

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ»**

УДК 616.16-002.77

На правах рукописи

ХОЛОВ САЙФУДДИН САЙФУЛЛОЕВИЧ

**БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН: ЧАСТОТА,
ФЕНОТИПЫ, ДИАГНОСТИКА**

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук по специальности

14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:

член-корреспондент НАНТ,

доктор медицинских наук, профессор

Шукурова Сурайё Максудовна

Душанбе 2023

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	9
Глава 1. Болезнь Бехчета: современные проблемы и пути их решения (обзор литературы)	16
1.1. Болезнь Бехчета – эпидемиология, этиология, роль семейной агрегации и патогенетические механизмы.....	16
1.2. Фенотипы Болезни Бехчета.....	21
1.3. Диагностические алгоритмы Болезни Бехчета.....	29
1.4. Современная стратегия лечения болезни Бехчета.....	31
1.4.1. Терапия глазных проявлений.....	33
1.4.2. Терапия афтозного стоматита.....	36
1.4.3. Особенности терапии поражение опорно-двигательного аппарата и сосудов.....	37
1.4.4. Лечение нейро-болезнь Бехчета.....	38
1.4.5. Медикаментозная терапия поражение желудочно-кишечного тракта..	39
1.5. Прогноз и осложнения Болезни Бехчета.....	41
Глава 2. Материал и методы исследования.....	42
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	42
2.2. Нозологическая диагностика.....	46
2.3. Методы исследования.....	47
2.3.1. Иммунологические методы исследования.....	49
2.3.2. Инструментальные методы исследование.....	52
2.4. Методы статистической обработки.....	54
Глава 3. Сравнительная характеристика больных с болезни Бехчета среди васкулитов.....	55
3.1. Характеристика больных направленных с подозрением на болезнь Бехчета.....	56

3.2. Верификация диагноза болезни Бехчета с использованием международных критериев и их сравнительная оценка.....	61
Глава 4. Клинико-демографическая и иммунологическая характеристика больных с болезнью Бехчета.....	70
4.1. Клинико-демографическая характеристика больных с болезнью Бехчета.....	70
4.2. Клинические фенотипы болезни Бехчета и их гендерные различия.....	77
4.3. Характеристика иммунного и цитокинового статуса при болезни Бехчета.....	85
Глава 5. Висцеральные проявления Болезни Бехчета.....	89
5.1. Неврологические проявления Болезни Бехчета.....	89
5.2. Вариабельность сердечного ритма как показатель поражения вегетативной нервной системы при болезни Бехчета.....	101
5.3. Алгоритм диагностики болезни Бехчета адаптированных в Республике Таджикистан.....	106
Глава 6. Обсуждение полученных результатов.....	108
Выводы.....	128
Рекомендации по практическому применению результатов.....	130
Список литературы.....	131
Публикации по теме диссертации.....	153

Список сокращений и условных обозначений

ББ – болезнь Бехчета

ВНС – вегетативная нервная система

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВЧ – высокочастотные

ГК – глюкокортикоиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НББ – нейро-болезнь Бехчета

НМЦ – национальный медицинский центр

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЧ – низкочастотные

ПНС – периферическая нервная система

РТ – Республика Таджикистан

СРБ – С-реактивный белок

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦНС – центральная нервная система

BDCAF – Bechet Disease Current Activity Form

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

ICBD - Международными критериями болезни Бехчета

INF α – интерферон альфа

ISGBD – Международной группы по изучению болезни Бехчета

Введение

Актуальность темы исследования. Болезнь Бехчета (ББ) – это мультисистемное васкулитное заболевание неизвестной этиологии, которое поражает мелкие и крупные сосуды, поражает как вены, так и артерии и характеризуется неспецифическим воспалительным процессом кровеносных сосудов [Алекберова З.С., 2019; Саидов Ё.У., 2020; Mogensen С.Е., 2020]. Hulusi Behçet впервые описал рецидивирующие поражения полости рта/гениталий и увеит с гипопионом в 1937 году в «Dermatologische Wochenschrift» [Tan S.Y., 2016; Turgut Y.B., 2020]. Фейгенбаум сообщил, что синдром Бехчета впервые был описан Гиппократом [Feigenbaum A., 1956]. ББ зарегистрирована во всем мире, но ее распространенность особенно высока на Ближнем Востоке, Дальнем Востоке и в Средиземноморье. ББ также называют «болезнь шелкового пути», что подтверждает тот факт, что на этом древнем маршруте зарегистрирован самый высокий уровень заболеваемости ББ. Самая высокая распространенность ББ наблюдается в Турции, за ней следуют Иран, Саудовская Аравия, Ирак, Израиль, северный Китай [Yazici H., 2018].

На сегодняшний день этиопатогенез заболевания остается малоизученным. Хотя причина неизвестна, наблюдается сильная корреляция с человеческими лейкоцитарными антигенами, в частности с HLA-B51 [De Menthon M., 2009; Leccese P., 2019]. Недавние открытия моногенных заболеваний, имеющих общие черты с ББ, убедительно указывают на важную роль дисрегулируемой активации врожденного иммунитета из-за мутаций в аутовоспалительных каскадах, таких как путь NF- κ B, в семейных и полигенных случаях ББ. Также задействована активация пути JAK/STAT, связанного с полиморфизмом IFNGR1 и провоспалительной цитокиновой средой (ИЛ-6, ИЛ-17), приводящей к активации Th1/Th17 [Park U.C., 2014].

Классический синдром характеризуется рецидивирующими оральными афтами (основным и наиболее часто повторяющимся симптомом), генитальными язвами, различными поражениями кожи, артритом, увеитом и тромбофлебитом [Алекберова З.С., 2019; Yazici H., 2018]. Более того, разные клинические

проявления могут проявляться по отдельности или сосуществовать у одного и того же пациента, а другие зарегистрированные симптомы касаются поражения желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (ЦНС). Неврологическое поражение, которое обычно обозначается как нейро-болезнь Бехчета (НББ), является одной из основных причин долгосрочной заболеваемости и смертности при синдроме Бехчета [Лисицына Т.А., 2019; PaolaCaruso, 2018; Emmi G., 2019]. Клиническое течение обычно следует рецидивирующе-ремиттирующему течению с неоднородными клиническими проявлениями. Несмотря на обширные исследования, посвященные основным механизмам ББ, нам еще предстоит пройти долгий путь, чтобы понять сложность ББ.

Основные принципы лечения ББ - быстрое подавление воспаления и предотвращение повреждений и рецидивов. Поскольку болезнь имеет неоднородную природу, ее лечение варьируется в зависимости от типа поражения [Воронина Н.В., 2019; Leccese P., 2019; Bettiol A., 2020]. Поражение кожно-слизистых оболочек и суставов у пациентов с ББ может снизить качество жизни, но не приведет к необратимому повреждению. Традиционное лечение является первым выбором для этих пациентов. С другой стороны, иммуносупрессивное лечение обязательно у пациентов с поражением основных органов. В противном случае это может стать причиной заболеваемости или смертности. Мужской пол и молодой возраст – другие важные прогностические факторы, влияющие на выбор лечения [Алекберова З.С., 2019; Phan B., 2018; Emmi G., 2019].

Таким образом, несмотря на многолетний период накопления знаний о ББ, до сих пор остается множество нерешенных, спорных вопросов, и поиск путей их решения, безусловно, является актуальным для современной медицины. Оценка клинических фенотипов и состояние иммунных изменений ББ в популяции Таджикистана позволит внести определенный вклад в совершенствование диагностических методов и лечебных подходов в тактике

ведения данной категории больных, что, в свою очередь, может обеспечить положительную динамику заболевания и улучшение прогноза.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Современная ревматология рассматривает ББ как сложное мультисистемное воспаление сосудов аутоиммунного генеза, поражающий артерии и вены всех размеров и типов [Алекберова З.С., 2019; Лисицына Т.А., 2019]. Всего за последние два десятилетия, с 2000 г. по настоящее время, в базе данных PubMed было рассмотрено 4211 публикаций. Некоторые из статей включали номенклатуру «Болезнь Бехчета / Бехчета» (n = 3863), тогда как другие включали «синдром Бехчета / Бехчета» (n = 348). Чаще всего использовалась номенклатура «Болезнь Бехчета/Бехчета» (n=3302) в рассмотренных публикациях. Относительный процент всех рассмотренных статей, опубликованных в различных специализированных журналах (ревматология, офтальмология, дерматология и др.).

В вышеназванных публикациях отечественных и зарубежных исследователей нашли своё отражение новые аспекты генетической и семейной агрегации ББ, патогенетические и иммунологические параллели, разновидности фенотипических вариантов в ассоциации с полом, новые подходы патогенетической терапии и др. [Шукурова С.М, 2017; Алекберова З.С., 2019; Лисицына Т.А., 2019; Саидов Ё.У., 2020; Tong V., 2019; Mattioli I., 2021].

Тем не менее несмотря на всестороннее обсуждение вопросов ББ в структуре системных васкулитов, существует множество нерешённых сторон, касающихся региональных фенотипов ББ в ассоциации с полом, прогностических маркеров, дифференциального подхода терапии в зависимости от фенотипа ББ.

Связь работы с научными программами (проектами), темами. На сегодняшний день приоритетными направлениями деятельности в деле охраны здоровья Республики Таджикистан (РТ) является профилактика и организация эффективной помощи неинфекционных заболеваний, которые приводят к стойкой потере трудоспособности и высокой смертности. Системные

заболевания, включая васкулиты в структуре неинфекционных заболеваний наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями продолжают оставаться одной из основных причин нетрудоспособности, особенно среди лиц молодого возраста населения РТ.

Основным директивным документом в этом направлении является Постановление Правительства РТ от 3 декабря 2012 г. №676 «Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Таджикистане на период 2012-2023 годы», целью которой является решение повышения приоритета и контроля неинфекционных заболеваний и разработка эффективной инфраструктуры для профилактики неинфекционных заболеваний. В республике в рамках данного проекта проводятся десятки научно-исследовательских работ и активное внедрение результатов в практическое здравоохранение. Настоящая диссертационная работа является одной из веточек данного документа, которая объединяет научные направления двух кафедр терапевтического направления ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (ИПО в СЗ РТ)» на тему «Кардиоваскулярные и ревматические заболевания: эпидемиология, медико-социальная значимость, коморбидность, инновационные подходы в диагностике и лечении». Выводы и результаты диссертационной работы нуждаются в практическом применении среди врачей различных специальностей: ревматологов, окулистов, стоматологов, дерматологов, семейных врачей.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить частоту, демографическую характеристику, фенотипы и методы диагностики болезни Бехчета в популяции Республики Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Провести анализ встречаемости ББ, их клиническую характеристику в структуре пациентов с подозрением на системный васкулит, а также специальность направляющих врачей;
2. Представить демографическую, этническую характеристику ББ и их клинические фенотипы в зависимости от пола;
3. Изучить иммунный и цитокиновый статус с содержанием интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α у больных с ББ;
4. Представить диагностические критерии некоторых висцеральных проявлений (нейро-болезнь Бехчета (НББ) и variability сердечного ритма (ВСР)) и разработать алгоритм диагностики ББ адаптированных в РТ.

Объект исследования. Объектом для исследования послужил ретроспективный анализ медицинской документации 101 пациента, обратившихся (по направлению) в ревматологические отделения ГУ Национального медицинского центра (НМЦ) РТ «Шифобахш» с подозрением на ББ в 2014-2022 гг. Из всех направившихся пациентов с подозрением на ББ была отделена группа пациентов с ББ ($n=62$). Среди больных с ББ мужчин 38 и женщин 24, со средним возрастом – $31,2 \pm 10,2$ года, медиана длительности ББ – 67,2 [26,0; 164,0] мес (около 6 лет). Все пациенты соответствовали классификационным критериям Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990 г. и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. По индексу BDCAF (Bechet Disease Current Activity Form) – определялась степень активности ББ.

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение основных клинических симптомов направленных больных с подозрением на ББ в ревматологическое отделение, а также характеристика клинических

проявлений у больных с ББ и без ББ. Изучалось демографическая, половозрастная характеристика, а также клиническое проявление симптомов в дебюте ББ. Проводилась сравнительная характеристика клинических проявлений в зависимости от пола и возраста. Изучались результаты иммунологического анализа, а также некоторые висцеральные проявления ББ включая поражение центральной нервной системы (ЦНС) и вегетативной нервной системы (ВНС). Результаты сопоставления клинико-инструментальных исследований позволили своевременно выявить пациентов с ББ и НББ.

Научная новизна исследования. Исследование, посвященное клинико-иммунологической характеристике ББ является одной из первых в РТ. Впервые в РТ изучена структура системных васкулитов и частота ББ у направивших больных в ревматологическое отделение. Представлена демографическая и половозрастная характеристика ББ в популяции РТ. Установлено, что наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов с ББ были смешанными (узбеки+таджики) – 24 (38,7%), за ним следовали узбеки – 17 (27,4%), таджики – 15 (24,2%) и другие национальности составили 6 (9,7%).

Учитывая гетерогенность симптоматики нами проведен анализ специальности врачей, которые чаще сталкиваются с данной патологией и определены, что наиболее распространенной специальностью лечащих врачей были терапевты (33,7%), за ними следовали стоматологи (18,8%), офтальмологи (16,8%) и лишь 12,9% ревматологи. При сравнении специальностей лечащего врача офтальмологи значительно чаще направляли пациента с окончательным диагнозом ББ.

Установлено, что наиболее частым симптомом, по поводу которого были направлены пациенты, были поражения полости рта у 68 (67,3%), за которыми следовали поражения глаз – 32 (31,7%), поражения половых органов – 23 (22,8%), кожные проявления – 19 (18,8%), боли в спине – 11 (10,9%), поражение суставов – 9 (8,9%) и поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 5 (4,9%).

Выявлено, что пациенты в группе ББ имели значительно более высокую распространенность семейного анамнеза ББ 7 (11,3%) по сравнению с без ББ 1

(2,6%). У них также была значительно более высокая распространенность семейного анамнеза орального афтоза (35,4%) по сравнению с группой без ББ (17,9%).

Впервые выявлены предшествующих болезни факторов прогрессирования ББ у 18 (29,03%), среди которых у 6 (33,3%) в анамнезе частые ангины, у 3 (16,7%) стрессовая ситуация, у 4 (22,2%) больных переохлаждение, у 3-х (16,7%) стоматологическое вмешательство, у 2 (11,1%) herpes labialis. Другие больные не могли назвать причины, предшествовавшие ББ.

Гендерное исследование больных с ББ показало, что данная патология чаще встречается у мужчин и протекает тяжелее, чем у женщин. Дебют ББ у мужчин и женщин был приблизительно в одном возрасте, однако клинические проявления в дебюте в зависимости от пола имели свои особенности. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин. Язвы гениталий, поражение глаз и сосудов наиболее часто встречалась у мужчин. Из кожных проявлений фолликулитные, папуло-пустулезные поражения наблюдались чаще у мужчин, а рецидивирующая узловатая эритема у женщин.

Впервые изучен цитокиновый статус, выражающееся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-6.

Выявлены признаки НББ, при этом диапазон мозговых проявлений у обследованных больных ББ весьма разнообразен – от головных болей до двигательных и когнитивных нарушений, при этом их частота прогрессирует с длительностью болезни. В ассоциации с системными проявлениями в большинстве случаев уступает им и лишь в 10,7% случаев дебютирует. При этом у пациентов с НББ установлены признаки нарушения вегетативной функции сердца несмотря на отсутствие явного поражения сердца и симптомов, а суточный ритм variability сердечного ритма у больных ББ сохраняется.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.
Ценность исследования заключается в том, что теоретические,

методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов республики.

В перечень стандартного мониторинга диагностических исследований ББ, необходим тщательный опрос пациента на наличие в анамнезе клинического проявления ББ, семейной агрегации, длительности и характер течения симптомов. В протоколы диагностики больных с ББ использовать Международные критерии для системной оценки ББ, иммунологические анализы, также МРТ у больных с подозрением на НББ, и ЭКГ-холтер при наличии поражение ВНС. Правильный поставленный диагноз ББ будет содействовать предотвращению и профилактике развития тяжелых осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Указание в анамнезе у больных с подозрением на ББ наличие рецидивирующих поражений полости рта, глаз и половых органов, играет немаловажную роль в ранней диагностике ББ. Пациенты в группе ББ имели более высокую частоту семейного анамнеза ББ (11,3%) против 2,6% без ББ. Частота афтозного стоматита была одинаково высока в двух сравниваемых группах, напротив поражения гениталий, и глаз с высокой вероятностью были значительными предикторами ББ.

2. В ходе работы выявлены предшествующие болезни факторы, которые влияли на развитие ББ. Несвоевременная диагностика ББ и отсутствие знаний со стороны врачей раскрывают масштабность проблемы ББ в республике, при котором больные ББ поздно направляются к ревматологу.

3. Установлено что наиболее распространенными симптомами были кожно-слизистые поражения и увеит, а частота их встречаемости имела половую избирательность. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин. При этом язвы гениталия, поражения глаз и сосудов наиболее часто наблюдались у мужчин и имели тяжелое течение по сравнению с женским полом.

4. Изучение иммунологического статуса больных с ББ способствует раннему выявлению ББ. Выявлена взаимосвязь результатов иммунологического анализа с клиническими проявлениями ББ;

5. У больных с ББ проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) является необходимым для выявления неврологических проявлений и степени поражения головного мозга. Неврологическая симптоматика ББ характеризуется поражением ЦНС и ВНС, которые проявляются различными клиническими проявлениями;

6. Оценка вегетативной нервной системы путем изучения ВСР у больных с ББ выявил снижение ВСР как во временной, так и в частотной областях по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о снижении парасимпатического тонуса сердечной мышцы, при сохраненном суточном ритме сердца.

