; они покрыты желтоватой пленкой фибрина или корочкой. Генитальные язвы реже рецидивируют (может быть всего два-три эпизода на протяжении болезни) и имеют большую склонность к образованию рубцов в течение 10-30 дней после возникновения. Обычно язвы наблюдаются на больших половых губах у женщин и на мошонке у мужчин, реже могут быть вовлечены другие области гениталий и даже отверстия мочеиспускательного канала, паха, перианальных и промежностных областей [1]. Язвы манифестируют как папула, пустула или ограниченный некроз, который быстро изъязвляется. Комбинация язв полости рта и гениталий называется биполярным или сложным афтозом. У мужчин одновременно с язвами гениталий может развиваться эпидидимит и, как следствие его, — бесплодие [1].

Поражение глаз

Приблизительно у половины пациентов с ББ развивается негранулематозный задний увеит или панувеит, обычно поражающий оба глаза [36]. Изолированный передний увеит встречается очень редко. Обычно глаза вовлекаются в патологический процесс через 2-3 года после появления афтозного стоматита и/или язв гениталий, только у 10-20% пациентов возможен де-

бют ББ с поражениями глаз. Это проявление встречается чаще и протекает тяжелее у пациентов мужского пола.

Гладкослоистый гипопион (лейкоцитарный экссудат в передней камере глаза), поверхностные инфильтраты сетчатки с кровоизлияниями в сетчатку и окклюзия ветвей вены сетчатки с помутнением стекловидного тела идентифицированы как патогномоничные поражения глаз для ББ [21]. Внезапное начало диффузного витрита (воспаление стекловидного тела), вызванное вовлечением заднего сегмента, является характерной особенностью ББ с типичным появлением нижних периферических преципитатов во время разрешения патологического процесса [37]. Гипопион также может развиваться и в передней камере. Для переднего увеита характерна клиническая картина иридоциклита с гипопионом [38]. У пациентов с серьезным поражением заднего сегмента повторяющиеся поверхностные инфильтраты сетчатки являются важными признаками заболевания, которые могут исчезать самопроизвольно в течение нескольких дней без хориоретинальных рубцов. Клиническая картина заднего увеита обычно включает появление воспалительных изменений в стекловидном теле и облитерирующего некротизирующего васкулита сетчатки [38]. Макулярный отек при заднем увеите встречается примерно в 15% случаев, а оптический неврит — у четверти пациентов [38].

Тяжелые васкулиты вызывают окклюзии сосудов. Рецидивирующие окклюзии вен сетчатки, кровоизлияния в сетчатку, периферическая окклюзия сетчатки, перифлебрит, некротическая ретинопатия и неврит зрительного нерва также характерны для течения ББ [1]. 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 [39]. Эти изменения имеют плохой прогноз для зрения при неадекватном и запоздалом лечении.

Специализированные методы визуализации, такие как оптическая когерентная томография и флуоресцентная ангиография, являются полезными инструментами в диагностике и оценке активности заболевания [39]. Кроме того, толщина центральной фовеальной области была предложена в качестве неинвазивной меры для оценки воспалительной активности при раннем увеите [36], а локализованные неглаукоматозные дефекты нервных волокон сетчатки — в качестве индикатора поражения заднего полюса [39].

Ангиографическое флуоресцентное исследование обычно показывает диффузный, похожий на папоротник, синдром капиллярной утечки и гиперфлуоресценцию диска зрительного нерва, а также отсутствие перфузии сетчатки [39]. Периодические рецидивы могут привести к опасным для зрения осложнениям. Вторичные осложнения поражения глаз при ББ включают отек и дегенерацию макулы, катаракту, задние синехии, вторичную глаукому, атрофию сетчатки или зрительного нерва, неоваскуляризацию и отслойку сетчатки, паралич экстраокулярных мышц [1].

Вовлечение сосудов. У 75% пациентов с ББ первое сосудистое событие происходит в течение 5 лет от начала заболевания, за исключением поражения легочной артерии, которое возникает в более позднем возрасте (≥ 40 лет) [9]. Васкулит ассоциируется с тяжелым течением ББ и является основной причиной летальных исходов (41-83%) [9]. В патологический процесс вовлекаются как венозные, так и артериальные сосуды: характерны венозные (85%) и артериальные (5-12%) тромбозы любой локализации, они часто рецидивируют без лечения в первый год после появления. Установлено, что кумулятивная частота рецидивов сосудистых событий составляет 23% через 2 года и 38% через 5 лет [9]. Риск венозных тромбозов при ББ в 14 раз выше, чем в общей популяции. Формирование тромба при ББ не связано с гиперкоагуляцией и является вторичным по отношению к воспалению и повреждению сосудистой стенки, при этом риск тромбоэмболии остается низким [9].