Степень достоверности результатов. Базируется репрезентативной базой исходящих материалов: первичная медицинская документация (медицинская карта и истории болезни пациентов, индивидуальные карты пациентов, письменное соглашение на проведение ряда инструментальных методов исследования). Полученные результаты исследований, представленные в письменном реестре, а также включены в электронную базу и картотеки. Результаты лабораторных исследований представлены в письменном виде (журналы регистрации) и в виде электронного носителя. Результаты и их достоверность подкреплены достаточным объемом материалов исследования, публикациями и статистической обработкой результатов. Публикации по теме диссертации отражены в ведущих журналах для материалов диссертационных исследований. Выводы и рекомендации базируются на научном анализе результатов работы и обеспечены правильностью выборки, охватом первичного материала, тщательностью его анализа, системным подходам, использованием современных методов статистического анализа информации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследования). Соответствует паспорту Высшей

аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте РТ по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.8. Клинические проявления заболеваний внутренних органов; подпункт 3.9. Сочетанная патология внутренних органов кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, мочеполовой системы, опорно-двигательного и соединительной ткани, эндокринной системы во всем многообразии их проявлений; подпункт 3.14. Возрастные половые, этнические особенности болезней внутренних органов.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследовании. Личный вклад автора состоит в самостоятельно выбранном научном направлении, проведении анализа литературных данных, посвященных исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем определены цель работы, задачи и пути их достижения. Клиническое, инструментальное обследования пациентов, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт проводились автором самостоятельно. Оценка и интерпретация биохимических и инструментальных методов исследования осуществлялась с врачами лабораторий и функциональных кабинетов ГУ НМЦ РТ «Шифобахш». Интерпретация полученных результатов, описание выводов и рекомендаций проводились совместно с научным руководителем.

Апробация и реализации результатов диссертации (доклад основных положений диссертации на конференциях, заседаниях, семинарах, при чтении докладов в образовательных учреждениях). Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ «Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (ИПО в СЗ РТ)» (2020, 2021, 2022 гг.), ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) имени Абуали ибни Сино» (2021, 2022 гг.), VI Евразийский конгресс ревматологов (г. Алматы, Казахстан 2021 г.), Первый международный

медицинский конгресс Евроазиатских стран (2022 г) и на заседании Ученого совета ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины» (протокол №7, от 10 октября 2022 года).

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную работу ревматологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», ГУ «Городской медицинский центр №2 им. акад. К.Т. Таджиева». Материалы работ используются в учебном процессе на кафедре терапии и кардиоревматологии и кафедра терапии с курсом геронтологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ» и кафедра внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации результатов диссертационного исследования.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации представлена в традиционном стиле и изложена на 153 страницах. Состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы, посвященные результатам собственных исследований и глава обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, список использованных литературы. В список используемой литературы включены 224 источников, из них 56 отечественных и 168 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 27 таблицами.

Глава 1. Болезнь Бехчета: современные проблемы и пути их решения (обзор литературы)

1.1. Болезнь Бехчета-эпидемиология, этиология, роль семейной агрегации и патогенетические механизмы

Болезнь Бехчета (ББ) - это редкий системный васкулит, характеризующийся широким спектром различных клинических проявлений, которые имеют непредсказуемые фазы рецидива и ремиссии [30, 76, 78]. Более того, разные клинические проявления могут проявляться по отдельности или сосуществовать у одного и того же пациента [21, 76]. Болезнь характеризуется кожно-слизистыми проявлениями, включая рецидивирующие язвы в полости рта и гениталий, глазные проявления, особенно хронический рецидивирующий увеит и системный васкулит с поражением артерий и вен любого размера. Он также известен как синдром Бехчета и злокачественный афтоз [65, 76, 78, 132].

ББ можно описать как многофакторное заболевание с не полностью известным этиопатогенезом, а уникальное географическое распределение предполагает, что могут быть задействованы как генетические факторы, так и факторы экологической восприимчивости [78, 135, 174]. В течение десятилетий ББ был включен в число аутоиммунных заболеваний в свете данных, демонстрирующих ответы Т- и В-клеток на белки теплового шока, эндотелиальные клетки, энолазу и S-антиген сетчатки. Однако есть некоторые особенности, которые не подтверждают аутоиммунную природу заболевания, такие как отсутствие антиядерных антител, преобладание женщин или повышенный риск аутоиммунитета [142, 155].

Распространенность ББ в структуре общей заболеваемости оценивается примерно в 10,3 (95% ДИ: 6,1–7,7) на 100 000 человек, но болезнь встречается значительно чаще в странах, расположенных вдоль древнего Шелкового пути (например, в Турции и Иране) [7, 31, 33, 155]. ББ была впервые описана в 1937 году ученым-офтальмологом турецкого происхождения—Hulusi Behçet из Стамбула, который описал трех пациентов с изъязвлениями полости рта и

гениталия, увеитом и узловатой эритемой [6]. Позже были выявлены и другие клинические признаки, которые были добавлены к спектру болезни [27, 29, 185]. В 1947 году были описаны как патогномоничные признаки заболевания, и номинация была одобрена как «Morbus Behçet» Альфредом Гвидо Мишером (1887–1961), профессором и руководителем университетской дерматологической клиники в Цюрихе, на Международном конгрессе врачей [201]. В последующие годы Feigenbaum A. сообщил, что синдром Бехчета впервые был описан Гиппократом [128]. Zouboulis C.C. и Keitel W. [224] также заявили, что Бенедиктос Адамантиадес сообщал о глазных симптомах, генитальных язвах и артрите, связанных с одним заболеванием. В результате некоторые авторы в своих научных публикациях использовали разные названия болезни или синдрома Бехчета, такие как болезнь или синдром Адамантиадеса-Бехчета [10, 35, 73, 140, 145].

Таджикистан – исторически сложившаяся часть древнего Великого шёлкового пути, по сути, является эндемичной в отношении ББ территорией. Известно, что сведения об истинной распространённости ББ, особенностях клинического течения можно получить только на основании специально организованных эпидемиологических исследований, в которых применяется либо поголовный осмотр, либо анкетирование репрезентативных групп с последующим обследованием выделенных контингентов населения. Однако таких многоцентровых исследований в РТ не проводилось.

Точная этиологическая основа ББ остается неизвестной, хотя было обнаружено, что генетические факторы и факторы окружающей среды играют определенную роль [34, 35, 142]. Повышенная распространенность на «Шелковом пути» и семейная агрегация предполагают наличие генетического элемента, хотя ББ не включена в круг наследственных заболеваний. Наиболее частая ассоциация связана с носителями HLA-B*51/B5, которые имеют высокий риск развития ББ по сравнению с не носителями [130, 142 153]. HLA B*51 - распространенный генетический фактор, распространенный среди населения Японии, Ближнего Востока и Турции. Существуют сведения о идентификации

несколько других генов, включая фактор некроза опухоли (ФНО), белки теплового шока и гены, связанные с цепями класса I главного комплекса гистосовместимости. Тем не менее их независимый вклад в развитие ББ остается до сих пор спорным [174, 188, 195].

Предполагается воздействие инфекционных агентов, особенно гиперчувствительность к антигенам *Streptococcus anguis*, их участие в развитии патологического процесса [173]. Хотя многие другие инфекционные агенты, включая *Staphylococcus aureus*, вирус простого герпеса типа 1 и виды *Prevotella* были предложены в качестве потенциальных агентов, их прямая связь с развитием ББ не подтверждена [173, 186]. В настоящее время считается, что воздействие инфекционного агента или внешнего агента каким-то образом вызывает аутовоспалительную реакцию у генетически предрасположенных людей [28, 34, 72, 155]. Shimizu J. et al. [79] обнаружили, что семейство *Lactobacillus* и род *Bifidobacterium* увеличивают микробиоту кишечника у пациентов с ББ по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании тех же авторов [23, 32, 194] *Megamonas hypermegale* и *Butyrivibrio* было обнаружено, что количество видов уменьшилось, и, следовательно, производство бутирата и пропионатных короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике было снижено по сравнению с контрольной группой. Было подчеркнуто, что эта ситуация может привести к снижению ответа регуляторных Т-клеток и активации иммунопатологических ответов эффекторных Т-клеток. Увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот микробиотой кишечника или пероральная доставка короткоцепочечных жирных кислот может быть одной из целей лечения для улучшения дифференцировки Т-клеток с перекосом у пациентов с ББ [72, 194]. Даже в этом случае микробные факторы и/или изменения микробиома не считаются единственными ответственными за патогенез. Однако не следует игнорировать тот факт, что они могут играть роль в прогрессировании заболевания, вызывая дисфункцию иммунной системы при наличии соответствующего генетического фона [155].

Роль HLA-B*51 и семейная агрегация ББ. В начале 1970-х впервые было сообщено об идентификации человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и используя серологические методы, обнаружена связь HLA-B*51 с ББ [1, 130, 139, 199]. Спустя пятьдесят лет сложная задача разгадки генетической архитектуры ББ все еще продолжается [163, 169]. Недавние достижения в разработке аллелей генотипирования, а также в статистической генетике оказались успешными с точки зрения анализа сложной структуры HLA [184, 199]. Сегодня не вызывает сомнения о существовании классического аллеля HLA-B*51, как сильнейшего генетического фактора риска ББ [163]. Совсем недавно была предложена надежная генетическая ассоциация между генетическим вариантом HLA-B и MICA, которая объясняет связь с HLA-B*51 и ББ. Однако независимо от того, является ли классический аллель HLA-B*51 или HLA-B/MICA (межгенный локус) причиной ББ, требует дальнейшего изучения [80, 163, 184]. Кроме того, генотипирование выявило несколько независимых генетических эффектов в сложной структуре HLA при ББ, в том числе в HLA-A и HLA-C [1, 184, 199]. Семейная агрегация ББ нашла свое отражение в многочисленных исследованиях [6, 10]. При этом зачастую показаны различия между популяциями [8, 27, 28, 31]. Так, у несовершеннолетних пациентов с этим заболеванием наблюдалась более высокая семейная агрегация по сравнению с пациентами, диагностированными в зрелом возрасте [6, 8, 28, 31, 57]. Один из подходов к измерению величины участия генетических факторов при заболевании, заключается в подсчете коэффициента риска рецидива у братьев и сестер, который определяется как соотношение риска поражения среди братьев и сестер пациентов и риска поражения в целом (численность населения). Кроме того, в турецкой популяции наблюдалась более высокая частота конкордантности монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [97].

Все эти данные подтверждают важную роль генетических факторов в патогенезе ББ и крупномасштабные генетические исследования привели к более лучшему пониманию генетической предрасположенности ББ [28, 31, 94, 163]. Однако при заболеваниях с низкой распространенностью, таких как ББ, это

представляет собой огромную проблему, и требуются огромные совместные международные усилия. В этом контексте еще одним важным пунктом является формирование хорошо подготовленных когорт пациентов из различных групп населения [77, 97]. Возможно, не так уж и далеко, когда данные, полученные результаты крупномасштабных генетических исследований, можно будет регулярно применять для оказания медицинской помощи отдельным пациентам. Тем не менее, еще многое предстоит узнать о генетике ББ и, что важно, о том, как связанные генетические варианты приводят к патогенным последствиям, предрасполагающим к заболеванию [94, 163, 181, 200]. Дальнейшие функциональные исследования могут быть приоритетными для соответствующих типов клеток, участвующих в выяснении молекулярных эффектов генетических вариантов, связанных с заболеванием. Полное понимание генетического вклада в развитие ББ, задействованных путей и типов клеток, а также связанных с этим функциональным нарушением, поможет достичь лучших стратегий лечения этого сложного заболевания [77, 184, 188].

ББ также считается нейтрофильным васкулитом, и патогенная роль нейтрофилов, составляющих врожденный иммунитет, хорошо известна [115, 181]. Тот факт, что нейтрофилы, вероятно, гиперактивны через HLA-B*51 и образуют периваскулярную инфильтрацию, может способствовать повреждению тканей, наблюдаемому при ББ [28, 34, 188]. Кроме того, активация нейтрофилов может привести к окислительному стрессу и высвобождению цитокинов, связанных с Th-1. Тестостерон также может способствовать активации нейтрофилов и клеток Th-1 [114, 200]. Эта ситуация может объяснить, почему ББ протекает тяжелее у пациентов мужского пола. Клетки-естественные киллеры также могут играть определенную роль, увеличивая ответы CD4 + Th-1 клеток, особенно в активной фазе заболевания [82, 107].

Эпидемиология ББ и патогенетические механизмы. Эпидемиология ББ уникальна, так как болезнь распространена вдоль древнего Шелкового пути из стран Средиземноморья, включая Турцию (370 случаев на 100000 населения), в страны Ближнего Востока и Восточной Азии, но ББ редко встречается в

Северной Европе (0,64 случая на 100000 населения). Северная Америка (0,12–0,33 случая на 100 000 населения), Австралия и Африка [2, 33, 52, 73]. ББ обычно начинается в третьем десятилетии жизни и редко встречается до полового созревания или после 50 лет [4]. Оба пола в равной степени подвержены заболеванию; преобладание мужчин наблюдается в арабском населении, тогда как преобладание женщин очевидно в Корее, Китае, США и некоторых странах Северной Европы. Заболевание протекает тяжелее у мужчин и у более молодого населения [55, 56, 59, 67]. Оба пола одинаково страдают, однако более тяжелое течение заболевания описано у мужчин и у молодых [2, 5, 11, 17]. ББ характеризуется венозным тромбозом, аневризмами и окклюзиями. Гистопатологический анализ показал, что артерии и вены инфильтрированы нейтрофилами и лимфоцитами, что приводит к дисфункции эндотелия сосудов [99, 206]. Эндотелиальная дисфункция и нейтрофильное сосудистое воспаление являются ключевыми факторами, опосредующими тромбоз у пациентов с ББ [47, 192]. CD4⁺ Т-клетки, включая клетки Th1, Th2, Th17, Th22 и Treg, и родственные цитокины в адаптивной иммунной системе играют ключевую роль в патогенезе ББ, а цитокины, несомненно, играют жизненно важную роль в инициации и сохранении ББ [37, 41, 150, 168, 189].

1.2. Фенотипы Болезни Бехчета

Афты. Язвы в полости рта один из основных начальных признаков заболевания и согласно данным, полученным Международной исследовательской группой по ББ из нескольких стран [151], был обнаружен у 97–99% пациентов. Афты обычно возникают в среднем за 7 лет до постановки диагноза [94, 119, 144]. Когда это происходит, нарушается барьер слизистой оболочки. Это вместе с дисбактериозом приводит к высвобождению микроорганизмов и медиаторов воспаления в общий кровоток и активно способствует продолжающейся активности болезненного процесса [174, 187]. Bang D. et al. проспективно проследили 67 случаев рецидивирующего афтозного стоматита и обнаружили, что у 35 (52,2%) пациентов симптомы ББ развились в

среднем через 7,7 лет. Точно так же они обнаружили, что годовая частота поражений у прогрессирующих пациентов составляет 9,8 [122]. Афты обычно болезненны, рецидивируют, множественны и могут поражать мягкое небо, твердое небо, слизистую оболочку щек, язык, десну, губы и миндалины. Как правило язвы большие и глубокие, диаметром более 10–30 мм. Более 90% язв во рту заживают без рубцевания [180, 186]. Хотя часть из них регрессируют и повторяются неоднократно в течение длительного периода [120, 196].

Поражения половых органов еще один характерный признак ББ, может служить начальным признаком заболевания и наблюдаются более чем у 80% пациентов [17]. Эти поражения также являются рецидивирующими, хотя, в отличие от поражений полости рта, более 70% поражений половых органов заживают с образованием рубцов [12]. Учитывая, что глубоко расположенные язвы могут зажить с образованием рубцов, следует исследовать рубцы от предыдущих поражений у пациентов с подозрением на ББ. Mat et al. кто исследовал частоту рубцевания язв [204], и обнаружил, что 89% больших язв (≥ 1 см) и 49% мелких язв (< 1 см) зажили с образованием рубцов у пациентов мужского пола. Между тем, частота образования рубцов у пациенток с большим и малым мочеиспусканием составила 100 и 40,5% соответственно. Вышеупомянутое исследование показало, что язвы, расположенные на нижней губе и в преддверии губ, могут зажить без рубцевания. Следовательно, при диагностике ББ шрамы от предыдущих поражений следует исследовать, независимо от острых поражений. Примерно 90% язв у мужчин развивается на мошонке, при этом поражения редко локализируются на головке полового члена и на теле полового члена [171]. У женщин наиболее частой локализацией являются губы, хотя они развиваются в области вульвы, влагалища и даже шейки матки [132]. Кровянисто-гнойные выделения и боль могут наблюдаться из-за их расположения во влагалище. Кроме того, язвы вульвы могут иногда приводить к потере тканей половых губ. В редких случаях глубоко расположенные язвы могут образовывать свищи в мочевом пузыре, уретре и прямой кишке [40, 45, 204]. Есть

сообщения показали локализацию в перианальной области и паховой складки у обоих полов [171, 172].

Международная группа по изучению ББ сравнила данные 914 пациентов с ББ из 12 центров в 7 странах с данными контрольной группы в тех же центрах [151]. Были определены чувствительность и специфичность каждого симптома ББ, а также рассчитаны относительное и ожидаемое значение каждого симптома. Результаты показали, что из всех симптомов при ББ генитальные язвы имели наивысшее относительное и ожидаемое значение [172, 204]. Таким образом, генитальные язвы являются одним из трех комплексов симптомов, характеризующих дебют заболевания. По сравнению с афтами, генитальные язвы более специфичны для диагностики ББ [18, 31, 36, 171, 172].

Кожные проявления. EN-подобные поражения (узловатая эритема), папулопустулезные и поверхностный тромбофлебит представляют собой наиболее характерные кожные поражения ББ [98, 120, 171]. Более того, кожные поражения являются одними из первых симптомов ББ и часто имеют течение с рецидивирующим течением [172]. Следовательно, кожные поражения необходимо диагностировать на ранних стадиях ББ. Так в исследованиях Kirino Y. et al. показано, что в Японии среди пациентов с ББ у 88,8% (513 из 578 пациентов) наблюдались кожные поражения [98]. Узловатая эритема на нижних конечностях является обычным симптомом и демонстрируют более васкулитный компонент по сравнению с узловатой эритемой, которая является идиопатической или вызванной другими причинами [171, 172]. EN-подобные поражения представляют собой болезненные, овальные, эритематозные узелки, которые часто развиваются на ногах и чаще встречаются у женщин. Хотя чаще всего они наблюдаются в нижних конечностях, они также могут располагаться в других частях тела, таких как ягодичная область, верхние конечности, лицо и шея. Поражения регрессируют в течение 2–3 недель с местной пигментацией, а иногда и шелушением, особенно у темнокожих людей [98, 172]. У некоторых пациентов с EN-подобными поражениями наблюдаются сопутствующие системные симптомы, такие как суставные симптомы, недомогание и лихорадка.

Пустулло-папулезные изменения являются наиболее частым кожным проявлением заболевания и наблюдаются в 65-96% случаев [32, 36, 45, 52, 57]. Для них характерны фолликулит или акне-подобные стерильные папулопустулы на эритематозной основе [59, 60, 67]. Типичные же поражения проявляются в виде папул, пустулы которых развиваются в течение 24–48 часов и часто локализуются на туловище, нижних конечностях и лице [57, 59]. Более того, папулопустулезные изменения часто сопровождаются артритом [172].

Поверхностный тромбофлебит – это пальпируемое уплотнение по ходу вены, преимущественно в ногах, который чаще встречается у мужчин и наиболее часто поражает большую подкожную вену [9, 132]. Клинически это состояние может проявляться как поверхностный мигрирующий тромбофлебит. Хотя поверхностный тромбофлебит может быть обнаружен при дерматологическом обследовании, он указывает на поражение сосудов и тесно связан с тромбозом глубоких вен и тромбозом дурального синуса [84, 85, 166]. Следовательно, необходимо тщательное наблюдение за случаями поверхностного тромбофлебита с точки зрения поражения сосудов.

Глазные проявления. Более 50% пациентов с ББ имеют поражение глаз, хотя гораздо чаще встречается у мужчин и молодых пациентов [26, 35, 50, 60, 120]. Поражение глаз при ББ обычно возникает в течение первых нескольких лет после постановки диагноза и редко возникает на поздних стадиях болезни, если не проявляется раньше [25, 57, 131, 134]. Часто встречается рецидивирующий, хронический, двусторонний увеит с поражением как переднего, так и заднего увеальных трактов. Передний увеит вызывает эритему и светобоязнь, а задний увеит вызывает потерю зрения [127, 134, 182]. Связанный с гипопионом увеит встречается реже, но очень серьезен, поскольку почти всегда сопровождает тяжелое заболевание сетчатки. Поражение сетчатки при васкулите сетчатки может быть замечено и является причиной слепоты у этих пациентов [25, 26, 27, 35]. Конъюнктивит и изолированный передний увеит встречаются редко [183, 222].

Скелетно-мышечные проявления. Воспалительный неэрозивный недеформирующий артрит наблюдается у 50% пациентов с ББ, чаще встречается у пациентов с акнеформными поражениями [3, 143]. Обычно это симметричный или асимметричный олигоартрит, но также могут наблюдаться полиартрит и моноартрит. Поражение суставов является периферическим, и вовлечение позвоночника или сакроилеит обычно не наблюдается, что отличает его от связанного с HLA-B*27 эрозивного сакроилеита [5, 27, 29, 31]. Коленные суставы являются наиболее часто поражаемыми суставами, за ними следуют лодыжки, запястья и локти [13, 143].

Сосудистые проявления. Частота сосудистых проявлений ББ оценивается в 5–40% [3, 9, 35, 67], в зависимости от популяции, в которой проводилась оценка, причем мужчины поражаются чаще, чем женщины. Первое проявление возникает в среднем через 5 лет после первичного диагноза ББ у 75% пациентов. Поражение как артериальных, так и венозных сосудов любого размера является отличительной чертой ББ и может наблюдаться у 25% пациентов, чаще у мужчин [21, 67, 69]. Поверхностный и глубокий тромбофлебит нижних конечностей - наиболее частое сосудистое проявление. Редко может наблюдаться синдром Бадда-Киари или обструкция полой вены [15]. Эмболия этих тромбов встречается редко, поскольку воспалительные тромбы плотно прилегают к пораженному эндотелию [16]. Артериальный васкулит может поражать артерию любого размера и может сопровождаться аневризмами или окклюзиями [84, 85, 192]. Нередко наблюдается аортит, а также васкулит сонной, бедренной и подколенной артерий [84, 192, 221]. А поражение легочной артерии с образованием аневризмы уникально для ББ и является основной причиной смерти у этих пациентов [21, 24, 66, 133].

Тромбоз поверхностных вен (ТПВ) с последующим тромбозом глубоких вен (ТГВ) являются наиболее частыми сосудистыми проявлениями. Преобладают молодые мужчины, и ТГВ, в отличие от ТГВ другого происхождения, имеет тенденцию к рецидивам и часто бывает двусторонним. Они поражают до 13% пациентов с ББ, и в наиболее тяжелых

случаях могут приводить к посттромботическому синдрому [85, 91, 191, 192]. Хотя тромбоз в основном возникает в верхних и нижних конечностях, также могут быть поражены нечастые участки (такие как верхняя или нижняя полая вена, печеночная вена с синдромом Бадда Киари, воротная вена, церебральный венозный синус, внутрисердечные тромбы в правом желудочке) [15, 70, 84, 85]. Возникновение тромбоза на этих необычных участках относительно специфично для ББ [54, 211, 220].

Неврологические проявления ББ. Неврологическое поражение, также называемое синдромом нейро-Бехчета, встречается с частотой 3–30% [14, 39, 53, 55, 177, 178]. Мужчины поражаются чаще, чем женщины, и в среднем через 6 лет после первых проявлений ББ [17, 33, 52]. Однако это также может быть первое проявление ББ, которое в когорте из Турции имело место у 29% [32]. НББ подразделяется на паренхиматозную форму (более 80% всех случаев НББ) и сосудистую форму (20%). Предполагается, что обе формы никогда не возникают одновременно у одного пациента [25, 52, 218].

Проявления периферической нервной системы (ПНС) очень редки 3,9% всех случаев НББ [14, 49, 190, 218], они включают сенсомоторную невропатию, множественный мононеврит и вегетативную невропатию, а также синдром Гийена-Барре. Существуют изолированные невропатии черепных нервов, которые связаны с признаками воспаления при люмбальной пункции. Оптическая невропатия редко возникает при отсутствии панувеита с васкулитом сетчатки [183, 217]. Проявления периферической нервной системы могут быть связаны как с паренхиматозными, так и с сосудистыми проявлениями НББ.

Паренхиматозные НББ в основном возникают в головном мозге, но спинной мозг может редко (до 10% НББ в больших сериях) также поражаться в форме поперечного миелита [190, 203]. В последнем случае ведущим клиническим симптомом является нарушение чувствительности, слабость, сфинктерная или сексуальная дисфункция, в зависимости от локализации воспалительного поражения. В 50% паренхиматозных проявлений ЦНС

поражается ствол головного мозга, где на МРТ обнаруживаются воспалительные очаги. Характерно поражение среднего мозга или моста [176, 198]. Клинические симптомы этих пациентов носят преимущественно системный характер, такие как лихорадка и утомляемость, за которыми следует сильная головная боль, а затем, через несколько дней, развиваются очаговые неврологические симптомы. Они часто включают офтальмопарез в сочетании с атаксией и асимметричными признаками длинных путей [14, 38, 39, 159].

Другой паттерн паренхиматозный НББ на МРТ – более диффузное распределение поражений в обоих полушариях, клинически проявляющееся прогрессирующей энцефалопатией, состоящей из головных болей, очаговых признаков, таких как дисфазия, гемипарез, потеря чувствительности и когнитивные нарушения. Редко на МРТ видны так называемые «опухолевидные поражения», в одном полушарии появляется большая масса, имитирующая глиому или лимфому. Эти поражения часто берут на себя биопсию и проходят лечение, но они часто оставляют неврологические последствия [14, 102, 159]. В спинномозговой жидкости в двух третях паренхиматозный НББ обнаруживаются повышенные белки и/или плеоцитоз, в 54% случаев с преобладанием нейтрофилов или смесь нейтрофилов и лимфоцитов, 46% являются чисто лимфоцитарными. Олигоклональные полосы встречаются в 16%. У одной трети цереброспинальная жидкость ЦСЖ может быть полностью нормальным, несмотря на типичный паренхиматозный НББ [39, 67, 100, 149]. Гистопатологический было обнаружено либо мультифокальное нейтрофильное периваскулярное воспаление, либо периваскулярные мононуклеарные клеточные инфильтраты, последние состояли из CD45RO + Т-лимфоцитов и CD68 + моноцитов с небольшим количеством CD20 + В-лимфоцитов [105, 138, 149]. В длительной ремиссии проявились глиоз и атрофия пораженных участков с некоторыми жизнеспособными нейронами. Разрозненные инфильтраты и очаги периваскулярного воспаления были обнаружены в серии случаев в Японии из 3 пациентов с НББ, которым была сделана диагностическая биопсия или гистопатология была получена после вскрытия [86, 90, 102].

Сосудистые НББ почти исключительно состоит из тромбоза вен головного мозга верхнего сагиттального или поперечного синуса и составляет до 20% всех случаев НББ [14, 59, 60, 84]. Существует связь с системными сосудистыми проявлениями ББ [84, 85, 159]. Клинические симптомы включают сильную головную боль, развивающуюся в течение нескольких недель, и при неврологическом обследовании выявляется отек диска зрительного нерва, а иногда и паралич шестого нерва. МРТ обычно показывает закупорку дурального синуса, инфаркты вен редки [14, 85].

Диагноз НББ следует ставить в соответствии с критериями рекомендаций Международного консенсуса (ICR) [151]. Их можно резюмировать как «появление неврологических признаков и симптомов у пациента, который соответствует критериям Международного консенсуса для ББ, которые не объясняются каким-либо другим известным системным или неврологическим заболеванием, или лечением, и у которого объективные отклонения, соответствующие НББ, обнаруживаются либо на неврологическое обследование, нейровизуализационные исследования, магнитно-резонансная томография (МРТ) или аномальные исследования спинномозговой жидкости». Однако пациентам, у которых НББ является первым проявлением ББ, и которые не соответствуют диагностическим или классификационным критериям ББ, диагностика является очень сложной задачей [14, 103, 151].

Поражение ЦНС наблюдается у 5-10% пациентов с ББ, и 80% из них - это поражение паренхимы, чаще всего ствола мозга, которое приводит к мозжечковым, пирамидным и сенсорным признакам и симптомам [14, 39, 92, 190]. Не паренхиматозное поражение, характеризующееся тромбами твердой мозговой оболочки, наблюдается в 20% и приводит к головным болям и отеку диска зрительного нерва. Одновременное поражение паренхимы и непаренхимы, изолированное поражение мозжечка, а также поражение черепных и периферических нервов встречаются редко [198, 218]. Спинномозговая жидкость является стерильным, но может выявить повышенное количество белка и / или клеток [102, 138].

Желудочно-кишечные проявления. Язвы слизистой оболочки, напоминающие орально-генитальные афты, можно увидеть в подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и пищеводе [23, 42, 48, 74, 136]. Обширные язвы, особенно илеоцекальные поражения, могут привести к перфорации [136, 143]. Воспалительное заболевание кишечника может проявляться сходными желудочно-кишечными особенностями в дополнение к экстрагастроинтестинальным особенностям, включая увеит, узловатую эритему, язвы во рту, воспалительный артрит и гангренозную пиодермию; и его необходимо исключить до подтверждения диагноза ББ [23, 53, 74, 92, 136].

Другие системные проявления встречаются редко. Поражению сердца, включая перикардит, миокардит, эндокардит, васкулит коронарных артерий и коронарные аневризмы, а также поражение почек включая АА-амилоидоз и гломерулонефрит нашли свое подтверждение в ряде исследований [18, 30, 46, 54, 59, 81, 197].

1.3. Диагностические алгоритмы Болезни Бехчета

Диагностика ББ является клинической и может быть затруднена из-за отсутствия каких-либо патогномических лабораторных данных [11, 27, 31, 35, 47, 65]. Лабораторные данные обычно неспецифичны, включая анемию, лейкоцитоз и повышение маркеров воспаления [3, 11, 59, 60, 72].

Патергетический тест определял реакцию гиперчувствительности после укола иглой [104], при этом положительный результат определяется как развитие эритематозной папулы или пустулы вокруг места инъекции через 24–48 часов после внутрикожной пункции кожи. На частоту положительных результатов тестов на кожные покровы влияет множество факторов, в том числе толщина используемой иглы, острота или тупой кончик иглы, количество проколов, метод применения, дезинфекция тестируемого участка антисептиком и т.д. Положительный результат теста на патологию является основным критерием в Международных критериях болезни Бехчета и Международной исследовательской группе по ББ и является важным проявлением для ранней

диагностики [65, 151]. Хотя это наблюдается у 60–70% пациентов из Турции и Японии, положительная реакция патергии очень редко наблюдается у пациентов с болезнью Бехчета из Северной Европы или США [152, 165].

Инструментальные методы исследования играют важную роль в постановке висцеральных проявлений ББ [18, 27, 57, 103]. В их перечень входят рентген и артроцентез для оценки артрита, компьютерная томография (КТ) для оценки источника кровотечения, тромбоза и ишемию, ангиография для поиска аневризм, люмбальная пункция для оценки менингита [103, 102, 198]. При первичном обращении необходимо провести тщательное офтальмологическое обследование для оценки степени поражения глаз и провести биопсию кожных поражений для подтверждения диагноза [103, 134].

Экспертами Международной группы по пересмотру международных критериев болезни Бехчета (ITR-ICBD) установлены критерии (в 2008 и 2016 гг.) [151]. Диагностические критерии выражаются в баллах (1 балл каждому афтозу полости рта, кожным проявлениям (псевдофолликулит, афтоз кожи), сосудистым заболеваниям. поражения (флебит, тромбоз крупных вен, аневризма, артериальный тромбоз), положительный тест патергии и по 2 балла за генитальный афтоз и поражения глаз. Для диагностики ББ необходимо 3 и более балла [11, 57, 60, 65, 104, 126].

Опрос пациента, которому уже был поставлен диагноз ББ, важен для характеристики активности заболевания. Совсем недавно, Международное общество по ББ предложило упрощенную модель этого протокола, индекс активности болезни Бехчета (BDAI) [11, 151]. Эта форма предназначена для оценки наличия ряда проявлений ББ в течение 4 недель до интервью, включая такие клинические проявления, как головные боли, язвы в полости рта и гениталий, узловатая эритема, пустулы, артралгия, артрит, боли /тошнота в животе/ рвота, пищеварительное кровотечение, глазные симптомы, нарушение работы центральной нервной системы и поражение крупных сосудов [5, 57, 60, 103, 126, 151].

1.4. Современная стратегия лечения болезни Бехчета

Современная стратегия лечения ББ определяется степенью поражения органов, фенотипов, тяжестью и наличием прогностических факторов [22, 43, 44, 45, 160].

Кожно-слизистые проявления ограничено влияют на функции жизненно важных органов и общее качество жизни [73]. Для лечения большинства незначительных орально-генитальных поражений можно использовать местные кортикостероиды, кремы, содержащие лидокаин, или суспензию сукральфата [45, 123]. В ряде исследований разработаны схемы лечения тяжелых или рефрактерных поражениях кожно-слизистых оболочек ББ [43, 44, 45, 52, 73, 92]. В перечень патогенетических схем включены колхицин, дапсон, талидомид, метотрексат, преднизон или интерферон-альфа [47, 51, 83, 93, 106]. В 2019 году для лечения язв в полости рта при ББ одобрен Апремиласт, пероральный ингибитор фосфодиэстеразы-4, который оказался эффективным в подавлении язв в полости рта [60, 63, 112, 193]. Многоцентровое плацебо-контролируемое 52-недельное исследование, в которое вошли 207 пациентов с ББ, у которых были активные язвы (но без поражения внутренних органов), подтвердило эффективность апремиласта в дозе 30 мг/2 раза в день [58, 63, 212]. Существенных различий между группами по серьезным побочным эффектам не наблюдалось, но диарея, тошнота и головная боль чаще встречались в группе апремиласта. Недавние серии случаев подтвердили эффективность апремиласта в реальной жизни; однако 28% (7/25) пациентов прекратили прием апремиласта из-за побочных эффектов [113, 193, 223]. Комбинация апремиласт-колхицин также показала хорошие результаты в недавнем обсервационном исследовании [112]. Обладая хорошим профилем безопасности без увеличения числа инфекций и злокачественных новообразований, апремиласт может стать препаратом второго ряда после колхицина при ББ [57, 63, 223]. Имеющиеся данные не позволяют сделать никаких выводов о том, предотвращает ли апремиласт или эффективен при поражении висцеральных проявлений ББ, и требует дальнейших исследований.

Несмотря на противоречивые результаты контролируемых исследований, колхицин сам по себе или в сочетании с краткосрочными местными глюкокортикоидами (ГК) считается средством первой линии для лечения язв в полости рта / гениталий и узловых кожных проявлений в повседневной практике из-за его безопасности и переносимости. Аналогичным образом, «Рекомендации EULAR 2018 по ведению ББ» предлагают местные ГК/колхицин в качестве первой линии лечения язв в полости рта/гениталий, папулопустулезных и акнеподобных поражений [57, 166]. Однако этот безопасный подход приводит к недостаточному подавлению кожно-слизистых симптомов и по некоторым данным до 60% обследованных пациентов имели по крайней мере одну язву в полости рта в течение месяца после терапии, что свидетельствует о «неудовлетворенной потребности» [215], и как правило, испытывают дискомфорт из-за того, что часто возникают язвы во рту при местном лечении. Хотя исследование с препаратом депо-метилпреднизолон не показало какой-либо пользы при язве полости рта/гениталий [57, 60, 95], значительную группу пациентов с язвами полости рта можно лечить с помощью пероральных низких доз преднизолона (<7,5 мг/день) с перерывами [58, 59, 95].

Среди ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α) только этанерцепт изучался в рандомизированном контролируемом 4-недельном исследовании на пациентах мужского пола ББ и значительно снизил количество язв в полости рта и узловатых эритемоподобных повреждений по сравнению с плацебо [62, 67]. Несколько обсервационных исследований и серии случаев также подтвердили благотворное влияние ингибиторов ФНО- α и адалимумаба на кожно-слизистые поражения [62, 117]. Согласно этим данным, ингибиторы ФНО- α могут рассматриваться при резистентных вариантах ББ [57, 59, 62]. Другие биологические агенты были изучены в серии случаев у пациентов с рефрактерными симптомами ББ [57, 60, 61, 62, 123]. В исследовании Grayson et al. полный (n=2) или частичный ответ (n=3) наблюдался у 5 из 6 пациентов с анакинрой 200 мг / день в течение 6 месяцев. Повышение анакинры до 300 мг/сут не привело к дальнейшему улучшению [210]. В другом исследовании с участием

36 пациентов обострения во время длительного (> 12 месяцев) лечения были частыми из-за нежелательных симптомов [205]. В двух открытых проспективных исследованиях устекинумаб, гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на ИЛ-12/ИЛ-23, оказался эффективным для лечения язв в полости рта у пациентов с ББ, устойчивыми к колхицину [160, 216]. Согласно другим сообщениям, тоцилизумаб неэффективен при язвенно-некротических проявлениях или может даже привести к парадоксальным обострениям [123, 124]. В серии ретроспективных случаев сообщалось, что секукинумаб может быть безопасным и эффективным для лечения пациентов с поражением суставов [157]. Однако, первым выбором при рефрактерных язвах полости рта по-прежнему остается азатиоприн, поскольку он также может снизить риск поражения внутренних органов с хорошим профилем безопасности. Другие симптомы, такие как генитальные язвы, фолликулярные и узловые поражения, либо чувствительны к колхицину, антибиотикам или низким дозам глюкокортикостероидов, либо не рецидивируют часто (азатиоприн требуется редко) [57, 58, 120, 125]. Лечение язв ног, связанных с тромбозом глубоких вен и хронической артериальной ишемией, следует планировать с участием опытных дерматологов и сосудистых хирургов, поскольку в настоящее время доказательства ограничены мнением экспертов. Варианты лечения включают (особенно когда язвы ног связаны с гангренозной пиодермией), антибиотики, если присутствует инфекция, хирургическая обработка раны или окклюзионные меры [13, 43, 45, 57, 58].