Несколько типов сосудистых проявлений имеют тенденцию манифестировать у одного и того же пациента, создавая значимые ассоциации у всех больных. Такими распространенными и ожидаемыми ассоциациями являются, например, сочетание тромбоза венозного синуса головного мозга и вовлечение легочной артерии, внутрисердечный тромбоз и вовлечение легочной артерии, а также синдром Бадда — Киари и синдром нижней полой вены [9].

Наиболее тяжелое сосудистое осложнение ББ — посттромботическая болезнь и хронические язвы голеней. Тромбоз вен нижних конечностей (поверхностный и глубокий) является наиболее распространенной формой поражения сосудов и приводит к тяжелому посттромботическому синдрому и венозной перемежающейся хромоте [40].

Поражение артерий проявляется в виде формирования артериальных аневризм (60% всех артериальных поражений), которые часто асимптомны, но являются причиной летальных исходов в случае разрыва. Чаще это веретеновидные и саккулярные (сферические) аневриз-

мы либо псевдоаневризмы с тромбом или без него. Наиболее частая локализация — брюшная аорта, легочные, бедренные, подколенные и сонные артерии [1]. В отличие от артериита Такаясу, грудная аорта поражается редко. Нечасто также вовлекаются коронарные и мозговые артерии [1].

Вовлечение легочной артерии может проявляться в виде легочных артериальных аневризм и одиночных легочных артериальных тромбозов *in situ* [40]. Широкий спектр легочных паренхиматозных поражений, таких как узелки, уплотнения и аневризмы, также являются частью сосудистых проявлений ББ [40].

Аневризмы или тромбозы могут регрессировать у ~70% пациентов на фоне адекватного иммуносупрессивного лечения [40]. Частота рецидивов составляет ~20%, а смертность — ~25% в течение 7 лет, несмотря на жесткий контроль активности заболевания, частые посещения врачей и агрессивный менеджмент. Аневризмы большого диаметра и высокое давление в легочной артерии при манифестации заболевания являются плохими прогностическими факторами [40]. У 0,4-1,2% пациентов встречается тромбоз камер сердца (чаще — желудочков) [1].

Синдром Бадда — Киари чаще всего протекает с вовлечением нижней полой веной (надпеченочный и печеночный сегменты) и печеночных вен. У пациентов с асцитом уровень смертности составляет ~60% в среднем через 10 месяцев после постановки диагноза [40]. Однако у некоторых пациентов синдром Бадда — Киари развивается постепенно без признаков асцита. Визуальные исследования с использованием ультрасонографии или КТ демонстрируют формирование коллатералей. Эти «бессимптомные» пациенты имеют более благоприятные исходы с ожидаемой смертностью <10% в 7 лет [41].

Вовлечение ЦНС. Поражение ЦНС встречается у 5-10% пациентов с ББ, в основном в виде поражения паренхимы мозга. Эти патологические изменения выявляются через 3-6 лет от начала ББ. Клинические симптомы поражения ЦНС проявляются в виде комы, менингита, острой спутанности сознания, афазии, тетрапареза, острой нейросенсорной тугоухости [1]. Для ББ типичны 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, а также на изображениях FLAIR; в очагах поражения на диффузионных изображениях отмечается снижение коэффициента диффузии [1]. Типичными МРТ-признаками хронического паренхиматоз-

ного 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 [10].

Вовлечение ствола мозга является наиболее характерной локализацией. Пирамидные признаки, гемипарез, поведенческие и когнитивные изменения, нарушения работы сфинктеров и/или импотенция являются основными клиническими проявлениями поражения ЦНС [43]. У некоторых пациентов могут также развиваться психические расстройства. Хронические девиации 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 [44].

Иногда клиническая картина вовлечения ЦНС при ББ может имитировать признаки рассеянного склероза, в этом случае результаты МРТ помогают определиться с диагнозом [43]. В отличие от крупных обширных поражений поражения ЦНС при ББ, рассеянный склероз имеет более дискретные и меньшие по размеру поражения ствола мозга. Кроме того, для ББ характерно субкортикальное расположение очагов в отличие от рассеянного склероза, при котором очаги выявляются преимущественно в перивентрикулярных областях [45]. Неврит зрительного нерва, сенсорные симптомы и поражение спинного мозга, которые часто встречаются при рассеянном склерозе, редко наблюдаются при ББ.