1.4.1. Терапия глазных проявлений

Азатиоприн или циклоспорин А являются традиционно первой линией для лечения глазных проявлений, поскольку их эффективность для сохранения остроты зрения и профилактики рецидивов увеита были подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях [45, 82, 114, 164]. Препарат необходимо сочетать с местными и / или системными кортикостероидами [22, 45, 50, 58, 82, 95]. Ряд исследований подтвердили эффективность интерферона альфа (INF α) – как широко используемая альтернатива для лечения поражения

глаз при ББ [61, 62, 107, 108]. $IFN\alpha$ оказывает иммуномодулирующее действие на ББ с подавлением клеток Th17, увеличением экспрессии ИЛ-10 и восстановлением функции Treg [107, 184]. Установлено, что $IFN\alpha$ эффективен при всех проявлениях ББ и почти все (94%) пациенты с поражением глаз достигли частичной или полной ремиссии в течение 2–4 недель лечения $IFN\alpha$. Частота полной ремиссии была выше у пациентов, получавших более высокие (> 3 млн МЕ) дозы $IFN\alpha$ [62, 83, 107, 109]. В долгосрочных исследованиях с последующим наблюдением (в среднем 8 лет), по крайней мере, половина пациентов с поражением глаз оставалась в ремиссии в течение 5 лет наблюдения после отмены $IFN\alpha$ (обычно при 2-летнем лечении) [83, 124, 158]. В проспективном непосредственном рандомизированном клиническом исследовании, в котором сравнивали $IFN\alpha$ с циклоспорином А, $IFN\alpha$ был лучше по частоте окулярной ремиссии, поддержанию остроты зрения и улучшению оценки заднего увеита [62, 189]. Недавно были опубликованы результаты сравнения IFX и $IFN\alpha$, показывающие схожую эффективность обоих препаратов при увеите [83, 109]. Есть также несколько открытых случаев, показывающих эффективность пегилированного $IFN\alpha$ при увеите ББ [62, 83]. Гриппоподобные симптомы, депрессия, лейкопения, тромбоцитопения, алоpecia и повышение уровня трансаминаз сообщаются как побочные эффекты при приеме $IFN\alpha$ [50, 61, 62, 189].

Анализ литературы показал, что ингибиторы ФНО- α показали устойчивый ответ у 89% пациентов с увеитом, получавших IFX, и у всех пациентов с адалимумаба [61, 62, 95, 129]. В двух рандомизированных клинических исследованиях сообщалось об эффективности адалимумаба у пациентов с неинфекционным увеитом [96, 111, 129]. Европейским агентством по оценке лекарственных средств и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов на основании рандомизированных клинических исследований препарат адалимумаба была одобрен для лечения неинфекционных промежуточных, задних и панувеитов [111, 129]. Есть также некоторые исследования, в которых сравниваются реакции IFX и адалимумаба

на поражение глаз при ББ [61, 96, 129]. В многоцентровом обсервационном исследовании с участием 160 пациентов IFX и адалимумаба оказались одинаково эффективными [129]. В другом исследовании 177 пациентов из Испании, пациенты, получавшие адалимумаба, имели значительно лучшее улучшение зрения, чем пациенты, получавшие IFX. Однако улучшение в отношении васкулита сетчатки было одинаковым в обеих группах [96]. Другие исследования подтвердили эффективность и безопасность IFX [125] и адалимумаба [111] для лечения поражения глаз. Также возможно прекращение приема IFX после ремиссии. В одном исследовании 32% смогли прекратить прием IFX после 20 месяцев лечения и имели лишь 12,5% рецидивов за 38 месяцев наблюдения [154]. В двух исследованиях также сообщалось, что раннее начало IFX (<18 месяцев) при увеите ББ привело к лучшим результатам вовлечения глаз при ББ (наиболее скорректированная острота зрения 100%) [118, 146]. Также есть данные, указывающие на возможную эффективность тоцилизумаба, ритуксимаба и алемтузумаб (гуманизированное моноклональное антитело против CD52) при рефрактерном поражении глаз у пациентов с ББ [58, 61, 62, 124].

Таким образом, поражение глаз вносит наибольший вклад в прогрессировании ББ. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ББ до 15% пациентов с увеитом имеют тяжелую потерю зрения [27, 50, 68, 170]. Начало болезни в молодом возрасте (<25 лет) и мужской пол являются основными факторами риска тяжести заболевания [131, 134, 141]. Поэтому тесное сотрудничество с опытным офтальмологом необходимо для ранней диагностики и начала лечения. Все пациенты с ББ должны осматриваться офтальмологом с самого начала и через регулярные промежутки времени в 1-2 года, даже без глазных симптомов, особенно в течение первых 5-10 лет после постановки диагноза [27, 40, 141, 170]. Согласно рекомендациям, EULAR 2018 по ведению ББ, «любой глазной пациент с ББ с поражением заднего сегмента должен лечиться системными ГК в сочетании с системными иммуносупрессорами, включая азатиоприн, циклоспорин А, IFN α или моноклональные ингибиторы

ФНО- α . Если у пациента начальный или рецидивирующий острый угрожающий зрению увеит, рекомендуются IFX или INF α в сочетании с высокими дозами системных глюкокортикостероидов. К системному режиму можно также добавить интравитреальную инъекцию ГК, особенно в односторонних случаях [57, 137]. У пациентов с изолированным передним увеитом местные агенты часто бывают полезными, но системные иммуносупрессоры могут потребоваться при наличии гипопиона или, когда пациенты имеют высокий риск прогрессирования глазного заболевания (молодые пациенты мужского пола с ранним началом заболевания)» [57, 58, 61, 62].

1.4.2. Терапия афтозного стоматита

Регулярная гигиена полости рта и местное лечение являются предпочтительным подходом для уменьшения дисбактериоза и стабилизации среды полости рта, для ускорения заживления язв и снижения активности заболевания. Жидкость для полоскания рта (Triorasol) положительно влияет на характер язвы в полости рта и качество жизни в течение 6 месяцев использования. Ополаскиватель для рта уменьшает боль и очищает язвы в течение 10-14 дней, и его следует продолжать в краткосрочной перспективе до тех пор, пока язвы не прекратятся. Эффективность этой жидкости для полоскания рта выше по сравнению с бетаметазоном при ББ [179, 196, 219].

Антибиотики также используются для борьбы с язвой и кожно-слизистыми поражениями, особенно при инфекционной этиологии, особенно при стрептококковых инфекциях [110]. Миноциклин оказывает умеренное влияние на активность язвы в полости рта. Кроме того, при использовании этого антибиотика уменьшаются ответы ИЛ-1 β и ИЛ-6 мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированные стрептококковым антигеном [32, 34, 173, 179]. В другом исследовании было обнаружено, что колхицин в сочетании с профилактическим бензатин-пенициллином эффективен в снижении частоты и продолжительности язв во рту по сравнению с колхицином в отдельности [173, 187].

Макролиды - еще один терапевтический вариант из-за их иммунорегуляторного и антимикробного действия. Они накапливаются внутриклеточно и переносятся нейтрофилами в область воспаления. Примером этого является азитромицин, который уменьшил время заживления [187] и количество язв в полости рта [110]. Хорошая гигиена полости рта также сократила время заживления и сократила накопление микробного налета вокруг зубов. Более того, усиление IL-10-ответов мононуклеарных клеток периферической крови после лечения выше, чем уровни в период до лечения [187]. Кроме того, внутриклеточные ответы IFN-гамма мононуклеарных клеток периферической крови на *S. sanguinis* подавляются [110]. Эти результаты обусловлены иммуномодулирующим действием азитромицина [110, 187]. Интересно, что ИЛ -10 идентифицирован как локус чувствительности к ББ в исследовании ассоциации на уровне всего генома [184], результаты которого дают ключ к разгадке поляризации противовоспалительного цитокинового ответа [200]. Апремиласт как блокатор фосфодиэстеразы-4 контролирует активность язвы в полости рта и снижает боль при язве полости рта при ББ путем модуляции воспалительных путей. Ликвидация язв в полости рта начинается в течение первой недели лечения [212, 223].

1.4.3. Особенности терапии поражение опорно-двигательного аппарата и сосудов

Артрит обычно лечится колхицином [22,93, 106]. Для облегчения симптомов можно использовать короткие курсы кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Для пациентов с длительными или часто возникающими приступами, резистентными к колхицину, можно рассмотреть возможность применения сульфасалазина, азатиоприна, антагонистов ФНО- α или интерферона альфа [50, 62, 107, 156]. При поражении артерий рекомендуется циклофосфамид вместе с кортикостероидами [50, 164]. Данные некоторых исследований не подтверждают использование антикоагулянтов, антитромбоцитов или фибринолитиков у пациентов с тромбозом [192, 211]. Согласно рекомендациям, EULAR 2018, ГК и цитостатики,

такие как азатиоприн, циклофосфамид или циклоспорин А, рекомендуются для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) при ББ [50, 51, 60]. Моноклональные ингибиторы ФНО- α могут быть рассмотрены у рефрактерных пациентов. Для лечения артериальных аневризм и/или окклюзии рекомендуются циклофосфамид и высокие дозы ГК. В качестве общего подхода в повседневной практике для лечения опасных для жизни состояний, таких как аневризмы легочной артерии и синдром Бадда-Киари, используются более агрессивные медицинские методы лечения, включая циклофосфамид и ударные дозы ГК. Антикоагулянты обычно не рекомендуются из-за риска смертельного кровотечения из-за сосуществующей аневризмы легочной артерии [5, 11, 18, 57].

1.4.4. Лечение нейро-болезнь Бехчета

Неврологические поражения: при паренхиматозных поражениях используют кортикостероиды, азатиоприн, интерферон альфа, циклофосфамид, метотрексат или инфликсимаб [50, 51, 124, 147, 207]. Следует избегать назначения циклоспорина пациентам с заболеванием ЦНС, в виду побочных действий, при условии отсутствия поражения глаз [106, 148]. У больных с ББ неврологические поражения проявляются либо в виде поражения паренхимы мозга, либо тромбозом церебрального венозного синуса. Вместе оба типа вместе редко встречаются у одного и того же пациента [85, 91]. В случае, если пациенту поставлен диагноз тромбоз церебрального венозного синуса, то его следует обследовать на предмет других сосудистых поражений, особенно на ТГВ, поскольку у этих пациентов часто присутствует экстраневрологическое поражение сосудов [84, 85, 192, 211].

Контролируемых исследований по лечению неврологических нарушений при ББ не проводилось. Согласно рекомендациям, EULAR 2018, азатиоприн и ежедневные внутривенные пульсотерапии ГК (до 7 дней) обычно назначают в качестве терапии первой линии при остром поражении паренхимы. Появляется все больше данных, указывающих на эффективность как IFX, так и ADA при рефрактерной НББ [57, 117, 147]. Ингибиторы ФНО- α следует использовать для рецидивирующих или рефрактерных пациентов и пациентов с хроническим

прогрессирующим неврологическим поражением. Для лечения НББ рекомендуются ГК в высоких дозах и короткий 6-месячный курс антикоагуляции [11, 57]. Азатиоприн должен быть препаратом первого выбора для поддерживающей терапии у этих пациентов с НББ [27, 45, 62].

Внутривенное введение (пульс-терапия) циклофосфамида в течение первого года наблюдения, которое считается вариантом первой линии при первичном васкулите ЦНС, привело к более низкой частоте неврологических рецидивов по сравнению с азатиоприном. Однако, после 10 лет наблюдения различий между циклофосфамидом в/в пульс и азатиоприном не наблюдалось [137, 164, 165]. Мета-анализ обсервационных исследований показал, что циклоспорин А увеличивает риск неврологического поражения у пациентов с увеитом. Таким образом, EULAR рекомендует избегать циклоспорина А при ББ с неврологическим поражением [165]. В небольших ретроспективных исследованиях тоцилизумаб также был описан как эффективный вариант лечения у пациентов с рефрактерным нейробехчетом [124, 207]. Есть также несколько случаев сообщения об эффективности внутривенного иммуноглобулина и ритуксимаба при нейробехчете [115, 176].

1.4.5. Медикаментозная терапия поражение желудочно-кишечного тракта

Подходы к лечению желудочно-кишечных заболеваний при ББ основаны на ретроспективных обсервационных исследованиях или экстраполяциях исследований воспалительных заболеваний кишечника, поскольку контролируемых исследований нет [84, 87, 136]. Производные 5-аминосалициловой кислоты с/без ГК предлагаются в качестве вариантов лечения первой линии при легком поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ББ [87, 89, 156]. Азатиоприн используется в качестве терапии первой линии в более умеренно-тяжелых случаях и в качестве альтернативы пациентам, резистентным к производным 5-аминосалициловой кислоты [156]. Азатиоприн также снижает риск рецидива после хирургических вмешательств [60, 87].

В открытом неконтролируемом исследовании с участием пациентов с рефрактерным поражением ЖКТ адалимумаба привела к улучшению симптомов и снижению результатов эндоскопических исследований у большинства пациентов. Полная ремиссия была достигнута у 20% пациентов после 52-недельного наблюдения [96, 111, 129]. В другом открытом исследовании IFX вызывал клиническое улучшение и приводил к снижению маркеров воспаления в течение 2 недель [148]. Многие серии случаев подтвердили, что лечение IFX или адалимумаба приводит к достижению полной ремиссии 20-64% у пациентов с рефрактерным поражением ЖКТ [161, 162, 224]. Данные об ингибировании IL-1 и IL-6 для лечения этого проявления ограничены описаниями случаев [88, 116, 205].

Из-за разнообразных проявлений ББ целесообразно межпрофессиональный подход с участием команды врачей, состоящая из офтальмолога, ревматолога, терапевта, кардиолога, невролога, дерматолога, сосудистого хирурга и гастроэнтеролога. Лечение ББ требует от врача высокого профессионализма и направлено на предотвращение поражения внутренних органов. Помимо кортикостероидов, пациентам с ББ необходимы другие противовоспалительные или иммунодепрессанты. Существует всего несколько рандомизированные клинические исследования по ББ, в основном проводимых у пациентов с поражением слизистых, кожных покровов и/или глаз.

Рандомизированные клинические исследования по сосудистым, неврологическим и желудочно-кишечным заболеваниям не проводились. Апремиласт теперь признан новым безопасным и эффективным средством лечения язв в полости рта и одобрен FDA [63, 212, 223]. Азатиоприн по-прежнему является препаратом первого ряда как при заболевании основных органов, так и при рефрактерном поражении слизистых оболочек [73]. При рефрактерных заболеваниях глаз и сосудов долгосрочные исследования также подтвердили эффективность и безопасность IFN α . Есть многообещающие результаты применения анакинры и устекинумаба для лечения рефрактерных кожно-слизистых заболеваний [83, 205, 206]. Ингибиторы ИЛ-1 и тоцилизумаб

могут быть альтернативой пациентам с рефрактерным поражением глаз [61, 116, 124, 205, 206]. Дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с биологическими агентами необходимы для оценки эффективности, безопасности и оптимальной продолжительности лечения при ББ.

1.5. Прогноз и осложнения Болезни Бехчета

Реалии сегодняшнего дня таковы, что ББ неизлечима и плохой прогноз, и более высокая смертность, связаны с мужским полом и более молодым возрастом начала заболевания [167]. Основные причины смертности включают разрыв легочных и периферических аневризм, а также неврологические и желудочно-кишечные заболевания. Поражение почек, особенно амилоидоз, также имеет неблагоприятный прогноз [5, 155, 167]. Однако более у 60% пациентов наступает ремиссия, которая связана со своевременной диагностикой и адекватной терапии [5, 11, 73, 182].

Помимо повышенной смертности, ББ связана с несколькими потенциальными пожизненными осложнениями, большинство из которых являются результатом поражения глаз или мозга. Пациенты с увеитом, связанным с гипопионом, и поражением сетчатки имеют высокий риск слепоты. Разрыв аневризмы коронарной или легочной артерии также связан с ББ, которая сопряжена с высоким риском смертности. Еще одно осложнение ББ – учащение выкидышей из-за васкулита плаценты.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Нами проведен анализ медицинской документация больных с подозрением на ББ, которые были направлены в ревматологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» за период 2014-2022 гг. Ревматологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» является единственным центром, куда направляются пациенты со всей страны с подозрением на диагноз ББ и осматриваются главными специалистами в области ревматологии. Дизайн исследование представлена в рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. - Дизайн исследования

Согласно задачам исследования, на первом этапе нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации (данные пациентов), направленных в клинику с предварительным диагнозом ББ за период 2014-2022 гг. Критериями включения были первичное направление от врачей и полные

записи о последующем наблюдении, по крайней мере, до тех пор, пока диагноз не будет подтвержден или исключен.

Всего подверглись анализу медицинская документация n=101 больных, с подозрением на ББ. Была собрана информация о специальности направляющего лечащего врача, сроки обращения к ревматологу, демографические данные, включая возраст, пол и этническую принадлежность. Был получен полный анамнез текущих симптомов, которые включали фенотип, тяжесть и продолжительность симптомов, а также семейный анамнез ББ. Общая характеристика обследуемых больных с подозрением на ББ представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Общая характеристика обследуемых пациентов с подозрением на болезнь Бехчета (n=101)

Показатель	Abs	%
Женщин	54	53,5
Мужчин	47	46,5
Средний возраст, лет (M±m)	32,4±12,8	
ИМТ, кг/м ² (M±m)	27,2±4,5	

В последствии все пациенты были обследованы группой мультидисциплинарных экспертов, включая ревматологов, дерматологов и офтальмологов. Всем пациентам был проведен тест Pathergy. Критерии ICBD использовались для диагностики / исключения ББ, при этом пациенты были разделены на две группы (с ББ и без ББ), которые впоследствии сравнивались.

Второй этап работы выполнен в дизайне простого, открытого, клинического проспективного, сравнительного исследования, в котором изучались клинические особенности проявления ББ с учётом длительности болезни, пола и возраста, результаты иммунологического анализа, а также неврологические проявления. Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст 18 лет и старше;
2. Установленный диагноз ББ, согласно критериям, рекомендованным к практическому использованию классификационным критериям

Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990 г. и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г.

Критерии исключения:

1. Случаи простого афтозного стоматита;
2. Вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция;
3. Туберкулез легких в анамнезе;
4. Беременность;
5. Вирусная или бактериальная инфекция.

Больные по необходимости (при поражении органов-мишеней) консультирована узкими специалистами - офтальмологом, дерматовенерологом, невропатологом, кардиологом и др.

Из 101 направивших больных с подозрением на ББ критериями включения соответствовали в общей сложности 62 пациентов с ББ, наблюдавшихся в условиях ревматологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» с 2014-2022 гг. и часть больных наблюдалась амбулаторно с 2017 по 2022 г., средний возраст – $31,2 \pm 10,2$ года, медиана длительности ББ – $67,2 [26,0; 164,0]$ мес (около 6 лет). Все пациенты соответствовали классификационным критериям Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990 г. и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. По индексу BDCAF (Bechet Disease Current Activity Form) – определялась степень активности. Из общего количества больных мужчины преобладали и соотношение мужчин и женщин составило 38 (61,3%) на 24 (38,7%). Средний возраст мужчины – $30,2 \pm 9,15$ против $32,7 \pm 10,2$ у женщин. Дебют заболевания у мужчины $20,2 \pm 9,25$ против $21,9 \pm 10,9$ у женщин. Медиана длительности ББ у мужчин $61,8 [26,0; 148,0]$ месяцев (около 5 лет) против $72,4 [30,0; 164,0]$ месяцев (около 6 лет) у женщин.

Иммунный ответ Th1 играет важную роль в патогенезе ББ. Сегодня не вызывает сомнения, что уровни экспрессии клеток Th1 и родственных цитокинов связаны с активностью ББ. Исследования показали, что частота Th1-клеток и их цитокинов и фактора транскрипции T-bet была значительно выше у пациентов с активным ББ, чем у пациентов с неактивным ББ. Предполагается, что

дисрегуляция адаптивной иммунной системы с увеличением провоспалительных цитокинов способствует развитию воспалительных симптомов у пациентов с ББ. Адаптивная иммунная система состоит из Т- и В-клеток. С целью изучения иммунного статуса, нами изучено состояния иммунитета и показателей цитокинов у 26 больных с ББ. В качестве группы сравнения исследованы 15 практически здоровых лиц.

На третьем этапе исследования изучены некоторые висцеральные проявления ББ. Среди 62 пациентов с ББ, осмотренные неврологом, 28 соответствовали критериям (НББ). Оставшиеся 34 пациента, на основании результатов нейровизуализации, были классифицированы как имеющие вероятный НББ. Наконец, 28 пациентов были включены в это исследование. Их возраст на начало НББ составлял $27,6 \pm 8,6$ года, а соотношение мужчин и женщин составило 1,24:1. Демографические данные и клинические особенности пациентов были зарегистрированы путем просмотра медицинских карт.

Далее мы сочли необходимым оценить вегетативную функцию сердца по variability сердечного ритма у пациентов с ББ и контрольной группы; оценить циркадные изменения ВСР; и исследовать взаимосвязь параметров вегетативной функции с оценкой активности заболевания и параметрами воспаления. В исследование включены 22 пациента с ББ и здоровые ($n=22$) и соответствовали 1:1 по полу и возрасту пациентам с ББ.

Критерии включения в контрольную группу. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы, не имевшие в анамнезе болезней сердца и других органов, нормальные результаты физикального обследования и электрокардиограммы. Ни один из здоровых добровольцев не принимал никаких лекарств.

На основе представленных собственных клинико-анамнестических и демографических данных – по этнической принадлежности, выявления провоцирующих факторов и семейной агрегации, сроков появления ранних симптомов, а также особенностей фенотипов, иммунологических параметров,

нами разработан алгоритм диагностики болезни Бехчета адаптированный в условиях РТ.

2.2. Нозологическая диагностика

В 2016 году Международная группа по пересмотру международных критериев ББ предложила новую классификацию, основанную на анализе более чем 2500 пациентов ББ. Международные критерии болезни Бехчета (ICBD) были созданы в результате сотрудничества экспертов из 27 стран для решения диагностической дилеммы с учетом недостатков предыдущих критериев. Один из выводов совместных усилий заключается в том, что, хотя критерии ББ очень чувствительны и специфичны, все же существуют различия в клинических проявлениях болезни среди этнических групп и стран. В результате ревизии выяснилось, что глазным поражениям, оральным афтам и генитальным афтам присваивается по 2 балла, тогда как поражениям кожи, поражению ЦНС и сосудистым проявлениям присваивается по 1 баллу. При использовании теста патергия присваивался 1 балл. Оценка ≥ 4 баллов соответствует ББ (таблица 2.3).

Таблица 2.2. - Международные критерии для системной оценки болезни Бехчета

Признак / Симптом	Баллы
Глазные поражения	2
Генитальный афтоз	2
Оральный афтоз	2
Поражения кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест на патергию	1

Пациенты с оценкой < 3 считались не имеющими ББ. Оценка 3 считалась вероятной ББ, а оценка ≥ 4 указывала на окончательный диагноз ББ.

Положительный диагноз ББ сохранялся только при наличии не менее трех баллов по клиническим критериям. В РТ не проводят тест на HLA-B*51, поэтому больные с вероятным диагнозом ББ мы включали в исследование и как с ББ.

Также был рассмотрен окончательный диагноз пациентов, которые не соответствовали критериям ICBD. Для пациентов с диагнозом ББ регистрировались задействованные системы органов, тяжесть заболевания и консультация специалиста, запрошенная при первом посещении.

Условия оценки: мы определили различные методы оценки: а) пациент, которого потеряли из виду, определялся периодом последующего наблюдения, обязательно более одного месяца; б) пациент потерял зрение вне пределов контроля, определялся продолжительностью последующего наблюдения, которая в обязательном порядке составляла менее одного месяца; в) улучшение или ремиссия определялось субъективным и/или объективно хорошим развитием клинических признаков с полной и/или частичной ремиссией; г) полная ремиссия определялась полным разрешением с исчезновением любых признаков заболевания при отсутствии рецидивов в течение периода наблюдения; д) частичная ремиссия определялась значительным, но неполным уменьшением признаков заболевания при сохранении риска последующего рецидива в течение периода наблюдения; е) рецидив определялся повторным появлением клинических признаков после благоприятного развития; ж) стабилизация определялась стабильностью, которая больше не прогрессировала в сторону улучшения или ухудшения с риском рецидива в течение периода наблюдения; з) обострение определялось обострением клинических проявлений поражения с появлением осложнений.

Диагноз НББ верифицировался согласно критериям, разработанным Международной группой по изучению ББ (ISGBD, 2014). Оценивались данные физикальных и общеклинических методов обследования, в том числе МРТ структур головного мозга. Каждый больной консультировался невропатологом.

2.3. Методы исследования

Индекс активности болезни Бехчета (Behcet's Disease Current Activity Form – BDCAF). При подсчете индекса учитываются симптомы, относящиеся, по мнению врача, к проявлениям ББ и присутствующие у пациента не менее 4

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

Тест патергии. Феномен патергии хорошо известен дерматологам с тех пор, как он был впервые описан в 1937 году Блобнером как состояние измененной реактивности тканей в ответ на незначительную травму. Патергический тест - это неспецифическая кожная реакция гиперчувствительности, вызванная уколом иглы, которая проводится для поиска доказательств этого явления. Патергические поражения обычно клинически проявляются эритематозным уплотнением в месте травмы кожи, которое может оставаться в виде папул или прогрессировать до стерильных пустул. На данный момент все еще не существует стандартизированного метода проведения теста на патергию. Использовались внутрикожные, подкожные и внутривенные методы. Кроме того, существует два типа тестов на патергию; тест на оральную патологию и тест на кожную патологию. Для оральной патологии процедура заключается в прокалывании слизистой оболочки нижней губы до уровня подслизистой оболочки с помощью тупой одноразовой иглы 20 калибра. Хотя сообщается, что чувствительность оральную патологию по сравнению с кожной патологией ниже, но оральную патологию, легче оценить, поскольку язва или пустула любого размера считаются положительными, и нет необходимости измерять размер поражения. Способ проведения теста на патергию: игла обычно вводится скосом вверх под углом 45 градусов на глубину от 3 до 5 мм. Фаска должна быть скрыта под эпидермисом, и некоторые врачи рекомендуют извлекать иглу вращательным движением.

У всех больных с ББ были проведены следующие лабораторные исследования: биохимический и клинический анализ крови и мочи, С-

реактивный белок (СРБ), липиды, мочевая кислота, креатинин, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ). Среди лабораторных маркеров наиболее изучены и считаются наиболее репрезентативными СОЭ и СРБ. Уровни СОЭ и СРБ хорошо коррелировали с активностью системного ББ, и было доказано, что более высокий уровень СРБ является предиктором рецидива у пациентов с ББ.

2.3.1. Иммунологические методы исследования

Комплексное обследование пациентов, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями, включало определение иммунного статуса.

Одной из ключевых иммунологических особенностей ББ является изменение уровня цитокинов в крови, и их повышение коррелирует с активностью болезни. Однако продукция цитокинов часто является временной и жестко регулируется из-за их высокой биологической активности и сети, в которой они регулируются вверх или вниз в зависимости от потребности. Повышенные уровни цитокинов в жидкостях организма отражают активацию путей, связанных с воспалением или прогрессированием заболевания при многих заболеваниях, и, как таковые, дают представление о схемах лечения и/или мониторинге прогрессирования заболевания.

Иммунофенотипирование лейкоцитов заключается в обнаружении на их поверхности маркеров дифференциации, или CD-антигенов. Лейкоциты экспрессируют ряд поверхностных и цитоплазматических антигенов, уникальных для своей субпопуляции и стадии развития. Основные субпопуляции лимфоцитов, определяемые в стандартной иммунограмме: Т-лимфоциты (CD3+CD19-); Т-хелперы/индукторы (CD3+CD4+CD45+); Т-цитотоксические лимфоциты (Т-ЦТЛ) (CD3+CD8+CD45+); истинные натуральные "киллеры" (NK-клетки) (CD3-CD56+CD45+); В-лимфоциты (CD19+CD3-)

CD клетки. CD-антигенами или, другими словами, CD-маркерами являются белки, которые служат лигандами, либо рецепторами, участвуют во взаимодействиях клеток и являются компонентами каскада установленных

сигнальных путей. Данные белки способны выполнять и другие функции (в частности, белок клеточной адгезии). Наиболее известными антигенами CD являются CD4 и CD8, которые являются маркерами Т-хелперов и Т-супрессоров соответственно. CD4⁺ Т-клетки играют важную роль в иммунной системе, регулируя работу других иммунных клеток. При активации патогеном наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в два различных функциональных подмножества, то есть хелперные Т-клетки типа 1 (Th1) и типа 2 (Th2), которые различаются по продукции цитокинов. Клетки Th1 продуцируют цитокины интерферон-гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), которые активируют макрофаги и отвечают за клеточно-опосредованный иммунитет. Напротив, клетки Th2 продуцируют цитокины, такие как интерлейкин-4 (ИЛ-4) и ИЛ-13, которые отвечают за опосредованный антителами иммунитет В-клеток. Клетки Th1 и Th2 играют важную регулируемую роль в иммунной системе, а дисбаланс Th1/Th2 может лежать в основе патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний.

ФНО- α является плеiotропным цитокином, который играет важную роль в патогенезе различных воспалительных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, таких как неинфекционный увеит. ФНО- α оказывает провоспалительное действие, активируя макрофаги, способствуя развитию CD4⁺ Т-клеток и активируя другие цитокины. Цитокины играют решающую роль в патогенезе ББ. Они опосредуют многие эффекторы и регуляторные функции иммунных и воспалительных реакций.

Интерлейкины (ИЛ) представляют собой тип цитокинов, которые сначала считались экспрессируемыми только лейкоцитами, но позже было обнаружено, что они продуцируются многими другими клетками организма. Они играют важную роль в активации и дифференцировке иммунных клеток, а также в пролиферации, созревании, миграции и адгезии. Они также обладают провоспалительными и противовоспалительными свойствами. Таким образом, основной функцией интерлейкинов является модулирование роста, дифференцировки и активации во время воспалительных и иммунных

реакций. Интерлейкины состоят из большой группы белков, которые могут вызывать множество реакций в клетках и тканях путем связывания с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток. Они выполняют как паракринную, так и аутокринную функцию. Клеточные ответы на интерлейкины включают механизмы повышающей и понижающей регуляции с индукцией и участием генов, кодирующих ингибиторы рецепторов цитокинов.

IgA. Он появляется в слизистых оболочках в виде димера (с J-цепью при секретировании) и защищает эпителиальные поверхности дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем. IgA обладает секреторным компонентом, препятствующим его ферментативному расщеплению. Он активирует альтернативный путь активации системы комплемента

IgM. В основном он образуется при первичном иммунном ответе на инфекционные агенты или антигены. Это пентамер, активирующий классический путь системы комплемента. IgM считается сильным агглютинином (например, анти-А и анти-В изоагглютинин присутствует в крови группы В и группы А соответственно), а мономер IgM используется в качестве рецептора В-клеток.

IgG является единственным иммуноглобулином, проникающим через плаценту, поскольку его часть связывается с рецепторами, присутствующими на поверхности плаценты, защищая новорожденного от инфекционных заболеваний. Таким образом, IgG является наиболее распространенным антителом, присутствующим у новорожденных.

Оценку иммунного статуса у обследованного контингента проводили в лаборатории ООО «Диамед» (сертификат RIGAS Certificate of Participation Monthly Immunoassay Programme). Для определения CD₃, CD₄, CD₈, CD₂₀, CD₇₁, IgA, IgM, IgG, а также концентрации цитокинов ИЛ-6, и ФНО-α в сыворотке крови использовался набор реагентов для иммуноферментного анализа акционерного общества «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Для проведения анализа использовали сыворотку крови, взятую в вакуумную пробирку с активатором свёртываемости. Учёт результатов проводили в микропланшетном ридере Biosan

HiPo MPP-96. Использовали программу «Quant Assay» от производителя Biosan, Латвия. Параметры функционирования цитокиновой сети у больных ББ сравнивались с показателями здоровых.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

Обзорная рентгенография легких и суставов проводилась на аппарате «АСФА» производство Бельгия (2011 г) в рентгенкабинете ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

УЗИ органов брюшной полости (для выявления органического поражения органов желудочно-кишечного тракта), выполнено в кабинете функциональной диагностики ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» (зав. Рахматуллоев Х.Ф.).

ЭКГ - для выявления электрофизиологического поражения сердца. Регистрация ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях на портативном приборе MarquetteHellige (EC-1200) в отделении функциональной диагностики ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

ЭКГ – холтер проведено для определения ВСР у больных с ББ. Холтеровские записи интерпретировались специалистом-кардиологом с помощью ELA MEDICAL SYNESCOPE. Классификация ударов проверялась вручную и при необходимости корректировалась. Анализ ВСР проводился как во временной, так и в частотной областях для всего 24-часового периода, а также для дневного (06:00–22:00) и ночного (22:00–06:00) периодов. Во временной области CORR (стандартное отклонение всех интервалов RR в миллисекундах), PNN50 (процент соседних интервалов NN, отличающихся более чем на 50 мс, в процентах) и RMSSD (среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR всего записи в миллисекундах). В частотной области НЧ (мощность НЧ, в мс²), ВЧ (мощность ВЧ, в мс²) и НЧ/ВЧ (отношение мощностей в НЧ и ВЧ диапазонах). ЭКГ-холтер выполнено на аппарате Драйдер, Германия (Рахматуллоев Х.Ф.).

ЭхоКГ (для выявления поражения клапанного и мышечного поражения сердца) проводилась трансторакальным методом на аппарате ЭхоКГ «MindryDC-

60ехр», год выпуска 2018, в отделении функциональной диагностики ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» (Хайдарова Х.).

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) для выявления язвенных и сосудистых поражений слизистой ЖКТ проводилась в эндоскопическом отделении ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» (Абдурахмонов А.И.).

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Это неинвазивная технология визуализации, позволяющая получать трехмерные подробные анатомические изображения. Он основан на сложной технологии, которая возбуждает и обнаруживает изменение направления оси вращения протонов, обнаруженных в воде, из которой состоят живые ткани.

ББ – это мультисистемное рецидивирующее воспалительное заболевание, поражающее центральную нервную систему (ЦНС). Клинические проявления, связанные с поражением ЦНС, чрезвычайно разнообразны и не всегда легко распознаются. Вовлечение головного мозга может быть вызвано либо первичными паренхиматозными поражениями, либо повреждением сосудов. МРТ-признаки болезни нейро-болезнь Бехчета (НББ) неспецифичны. На FLAIR и T2-взвешенных изображениях можно наблюдать небольшие неравномерные гиперинтенсивности. Наиболее часто поражается область мезодиэнцефального соединения, за которой следует понтобульбарная область. Гипоталамическая область, базальные ганглии, большие полушария, мозжечок и спинной мозг вовлекались редко. ББ может вызывать иммуноопосредованный васкулит, поражающий мелкие и крупные сосуды. Паренхиматозное распределение поражений, особенно в мезодиэнцефальном переходе, поддерживает васкулит мелких сосудов с вовлечением в основном венул. Периваскулярное воспаление может иметь важное значение для понимания патогенеза НББ. Прерывистое острое периваскулярное воспаление может способствовать разрушению паренхимы ЦНС, что приводит к потере функций нейронов. МРТ способные обнаруживать тонкие ультраструктурные изменения, в настоящее время используются для изображения поражения паренхимы. Результаты МРТ у пациентов с ББ с

неврологическим поражением или без него указывают на гипоперфузию в различных областях головного мозга. Результаты гипоперфузии у пациентов с НББ были гораздо более заметными. Выявление признаков гипоперфузии в различных отделах головного мозга с помощью МРТ у больных ББ подтверждает идею о развитии субклинической сосудистой и нейрональной дисфункции. МРТ-исследование головного мозга проведено в медицинском центре “Нурафзо” (директор Шаропов М.Г.) на аппарате “Nuo SOFT», Южная Корея.