Повреждения белого вещества также различны: при рассеянном склерозе поражения имеют тенденцию быть супратенториальными и перивентрикулярными с вовлечением мозолистого тела, тогда как при ББ поражения небольшие, бигемосферные и подкорковые [46]. Паттерны спинномозговой жидкости также различаются: плеоцитоз более выражен при рассеянном склерозе, тогда как позитивность олигоклональных полос (золотой стандарт для рассеянного склероза) редко наблюдается при ББ [43].

Непаренхиматозное поражение ЦНС включает тромбоз венозных синусов головного мозга, острый менингеальный синдром. Типичные МРТ-признаки непаренхиматозного поражения — отсутствие кровотока в венозных синусах головного мозга (тромбоз); внутричерепная гипертензия (увеличение объема боковых желудочков головного мозга) [47].

Поражение желудочно-кишечного тракта. Поражение желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) при ББ по клиническим проявлениям напоминает болезнь Крона с болью в животе и диареей, которая может сопровождаться кровотечением. У пациентов не азиатов вовлечение ЖКТ наблюдается крайне редко [4]. Для ББ характерно наличие круглых или овальных язв, локализующихся чаще в терминальном отделе подвздошной кишки [48]. Язвы, как правило, глубокие, крупные и единичные, с прерывистыми приподнятыми краями, диаметром более 1 см, с тенденцией к перфорации или сильному кровотечению. Обычно встречается преимущественно очаговое поражение, не более 5 язв. На биопсии слизистой оболочки можно выявить хроническое или активное воспаление слизистой [48].

Дифференцируют два основных морфологических варианта поражения ЖКТ при ББ: нейтрофильный флебит с воспалением слизистой оболочки ЖКТ и формированием язв и поражение мезентериальных артерий с развитием ишемии и инфарктов кишечника [4]. Отмечается повышение уровней фекального кальпротектина, ассоциированного с активностью заболевания, что сближает ББ с болезнью Крона [49]. Даже при адекватном лечении рецидивы могут возникать у ~20% пациентов [49]. Основные осложнения интестинальной формы ББ — перфорации (25-50%), стриктуры (5-10%), свищи (8%). Крайне редко возможно образование абсцессов кишечника [4].

Поражение суставов. У 14-70% пациентов с ББ наблюдается поражение суставов чаще клинически в виде неэрозивного, недеформирующего олигоартрита с преимущественным вовлечением лучезапястных, коленных и голеностопных суставов. Есть единичные клинические наблюдения эрозивного артрита и сакроилеита при ББ [8].

Поражение легких. В дополнение к анаэризм легочной артерии или изолированному тромбозу при ББ можно также наблюдать узловатые очаги в паренхиме легкого, полости, инфильтраты и облитерирующий бронхолит с организующей пневмонией [50]. Также может развиваться легочная артериальная гипертензия, лимфаденопатия средостения и незначительные выпоты в полости плевры [50].

Лабораторные особенности. Не существует подтверждающего диагностического теста для ББ. Белки острой фазы обычно повышены незначительно. Положительная кожная реакция на патергию является недостаточно чувствительным тестом, но существенно помогает в диагностике. HLA-B*51 является сильнейшим фактором генетической предрасположенности, выявляется у 60% больных, но имеет ограниченную диагностическую ценность, особенно

в эндемичных регионах [10]. При патогистологических исследованиях кожи и слизистых можно выявить признаки васкулита, однако они не являются специфическими для ББ [10]. Лучевые методы исследования полезны и информативны для диагностики неврологических и сосудистых поражений, а флуоресцентная ангиография — для исследования глазного дна.

Выводы

ББ — это мультисимптомное заболевание, имеющее «сильные» и «слабые» клинические проявления. «Сильными» признаками являются те клинические данные, наличие или отсутствие которых отличают ББ от других заболеваний. С другой стороны, «слабые» признаки — это элементы, которые предполагают, что в механизме ББ может быть задействован более чем один патогенетический механизм, но они могут

быть полезны в дифференциальной диагностике. Диагностика болезни Бехчета еще более осложняется отсутствием специфических гистопатологических или лабораторных компонентов, которые можно использовать в клинической практике. Как уже говорилось, точные механизмы заболевания, лежащие в основе симптомов, не полностью расшифрованы, и это трудно сделать, в частности, из-за региональных различий в выраженности заболевания. Несмотря на достижения в молекулярной генетике и в понимании потенциально вовлеченных воспалительных путей (например, связанных с HLA В*51), текущая патогенетическая конструкция ББ остается довольно сложной. Необходима последующая научно-исследовательская и клиническая работа с акцентом на понимание фенотипической экспрессии и географического влияния на развитие ББ.