2.4. Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Оценка нормальности распределения выборок проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки либо стандартного отклонения. Парные сравнения количественных независимых переменных проводились с использованием U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного значения и процентного соотношением. Парные сравнения между независимыми группами по качественным показателям проводились с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для всех этапов двусторонний $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Глава 3. Сравнительная характеристика больных с болезнью Бехчета среди васкулитов

Клинические проявления ББ характеризуется рецидивирующе-ремиттирующим течением с неоднородными клиническими проявлениями. Несмотря на обширные исследования, посвященные основным механизмам ББ, нам еще предстоит пройти долгий путь, чтобы понять сложность ББ. Хотя этиология неизвестна, наблюдается сильная корреляция с человеческими лейкоцитарными антигенами, в частности с HLA-B*51. Не существует патогномоничных лабораторных тестов для диагностики ББ, и поэтому диагноз основан на клинических критериях. Клинические проявления ББ неоднородны и могут поражать практически все системы органов.

Болезнь Бехчета представляет собой диагностическую дилемму с момента публикации первых описаний болезни. Развитие диагностических критериев за последние два десятилетия, которое стало возможным только при широком международном сотрудничестве, привело к рождению ICBD, который на сегодняшний день является наиболее чувствительным и специфическим диагностическим критерием. К основным клиническим симптомам относятся, в первую очередь, поражения слизистых оболочек, особенно оральные афты, которые описаны в 98% случаев. В полости рта язвы, как правило болезненные, единичные или множественные и расположены на языке, глотке, щечных и губных слизистых оболочках. В 60-65% случаев генитальные афты обнаруживаются в основном на мошонке, реже на половом члене или в уретре у мужчин или на вульве и влагалище у женщин. Поражение глаз представляет собой второй по частоте симптом, обычно тяжелый, часто двусторонний. К ним относятся передний увеит, катаракта, глаукома, витрит, ретинит, панувеит, отек сетчатки, кистозная дегенерация желтого пятна, венозная или артериальная окклюзия, отек диска и отслоение сетчатки. Поражение кожи поражает 38-99% пациентов с ББ, часто встречаются папуло-пустулезные и акне-подобные поражения. Частота сердечно-сосудистых заболеваний колеблется от 7% до 49%; поверхностный флебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз крупных вен,

артериальный тромбоз и аневризмы являются обычными и могут быть включены в диагностические критерии ББ. Поражение сердца включает перикардит, миокардит, эндокардит, пролапс митрального клапана, поражения клапана, внутрисердечный тромбоз, фиброз эндомиокарда, миокардиопатию и поражения коронарных артерий. Описаны желудочно-кишечные симптомы; может быть вовлечен весь ЖКТ, но обычно язвы наиболее распространены в подвздошной кишке. Основные симптомы включают боль в животе, рвоту, диарею, вздутие живота или кровотечение. Поражение почек обычно преходящее и менее частое.

3.1. Характеристика больных направленных с подозрением на болезнь Бехчета

Васкулит поражает несколько органов, включая кожу, суставы, глаза, слизистую оболочку, вены, артерии, нервную и желудочно-кишечную системы и другие. ББ обычно имеет запоздалую диагностику и как правило практикующие терапевты сталкиваются с трудностями в своевременные диагностики.

Согласно задачам исследования, на первом этапе нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации (данные пациентов), направленных в клинику с предварительным диагнозом ББ за период 2014-2022 гг. Ревматологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» является единственным центром, куда направляются пациенты со всей страны с подозрением на диагноз ББ и осматриваются главными специалистами в области ревматологии.

Критериями включения были первичное направление от врачей и полные записи о последующем наблюдении, по крайней мере, до тех пор, пока диагноз не будет подтвержден или исключен. Всего подверглись анализу медицинская документация n=101 больных, с подозрением на ББ. Была собрана информация о специальности направляющего лечащего врача, записаны демографические данные, включая возраст, пол и этническая принадлежность. Был получен полный анамнез текущих симптомов, который включал тип, тяжесть и продолжительность симптомов, а также семейный анамнез ББ и характер

терапии. В таблице 3.1. представлены данные о специальности направляющих врачей пациентов с подозрением на ББ.

Таблица 3.1. - Специальность врачей, направляющих пациентов с подозрением на болезнь Бехчета

Специальность врачей	Общее количество больных (n=101)	
	Abs	%
Терапевты	34	33,7
Стоматологи	19	18,8
Офтальмологи	17	16,8
Ревматологи	13	12,9
Гинекологи	6	5,9
Урологи	8	7,9
Дерматологи	4	3,9

Как видно из данных таблицы терапевты были наиболее распространенной специальностью лечащих врачей 34 (33,7%) направляющих пациентов с подозрением на ББ, за ней следовали стоматологи 19 (18,8%), офтальмологи 17 (16,8%) и ревматологи 13 (12,9%). Направляющие врачи чаще всего работали в амбулаториях и центрах (84,2%).

Мы сочли необходимым изучить сроки обращения больных от начала заболевания к ревматологу, будучи на учёте узких специалистов (рисунок 3.1).

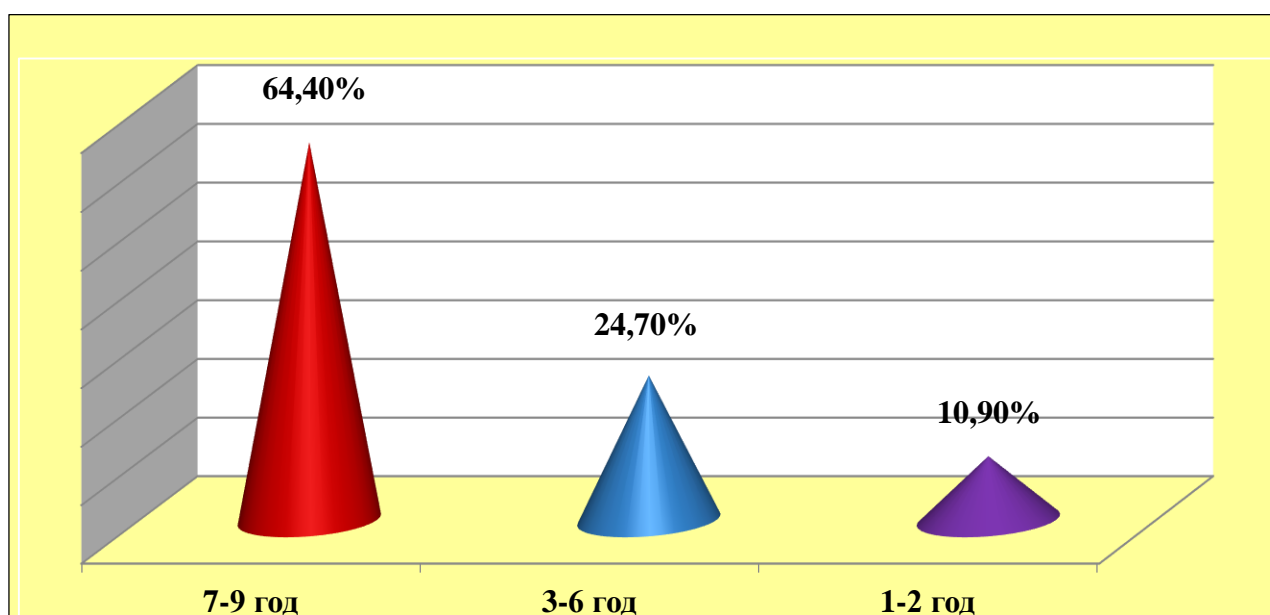


Рисунок 3.1. - Сроки обращения от начала заболевания к ревматологу, будучи на учёте узких специалистов (n=101)

Как видно из данных рисунка к ревматологам, как правило больные направляются в поздние стадии и анализ сроков первичного обращения показал, что 64,4% больных обращаются к ревматологу в диапазоне 7-9 лет.

Из общего списка направленных больных 54 (53,5%) женщины и 47 (46,5%) – мужчины. Средний возраст направленных пациентов составил 32,4 года (диапазон от 10 до 74 лет, стандартное отклонение 12,8). Возрастные особенности больных с подозрением на ББ представлены в рисунке 3.2.

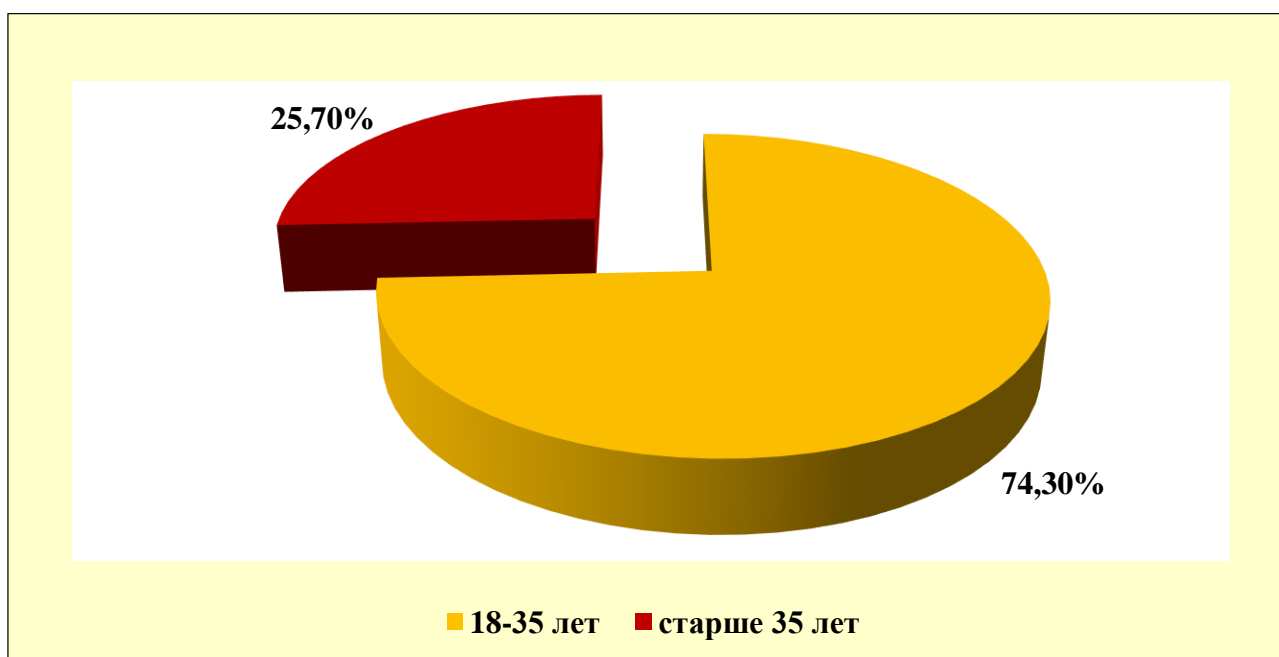


Рисунок 3.2. - Возрастные особенности больных с подозрением на болезнь Бехчета (n=101)

Как видно из данных рисунка значимое количество больных находилось в возрастной категории 18-35 лет (74,3%), при этом в возрастной категории старше 35 лет находились 25,7% больных.

Учитывая отсутствие окончательных диагностических лабораторных и гистопатологических тестов на заболевание, диагноз ставится исключительно на основании клинических данных. Различные диагностические критерии, используемые при диагностике этого заболевания, обычно включали поражения слизистых оболочек, кожные поражения и положительный результат теста на патологию. Наиболее широко используемый набор диагностических критериев был установлен Международной исследовательской группой по критериям ББ,

среди трех из пяти результатов (оральный афтоз, генитальный афтоз, кожные поражения, поражение глаз и положительный результат теста паттергию) присутствовали поражения слизистых и кожных покровов, включая оральный афтоз, генитальный афтоз и кожные поражения. Поражения кожи и слизистых оболочек были наиболее частыми симптомами в начале или на любой стадии ББ.

Соответственно, многочисленным исследованиям, наиболее частыми симптомами являются афты (92-100%), кожные поражения (38-99%), глазные (29-100%) и суставные проявления (16-84%). Однако отсутствие поражения основных органов в первые годы ББ не предполагает умеренного прогноза, особенно для молодых пациентов мужского пола. Учитывая, что в большинстве случаев поражения слизистых оболочек появляются до того, как разовьется серьезное поражение органов и в связи с чем диагностика кожно-слизистых спектров необходима для ранней диагностики и лечения, которые предотвратят большинство опасных последствий ББ.

В связи с вышеизложенным нами проведен тщательный анализ первичных симптомов направленных больных с подозрением на ББ, который представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Симптоматика направленных пациентов

Симптомы	Количество больных (n=101)	
	Abs	%
Поражения полости рта	68	67,3
Поражения глаз	32	31,7
Поражения половых органов	23	22,8
Боли в спине	11	10,9
Поражение суставов	9	8,9
Поражение ЖКТ	5	4,9
Кожные проявления	19	18,8

Пациенты имели симптомы в среднем в течение 71,6 месяца (диапазон от 10 дней до 186 месяцев, стандартное отклонение 74,2 месяца) до посещения нашего центра. Для пациентов с множественными симптомами использовалась

продолжительность их самых ранних симптомов. Наиболее частым симптомом, по поводу которого были направлены пациенты, были поражения полости рта у 68 (67,3%), за которыми следовали поражения глаз – 32 (31,7%), поражения половых органов – 23 (22,8%), кожные проявления – 19 (18,8%), боли в спине – 11 (10,9%), поражение суставов – 9 (8,9%) и поражение ЖКТ у 5 (4,9%) (рисунок 3.3).

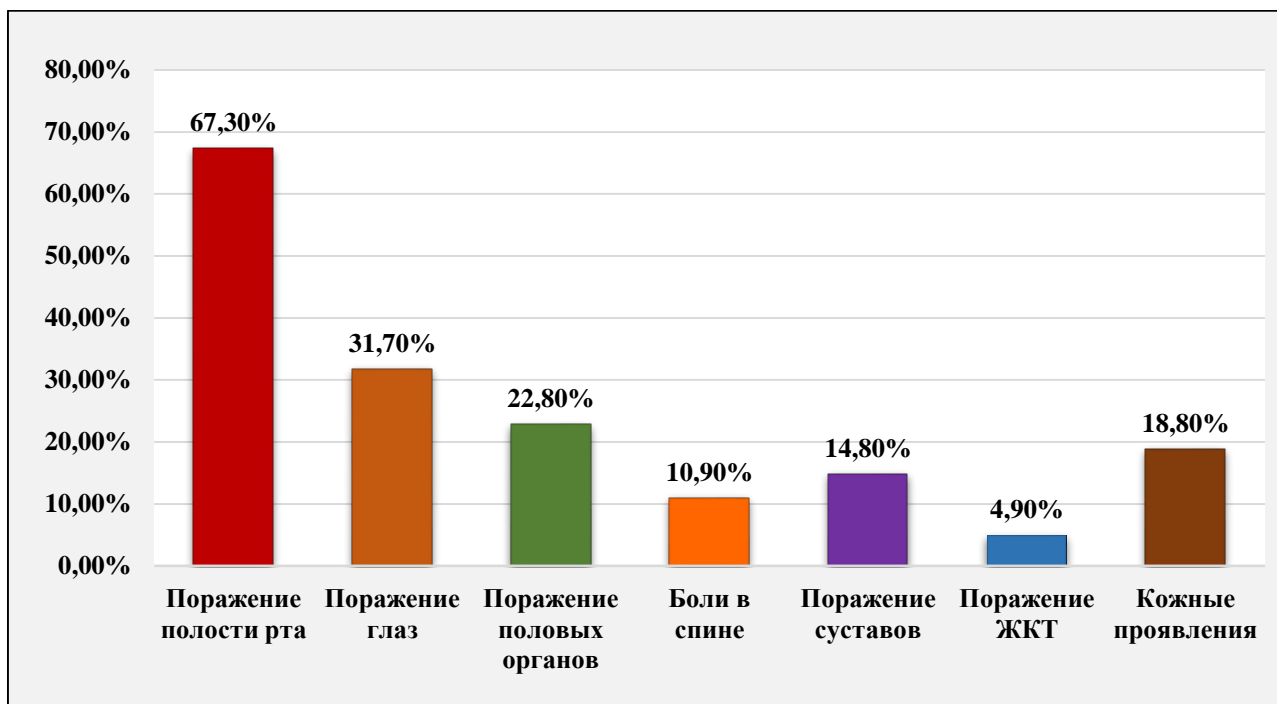


Рисунок 3.3. – Частота клинических признаков при направлении больных с подозрением на болезнь Бехчета (n=101)

В последствии все пациенты были обследованы группой мультидисциплинарных экспертов ББ, включая ревматологов, дерматологов и офтальмологов. Было проведено тщательное и систематическое обследование на предмет кожно-слизистых поражений, глазных, суставных, сердечно-сосудистых и неврологических поражений. Суставные симптомы дополнительно оценивались с помощью целенаправленного физического обследования и, при необходимости, рентгенограмм, чтобы различать этиологию. Всем пациентам был проведен тест Pathergy.

Результаты осмотра и лабораторных тестов при первичной оценке пациентов (n=101) представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Результаты медицинского осмотра и лабораторных тестов при первичной оценке (n=101)

Симптом /Лабораторный тест	Abs	%
Оральные поражения (чаще всего: ≤ 3 круглых очага губ размером 1-5 мм)	92	91,1
Глазные поражения (наиболее частой патологией был задний увеит, за ним следовал передний увеит)	52	51,5
Поражения половых органов	49	48,5
Суставное поражение (механическая боль в суставах встречается чаще, чем воспалительный артрит)	22	21,8
Желудочно-кишечный тракт (наиболее частым симптомом была диарея, за ней следовали тошнота и ректоррагия)	26	25,7
Неврологические проявления	36	35,6
Кожные проявления (узловатая эритема, псевдофолликулит)	34	33,7
Поражения сердечно-сосудистой системы	18	17,8
Положительная реакция Патергии	28	27,7

Как видно из данных таблицы в тройку наиболее частых признаков входят оральные поражения у 92 (91,1%) (чаще всего: ≤ 3 круглых очага губ размером 1-5 мм), глазные поражения у 52 (51,5%) и поражения половых органов у 49 (48,5%). Неврологические и кожные проявления наблюдались почти у каждого третьего больного у 36 (35,6%) и 34 (33,7%) соответственно. Суставные и желудочно-кишечные симптомы встречались с частотой 21,8% и 25,7% соответственно.

3.2. Верификация диагноза болезни Бехчета с использованием международных критериев и их сравнительная оценка

С целью установления окончательного диагноза, нами использованы Международные критерии ББ (ITR-ICBD, 2016 г.) (международной группы по пересмотру), основанную на анализе более чем 2500 пациентов ББ. Международные критерии болезни Бехчета (ICBD) были созданы в результате сотрудничества экспертов из 27 стран для решения диагностической дилеммы с учетом недостатков предыдущих критериев. В результате ревизии выяснилось,

что глазным поражениям, оральным афтам и генитальным афтам присваивается по 2 балла, тогда как поражениям кожи, поражению ЦНС и сосудистым проявлениям присваивается по 1 баллу. При использовании теста патергия присваивался 1 балл. Пациенты с оценкой <3 считались не имеющими ББ. Оценка 3 считалась вероятной ББ, а оценка ≥ 4 указывала на окончательный диагноз ББ. Оценка по критерии ICBD для постановки диагноза ББ у больных с подозрением на ББ представлен в таблице 3.4.

Таблица 3.4. - Оценка по критерии ICBD для постановки диагноза болезни Бехчета

Оценка ББ (баллы)	Общее количество больных (n=101)	
	Abs	%
<3 балла	39	38,6
3 балла	19	18,8
≥ 4 балла	43	42,6

Наши результаты показали, что у 43 (42,6%) был диагностирован ББ, 19 (18,8%) имели вероятный диагноз, а ББ был исключен у 39 (38,6%) пациентов.

Реалии таковы, что существуют ряд заболеваний, для которых характерно полисиндромность – поражение кожи, слизистых, глаз, внутренних органов и суставов. Окончательные диагнозы пациентов, у которых был исключен ББ, перечислены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Окончательный диагноз у пациентов, у которых был исключен диагноз болезнь Бехчета (n=39)

Диагноз	Количество больных (n=39)	
	Abs	%
Простые афтозные поражения	9	23,1
Красный плоский лишай	4	10,3
Изолированное поражение глаз	3	7,7
Пузырчатка	2	5,1
Болезнь Крона	1	2,6
Географический язык	1	2,6
Простой герпес	1	2,6
Альтернативный диагноз поставлен не был	18	46,2

Как видно из данных таблиц у пациентов которым не был поставлен диагноз ББ, наиболее часто встречались простые афтозные поражения у 9 (23,1%), за ней следовал красный плоский лишай у 4 (10,3%) и изолированное поражение глаз у 3 (7,7%). Следует отметить, что у 18 (46,2%) пациентов в группе без ББ мы не установили окончательный диагноз. Поскольку этих пациентов направили для получения второго мнения относительно ББ, за ними не наблюдали, чтобы выяснить, был ли последующий диагноз поставлен лечащим врачом.

Далее мы сочли необходимым (после применения критериев ICBD) провести сравнительную оценку пациентов с определенным диагнозом ББ 62 (61,4%), и пациенты у которых был исключен диагноз ББ 39 (38,6%), которые представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. – Сравнительная характеристика больных с и без болезни Бехчета

Показатель	с ББ (n=62)		без ББ (n=39)		P
	Abs	%	Abs	%	
Женщин	24	38,7	28	71,8	<0,01
Мужчин	38	61,3	11	28,2	<0,01
Семейный анамнез орального афтоза	22	35,4	7	17,9	>0,05
Семейный анамнез ББ	7	11,3	1	2,6	>0,05
Продолжительность симптомов, лет	5,6±3,9		6,1±3,7		>0,05*
Средний возраст, лет	31,2±10,2		33,7±10,8		>0,05*
ИМТ, кг/м ²	27,2±4,5		26,9±4,7		>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по U-критерию Манна-Уитни)

Не было значительных различий между двумя группами с точки зрения возраста и веса (все значения $p > 0,05$). При этом в группе больных с ББ преобладали мужчины (61,3% против 28,2% без ББ). Продолжительность симптомов также была одинаковой между группами ($p > 0,05^*$). Пациенты в группе ББ имели значительно более высокую распространенность семейного анамнеза ББ 11,3% по сравнению с подгруппой без ББ 2,6% ($p > 0,05$). У них также

была значительно более высокая распространенность семейного анамнеза орального афтоза 35,4% по сравнению с группой без ББ 17,9% ($p>0,05$).

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у больных с ББ и без ББ представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Сравнительная характеристика клинических показателей больных с и без болезни Бехчета

Симптом / Лабораторный тест	с ББ (n=62)		без ББ (n=39)		P
	Abs	%	Abs	%	
Оральные поражения	59	95,2	33	84,6	>0,05
Поражения половых органов	43	69,4	6	15,4	<0,01
Глазные поражения	37	59,7	8	20,5	<0,001
Кожные проявления	34	54,8	0	0	<0,001
Суставное поражение	16	25,8	6	25,6	>0,05
Желудочно-кишечный тракт	12	19,4	14	35,9	>0,05
Поражение сердечно-сосудистой системы	15	24,2	3	7,7	>0,05
Неврологическое вовлечение	28	45,2	8	20,5	<0,001
Положительная реакция Патергии	28	45,2	0	0	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Как и ожидалось, поражение ротовой полости было наиболее частой причиной направления к специалисту, а также наиболее частым проявлением у пациентов, которым в конце концов был поставлен диагноз ББ. Однако из-за высокой распространенности рецидивирующего афтозного стоматита (до 20%) в общей популяции, не являются ни специфичными, ни патогномичными для ББ. Нездоровое состояние полости рта связано с более тяжелым течением заболевания, и результаты недавних исследований микробиома полости рта показали, что микробное сообщество слюны при ББ менее разнообразно, чем у здоровых людей. Как видно из таблицы поражения полости рта не могли быть дискриминационными в случаях с высокой вероятностью, направленными пациентами с высоким подозрением на ББ специалистами-медиками. Так, Летсингер и др. сообщили о когорте из 64 пациентов со сложным афтозом, которые были направлены для оценки по поводу ББ и только 10 пациентам в этом исследовании был поставлен диагноз ББ. Наши результаты также показывают

аналогичную картину с высокой распространенностью орального афтоза у пациентов с ББ (95,2%) и без нее (84,6%). Кроме того, простой афтоз был наиболее частым окончательным диагнозом у пациентов, у которых был исключен ББ. Красный плоский лишай, изолированные поражения глаз, пузырчатка, географический язык, болезнь Крона и простой герпес были другими диагнозами в этой когорте, которые могут быть точной оценкой наиболее распространенных дифференциальных диагнозов ББ.

Напротив, поражения гениталий и глаз с высокой вероятностью были значимыми предикторами ББ у пациентов. Как генитальные, так и глазные проявления имеют неоднородную распространенность среди исследований с большими этническими и региональными различиями. Однако они более специфичны, чем поражения полости рта. Увеит - наиболее частое глазное проявление при ББ, что также имело место в нашем исследовании. Мы обнаружили, что не только глазные поражения при ББ являются высокоспецифичными у пациентов, обследованных на ББ, но и пациенты, направленные офтальмологами, имеют значительно более высокую вероятность диагностировать ББ. То же самое не относилось к другим специальностям, даже к ревматологии. Следует также отметить, что характер обращения врачей в этом исследовании не может быть обобщен на то, что практикуется во всем мире. Значительный процент выпускников наших стипендий имеют частную практику и являются основным источником направлений для нашей клиники ББ. Напротив, в других странах наиболее распространена практика, когда пациентов с ББ направляют дерматологи, практикующие в академической среде.

Положительный тест на патергию является необязательным критерием в рекомендациях ICBD по двум основным причинам: во многих странах этот тест не является частью рутинного ухода за пациентами. Кроме того, не существует стандартизированного протокола для проведения теста, что снижает его прогностическую способность. При этом положительный тест на патергию был наиболее точным диагностическим инструментом в этом исследовании. В то время, как только 28 (45,2%) пациентов с ББ имели положительный результат,

ни один из пациентов группы без ББ не показал положительной реакции. В связи с этим, мы предлагаем унифицировать протокол проведения теста патергии, который оказался очень прогностическим тестом (рисунок 3.4).

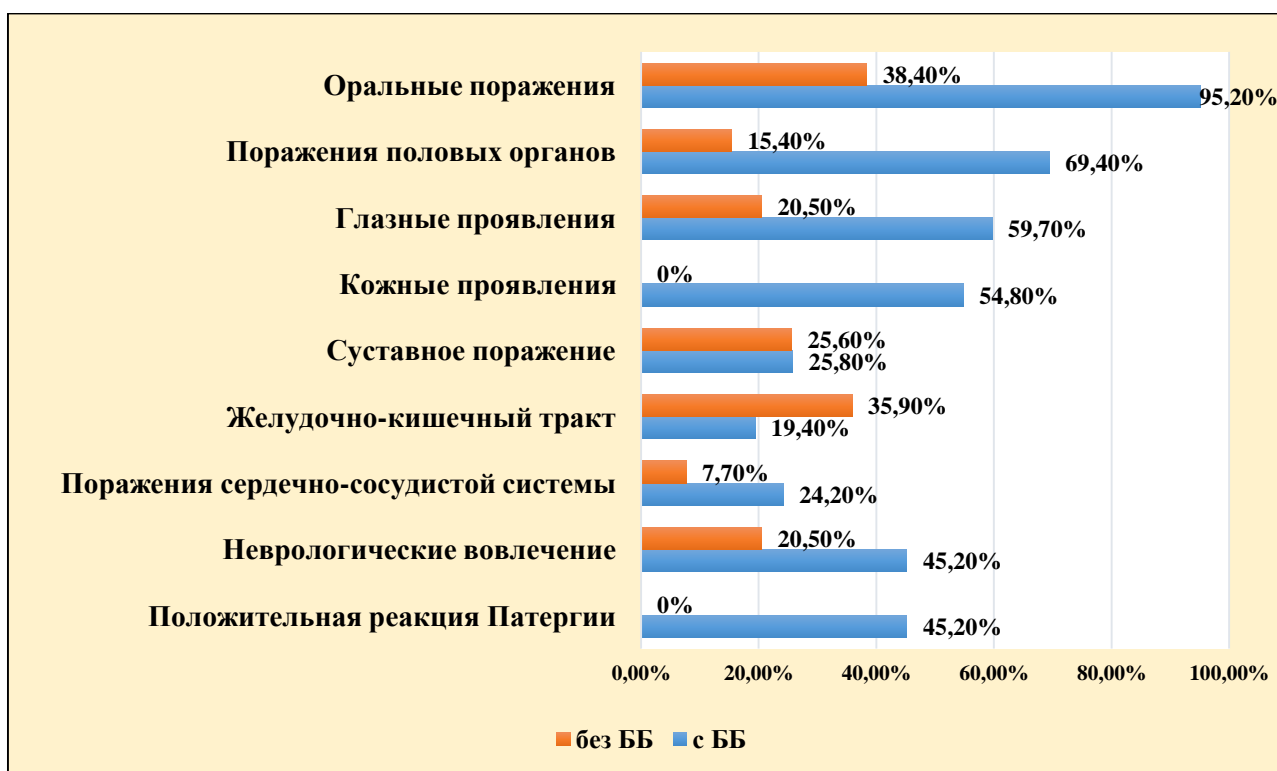


Рисунок 3.4. – Сравнительная характеристика клинических проявлений у больных с и без болезни Бехчета

В заключение, при исследовании 101 пациентов, направленных в ревматологический кабинет, у 62 (61,4%) пациентов была окончательно диагностирована ББ. В этой когорте пациентов, у которых предположительно была высокая вероятность ББ, поражения глаз и гениталий вместе с положительным тестом патергии значительно чаще встречаются у тех, у кого окончательно диагностирована ББ. Кроме того, у пациентов была значительно выше вероятность вовлечения нескольких органов (≥ 2 систем органов). Результаты этого исследования могут быть использованы в специализированных ревматологических клиниках, которые ежедневно сталкиваются с пациентами с высокой вероятностью ББ и атипичными проявлениями. Кроме того, альтернативные диагнозы, установленные в этом исследовании, могут быть

использованы в качестве списка наиболее распространенных дифференциальных диагнозов ББ.

Однако поражения ротовой полости, вовлечение суставов и желудочно-кишечные проявления были сходными между группами. Кроме того, пациенты с ББ значительно чаще имели поражение нескольких органов (≥ 2 систем органов).

Клинический случай. В ревматологическое отделение поступил 22-летний пациент, А.Р., мужчина, который, как известно, не принимает лекарства или не страдает какими-либо хроническими заболеваниями. В течение 12 дней у него наблюдалась острая боль в груди, одышка при физической нагрузке и кровохарканье, связанные с субъективной лихорадкой и потоотделением.

В анамнезе имел рецидивирующие болезненные язвы во рту (от одной до четырех небольших язв) в течение 3-5 дней в течение 4 месяцев, которые спонтанно исчезли. У пациента также наблюдались частые рецидивирующие болезненные язвы на гениталиях, в основном на мошонке. Хотя пациент не придерживался определенной диеты, он испытал значительную потерю веса почти на 8 кг (13% от общей массы тела) за 6 месяцев. Не было отмечено значительного семейного анамнеза ревматологических или аутоиммунных заболеваний, или подобных состояний.

Во время обследования пациент был полностью в сознании, не был дезориентирован и не испытывал стресса. Артериальное давление пациента составляло 126/70 мм рт.ст. Во рту пациента были обнаружены три небольшие болезненные язвы округлой формы на слизистой оболочке рта и у основания языка. На гениталиях, а именно на мошонке обнаружена одна небольшая болезненная негнойная язва.

Лабораторные данные пациента: количество лейкоцитов $13,7 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы 68%, лимфоциты 25%), уровень гемоглобина 11,8 мг / дл, количество тромбоцитов $337 \times 10^9/\text{л}$, профиль коагуляции нормальный (МНО 1,1), D-димер 0,04 мг /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 78 мм/час и С-реактивный белок (СРБ) 10,9 положительных. Функциональные тесты почек, функции печени и электролиты были в пределах нормы. Скрининговые тесты на

вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), а также вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) были отрицательными. Туберкулиновая кожная проба 8 мм. Скрининг с использованием трех образцов мокроты на кислотоустойчивые бациллы, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), туберкулеза (ТБ) и GeneXpert были отрицательными. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлена синусовая тахикардия. Рентгенография грудной клетки и ЭхоКГ не обнаружили отклонения.

При обследовании глазного дна обнаружены двусторонняя дегенерация стекловидного тела и острый задний увеит.

УЗИ брюшной полости с доплером показал однородную эхо-картину нормальной печени без расширения внутривенных желчных корешков. Пациент имел нормальный диаметр воротной вены и общего желчного протока. Селезенка имела объемную увеличенную форму с размахом около 13 см и однородным эхосигналом. Наблюдалась нормальная проходимость и цвет доплеровского сигнала портальной, верхней брыжеечной и селезеночной вен без признаков тромбоза. Васкулит был обнаружен с помощью флюоресцентной ангиографии глазного дна.

Лечение. Пациент получал внутривенную пульсовую стероидную терапию метилпреднизолоном (1 г в течение 3 дней) и подкожную дозу эноксапарина (1 мг/кг² раза в сутки). Клиническое состояние пациента начало улучшаться. Пациент был выписан с рекомендацией приема преднизолона (постепенная доза 50 мг/день), колхицина (0,5 мг два раза в день). Пациент также должен был проходить повторное обследование в отделении ревматологии, пульмонологии и офтальмологии не реже одного раза в месяц. Через 9 месяцев у пациента была полная ремиссия. СОЭ и СРБ были повторены через 3 месяца и показали нормальные значения. Спустя 9 месяцев был проведен МРТ головного мозга и ЭхоКГ. Признаков аневризм, внутрисердечного тромба или новых легочных тромбов не было. В ходе наблюдения осложнений не наблюдалось.

В этом случае молодой мужчина, у которого ранее были рецидивирующие язвы полости рта и гениталий и который не обращался за медицинской

помощью, был наконец госпитализирован в отделение неотложной помощи после выявления сосудистого осложнения ББ. Поскольку у пациента в анамнезе была лихорадка, потеря веса и кровохарканье возникло подозрение на туберкулез, и пациент был помещен в изолятор. Однако туберкулез был исключен. У него также были классические проявления ББ в виде язв в полости рта и гениталий, плюс глазные симптомы. Поскольку у пациента также наблюдалась острая боль в груди, одышка и кровохарканье, подозревалось сосудистое поражение либо аневризмы легочной артерии, либо тромбоза легочной артерии. КТ показала тромбоз легочной артерии с легочным узлом и исключение аневризмы легочной артерии. Диагноз тромбоз легочной артерии был поставлен до соответствия критериям ББ.

Глава 4. Клинико-демографическая и иммунологическая характеристика больных с болезнью Бехчета

4.1. Клинико-демографическая характеристика больных с болезнью Бехчета

В настоящее время этиология ББ остается неясной, однако многие исследователи согласны с тем, что болезнь вызывается воздействием факторов окружающей среды, таких как инфекционные агенты и другие, у людей с генетической предрасположенностью. Повышенная распространенность на «Шелковом пути» и семейная агрегация предполагают наличие генетического элемента, хотя болезнь Бехчета не включена в ранг наследственных болезней. Наиболее частая ассоциация связана с носителями HLA-B51 / B5, которые имеют высокий риск развития болезни Бехчета по сравнению с не носителями. HLA B51 - распространенный генетический фактор, распространенный среди населения Японии, Ближнего Востока и Турции. Было идентифицировано несколько других генов, включая фактор некроза опухоли (TNF), белки теплового шока и гены, связанные с цепями класса I главного комплекса гистосовместимости. Тем не менее их независимый вклад в развитие болезни Бехчета остается спорным.

Учитывая уникальность географии ББ, мы сочли необходимым представить этническую характеристику ББ в таджикской популяции.

Таджикистан – исторически сложившаяся часть древнего Великого шёлкового пути, по сути, является эндемичной в отношении ББ территорией. Известно, что сведения об истинной распространённости ББ, особенностях клинического течения можно получить только на основании специально организованных эпидемиологических исследований, в которых применяется либо поголовный осмотр, либо анкетирование репрезентативных групп с последующим обследованием выделенных контингентов населения. Однако таких многоцентровых исследований в РТ не проводилось. Представленные ниже данные основаны на оценке болезни по обращаемости, поэтому они не отражают точного состояния заболеваемости по республике, тем не менее, их

анализ демонстрирует картину, отражающую многоликость клинической симптоматики.

Таджикистан горная страна с резко континентальным климатом общей площадью 143,100 кв. км. 93% территории занимают горы, долины и равнины – лишь 7%. Население 2022 г. - >9 миллиона человек. Прирост населения за 10 лет - 23%, город - 26,5% и сельское население - 73,5%, Средний возраст населения – 22,5 лет, до 30 лет – 70%. Этнический состав республики представлен (рисунок 4.1).