Список использованной литературы

1. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57. — С. 553-563.
2. Tan S.Y., Poole P.S. Hulusi Behçet (1889-1948): Passion for dermatology // Singapore Med J. — 2016. — Vol. 57, 7. — P. 408-409.
3. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2014. — Vol. 28. — P. 338-47.
4. Skef W. Gastrointestinal Behçet's disease: a review // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21. — P. 3801-12.
5. Yazici H., Ugurlu S., Seyahi E. Behçet syndrome: is it one condition? // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2012. — Vol. 43. — P. 275-280.
6. Tugal-Tutkun I., Onal S., Ozyazgan Y., et al. Validity and agreement of uveitis experts in interpretation of ocular photographs for diagnosis of Behçet uveitis // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2013. — Vol. 22. — P. 461-468.
7. Mat M.C., Goksugur N., Engin B., et al. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study // Int. J. Dermatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 554-556.
8. Yazici Y., Yazici H. Behçet's Syndrome // Springer New York. Dordrecht Heidelberg London; 2010. ISBN 978-1-4419-5640-8.
9. Tascilar K., Melikoglu M., Ugurlu S., et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course // Rheumatology. — 2014. — Vol. 53. — P. 2018-2022.
10. Yazici H., Seyahi E., Hatemi G., et al. Behçet syndrome: a contemporary view // Nat. Rev. Rheumatol. — 2018. — Vol. 14. — P. 107-119.
11. Valenti S., Gallizzi R., De Vivo D., Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin // Pediatr. Rheumatol. — 2017. — Vol. 15. — P. 33.
12. Hatemi I., Hatemi G., Celik A.F., et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — Vol. 26. — P. 91-95.
13. Takeuchi M., Mizuki N., Meguro A., et al. Dense genotyping of immunorelated loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility // Nat. Genet. — 2017. — Vol. 49, 3. — P. 438-443.
14. McGonagle D., Aydin S.Z., Gül A., et al. 'MHC — I — oopathy' — unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015. — Vol. 11. — P. 731-740.
15. Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A., et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment // Nat. Rev. Rheumatol. — 2017. — Vol. 13. — P. 731-741.
16. Direskeneli H. Autoimmunity versus autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder? // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 1461-1465.
17. Lule S., Colpak A.I., Balci-Peynircioglu B., et al. Behçet disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger // J. Autoimmun. — 2017. — Vol. 84. — P. 87-96.
18. Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. — 2005. — Vol. 4. — P. 81-83.
19. Kirino Y., Zhou Q., Ishigatsubo Y., et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2013. — Vol. 110. — P. 8134-8139.
20. Yazici H., Fresko I. Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? // Clin. Exp. Rheumatol. — 2005. — Vol. 23. — P. 1-2.
21. Tugal-Tutkun I., Pavesio C., De Cordoue A., et al. Use of Gevokizumab in Patients with Behçet's Disease Uveitis: An International, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension Study // Ocul. Immunol. Inflamm. — 2018. — Vol. 26, 7. — P. 1023-1033.
22. Moll J.M., Haslock I.A., Macrae I.F., Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome // Medicine. — 1974. — Vol. 53. — P. 343-364.
23. Remmers E.F., Cosan F., Kirino Y., et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R — IL12RB2 regions associated with Behçet's disease // Nat. Genet. — 2010. — Vol. 42. — P. 698-702.
24. Hatemi G., Fresko I., Tascilar K., Yazici H. Increased enthesopathy among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis: An ultrasonography study // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 58. — P. 1539-1545.
25. Ombrello M.J., Kirino Y., de Bakker P.I., et al. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2014. — Vol. 111. — P. 8867-8872.

26. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I / II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 12. — P. 25-36.
27. Tulunay A., Dozmorov M.G., Ture-Ozdemir F., et al. Activation of the JAK / STAT pathway in Behcet's disease // *Genes Immun.* — 2014. — Vol. 16. — P. 170-175.
28. Ndiaye M., Sow A.S., Valiollah A., et al. Behçet's disease in black skin. A retrospective study of 50 cases in Dakar. *J. Dermatol // Case rep.* — 2015. — Vol. 9. — P. 98-102.
29. Mohammad A., Mandl T., Sturfelt G., Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden // *Rheumatology.* — 2012. — Vol. 52. — P. 304-310.
30. Kappen J.H., van Dijk E.H., Baak-Dijkstra M., et al. Behçet's disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area // *Neth. J. Med.* — 2015. — Vol. 73. — P. 471-477.
31. Yazici Y., Filopoulou M.T., Schimmel E., et al. Clinical characteristics, treatment and ethnic / racial differences in the manifestations of 518 Behçet's syndrome patients in the United States [abstract] // *Arthritis. Rheum.* — 2010. — Vol. 62. — P. 1284.
32. Hatemi G., Seyahi E., Fresko I., et al. One year in review 2018: Behçet's syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2018. — Vol. 36. — P. 13-27.
33. Saadoun D., Wechsler B., Desseaux K., et al. Mortality in Behçet's disease // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62. — P. 2806-2812.
34. Volle G., Fraison J.B., Gobert D., et al. Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behçet's disease // *Arthritis Care Res.* — 2017. — Vol. 69. — P. 1429-1436.
35. Hamuryudan V., Hatemi G., Sut N., et al. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behçet's syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 32-34.
36. Onal S., Uludag G., Oray M., et al. Quantitative analysis of structural alterations in the choroid of patients with active Behçet uveitis // *Retina.* — 2018. — Vol. 38. — P. 828-840.
37. Tugal-Tutkun I., Gupta V., Cunningham E.T. Differential diagnosis of behcet uveitis // *Ocul. Immunol. Inflamm.* — 2013. — Vol. 21. — P. 337-350.
38. Zeidan M.J., Saadoun D., Garrido M., et al. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review // *Autoimmun Highlights.* — 2016. — Vol. 7. — P. 4.
39. Oray M., Onal S., Bayraktar S., et al. Nonglaucomatous localized retinal nerve fiber layer defects in Behçet uveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 159. — P. 475-481.
40. Seyahi E., Cakmak O.S., Tutar B., et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behçet syndrome // *Medicine.* — 2015. — Vol. 94. — P. 1899.
41. Seyahi E., Melikoglu M., Akman C., et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease // *Medicine.* — 2012. — Vol. 91. — P. 35-48.
42. Seyahi E., Caglar E., Ugurlu S., et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2015. — Vol. 44. — P. 602-609.
43. Siva A., Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256. — P. 513-529.
44. Kalra S., Silman A., Akman-Demir G., et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations // *J. Neurol.* — 2014. — Vol. 261. — P. 1662-76.
45. Gündüz T., Emir Ö., Kürtüncü M., et al. Cognitive impairment in neuroBehçet's disease and multiple sclerosis: a comparative study // *Int. J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 122. — P. 650-656.
46. Akman-Demir G., Mutlu M., Kiyat-Atamer A., et al. Behçet's disease patients with multiple sclerosis-like features: discriminative value of Barkhof criteria // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 33. — P. 80-84.
47. Kidd D.P. Neurological complications of Behçet's syndrome // *J. Neurol.* — 2017. — Vol. 264. — P. 2178-83.
48. Hatemi I., Esatoglu S.N., Hatemi G., et al. Characteristics, treatment, and longterm outcome of gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome // *Medicine.* — 2016. — Vol. 95. — P. 3348.
49. Esatoglu S.N., Hatemi I., Ozguler Y., et al. Fecal calprotectin level looks promising in identifying active disease in Behçet's syndrome patients with gastrointestinal involvement: a controlled and pilot study [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75. — AB0574.
50. Ceylan N., Bayraktaroglu S., Erturk S.M., et al. Pulmonary and Vascular Manifestations of Behçet Disease: Imaging Findings // *AJR.* — 2010. — Vol. 194. — P. 158-164.

Надійшла до редакції 17.02.2020 р.

A MODERN VIEW OF THE ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

Behcet's disease (BD) is a systemic vasculitis of unknown etiology, which is characterized by of variable vessel involvement, and the main clinical manifestations are recurrent oral aphthous ulcers and genital sores, ocular, joints, gastrointestinal tract and central nervous system lesions. Although BD is increasingly being diagnosed and effectively treated, the etiology of this disease remains unclear. In addition, there is a difficulty in developing universal classification criteria, which is associated with geographical differences in the prevalence, severity of certain clinical signs and the disease severity. This literature review provides the latest data on the epidemiology, etiopathogenesis, and clinical manifestations of BD. Both certain or «strong» signs for the diagnosis of BD, as well as probable or «weak» are presented. «Strong» criteria are features that define the BD as a separate nosological unit, that is, a pathological condition with a unique pathogenesis and more or less unique features that distinguish it from other pathological conditions. On the contrary, «weak» symptoms are those elements that indicate more than one common pathogenetic mechanism with another disease. Diagnosis of BD is even more complicated by the absence of specific histopathological or laboratory components that can be used in diagnosis. Further research and clinical work are needed with an emphasis on understanding phenotypic expression and the geographical impact on BD development.

Keywords: Behcet's disease, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, mouth ulcers, genital ulcers, eye damage