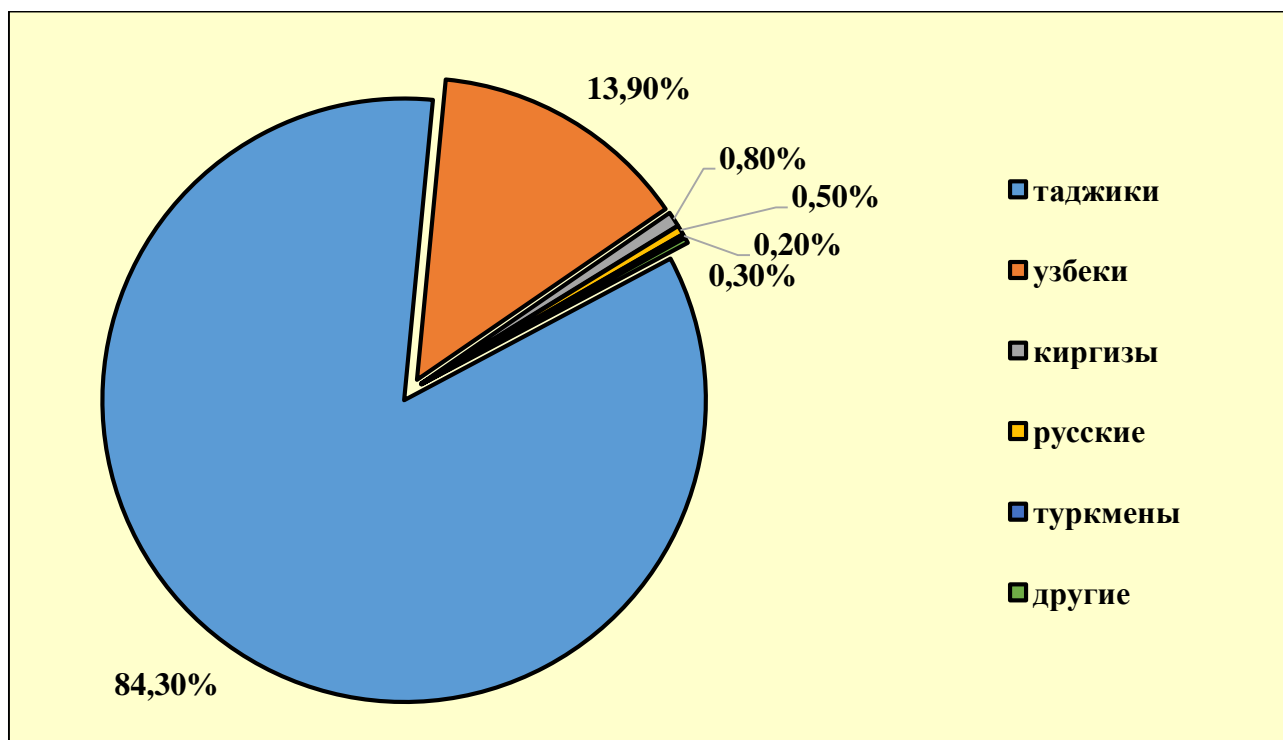


Рисунок 4.1. - Этнический состав Республики Таджикистан

Различные клинические проявления и частота ББ значительно различаются в зависимости от региона, и мы являемся свидетелями всех новых публикаций и исследований по этой проблеме. Было обнаружено, что патология имеет отчетливое географическое распространение вдоль так называемого «Шелкового пути», от Средиземноморья до Дальнего Востока, и более распространена в Турции, Ираке и Израиле, чем в других частях земного шара (Великобритания, Испания, Франция и США). Более того, даже некоторые клинические проявления демонстрируют региональные различия (например, поражения

желудочно-кишечного тракта чаще описывается на Дальнем Востоке, но реже в Турции). Также известно, что распространенность ББ снижается с юга на север.

Синдром чаще встречается в третьем десятилетии, тогда как начало редко встречается в детстве и старше 50 лет. Течение болезни более тяжелое у молодых пациентов с часто наблюдаемым полиорганным поражением.

Критериями включения соответствовали в общей сложности 62 пациентов с ББ (38 мужчин и 24 женщины), наблюдавшихся в условиях ревматологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» с 2014-2022 гг. и часть больных наблюдалась амбулаторно с 2017 по 2022 г., средний возраст – $31,2 \pm 10,2$ года, медиана длительности ББ – $67,2 [26,0; 164,0]$ мес (около 6 лет). Все пациенты соответствовали классификационным критериям Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990 г. и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. По индексу BDCAF (Bechet Disease Current Activity Form) – определялась степень активности.

Интересные данные мы получили при анализе этнической принадлежности обследуемых нами больных с ББ. Этническая принадлежность у больных с ББ (n=62) представлена в рисунке 4.2.

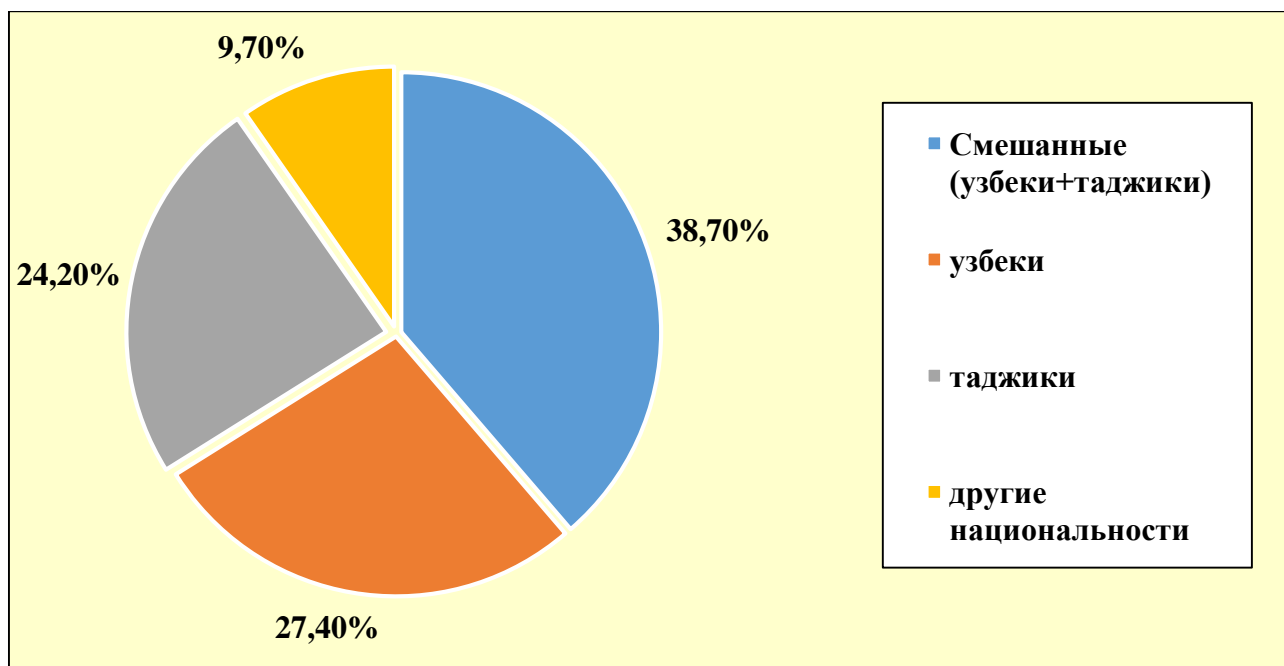


Рисунок 4.2. - Регистрация болезнь Бехчета в зависимости от этнической принадлежности (n=62)

Наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов были смешанными (узбеки+таджики) – 24 (38,7%), за ним следовали узбеки – 17 (27,4%), таджики – 15 (24,2%), другие национальности составляли 6 (9,7%).

Хотя этиология болезни остается неясной, считается, что как генетические факторы способствуют возникновению и прогрессированию ББ. Сегодня существует обновленный взгляд на генетический ландшафт и архитектуру ББ. Решительно поддерживается вклад генетических факторов в патогенез ББ. В начале 1970-х было сообщено об идентификации области человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) как первой генетической области восприимчивости к болезни Бехчета. Спустя пятьдесят лет сложная задача разгадки генетической архитектуры ББ все еще продолжается.

В связи с вышеизложенным мы сочли необходимым оценить наследственность Бехчета и других ревматических заболеваний путем сбора анамнеза пациентов. Отягощенность семейного анамнеза у больных с ББ представлен в рисунке 4.3.

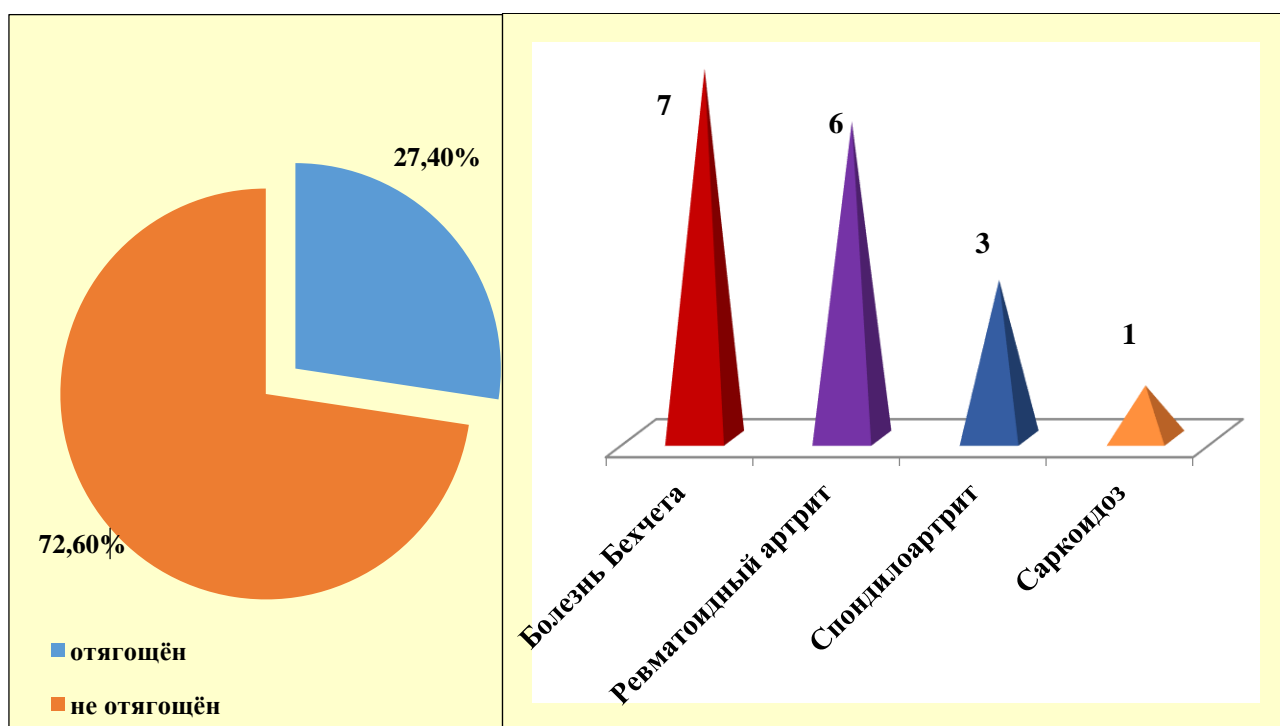


Рисунок 4.3. - Анализ семейной отягощённости пациентов с болезнью Бехчета по аутоиммунным заболеваниям

В целом у 17 (27,4%) пациентов с ББ имело место отягощенность семейного анамнеза по аутоиммунным заболеваниям. Анализ родословной выявил 7 родственников со схожими симптомами. Из них у двоих больных брат и отец имеют признаки поражения глаз (у отца слепота), у одной больной дядя страдает рецидивирующими язвами во рту, и он умер от рака носоглотки. Ревматоидный артрит и спондиллоартрит наблюдался в анамнезе у родственников у 6 и 3 пациентов соответственно, саркоидоз в анамнезе у 1.

Клинические проявления ББ неоднородны и могут поражать практически все системы органов. Впервые ББ был описан как дерматологическое заболевание, при этом кожно-слизистые поражения являются его отличительными признаками. Однако глазные, сердечно-сосудистые, суставные, неврологические и желудочно-кишечные проявления также распространены и могут присутствовать одновременно или нет, что усложняет постановку диагноза. Клинические проявления в дебюте болезни разнообразны и их фенотип, частота находятся в прямой зависимости от региона, возраста и пола. Согласно задачам исследования, мы провели анализ первых признаков в изучаемой когорте. В рисунке 4.4 представлена частота клинических проявлений болезни Бехчета в дебюте.

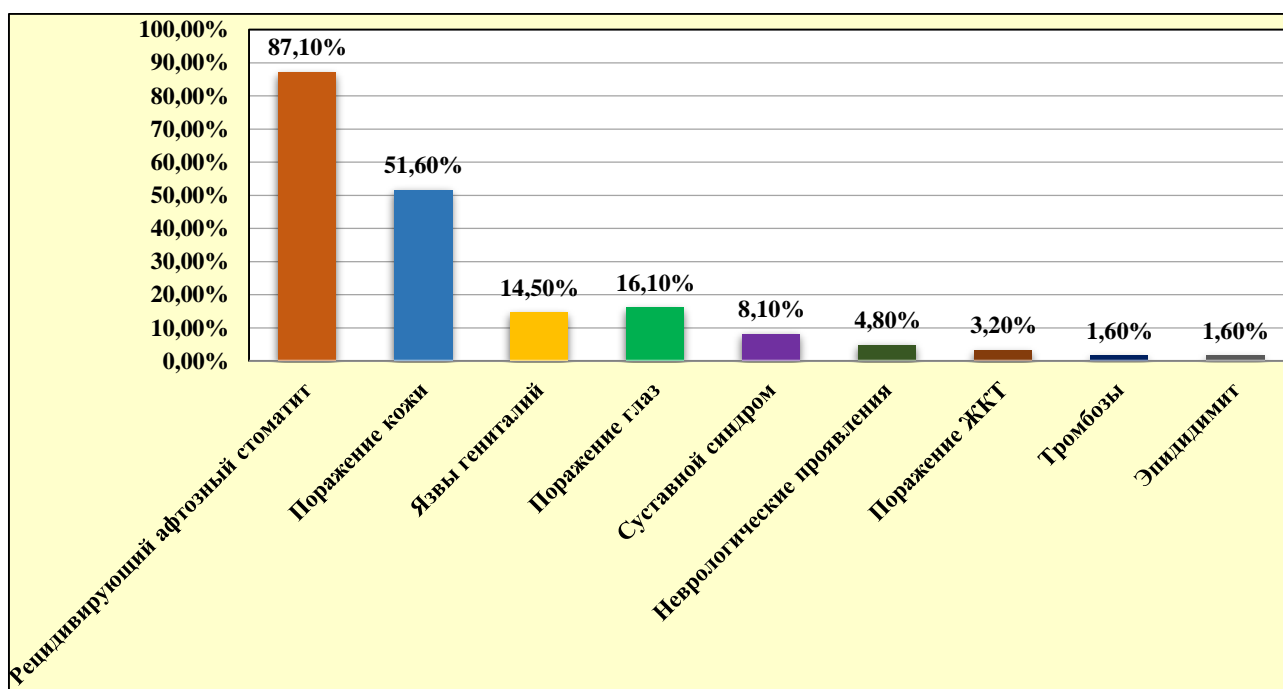


Рисунок 4.4.- Частота клинических проявлений болезни Бехчета в дебюте (n=62)

Язвы в полости рта встречаются у 97-99% пациентов с ББ и часто представляют собой начальный клинический симптом. Поражения обычно болезненны, рецидивируют, множественны и могут поражать мягкое небо, твердое небо, слизистую оболочку щек, язык, десну, губы и миндалины. Более 90% язв во рту заживают без рубцевания. В наших исследованиях афтозный стоматит в дебюте встречался с наибольшей частотой – 87,1%.

Описано несколько кожных проявлений ББ. Узловатая эритема на нижних конечностях является обычным явлением. Поражения узловатой эритемы, связанные с ББ, демонстрируют более васкулитный компонент по сравнению с узловатой эритемой, которая является идиопатической или вызванной другими причинами. Поверхностный тромбофлебит, проявляющийся в виде узловых поражений, может быть связан с тромбозом глубоких вен. Поражения акне и/или псевдофолликулита распространены, но неспецифичны и могут быть неотличимы от обычных прыщей. Другие описанные кожные проявления включают гангренозную пиодермию, пустулезные васкулиты, кожный васкулит мелких сосудов и поражения, подобные синдрому Свита. У наблюдаемых нами больных второй по частоте признаков в дебюте были кожные проявления – 51,6%.

Более 50% пациентов с ББ имеют поражение глаз, хотя гораздо чаще встречается у мужчин и молодых пациентов. Поражение глаз обычно не является ранним признаком ББ, но обычно возникает в течение первых нескольких лет после постановки диагноза и редко возникает на поздних стадиях болезни, если не проявляется раньше. Часто встречается рецидивирующий, хронический, двусторонний увеит с поражением как переднего, так и заднего увеальных трактов. Передний увеит вызывает эритему и светобоязнь, а задний увеит вызывает потерю зрения. Связанный с гипопионом увеит встречается реже, но очень серьезен, поскольку почти всегда сопровождается тяжелым заболеванием сетчатки. Поражение сетчатки при васкулите сетчатки может быть замечено и является причиной слепоты у этих пациентов. Конъюнктивит и изолированный передний увеит встречаются редко. В наших наблюдениях глазные проявления в дебюте встречались с частотой 16,1%.

Воспалительный неэрозивный недеформирующий артрит наблюдается у 50% пациентов с ББ чаще встречается у пациентов с акнеформными поражениями. Обычно это симметричный или асимметричный олигоартрит, но также могут наблюдаться полиартрит и моноартрит. Поражение суставов является периферическим, и вовлечение позвоночника или сакроилеит обычно не наблюдается, что отличает его от связанного с HLA-B27 эрозивного сакроилеита. Колени являются наиболее часто поражаемыми суставами, за ними следуют лодыжки, запястья и локти. Боли в суставах (артралгии) и миалгии в дебюте встречались 8,1%.

А такие клинические проявления как поражение ЦНС – 4,8%; ЖКТ – 3,2%; тромбозы – 1,6%; эпидидимит – 1,6% встречались реже.

Возрастная характеристика начало первого дебюта представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Возраст начало дебюта болезни Бехчета

Возраст дебюта (в годах)	Количества больных (n=62)	
	Abs	%
≤16	8	12,9
17 – 21	14	22,6
22 – 30	34	54,8
31 и <	6	9,7

В среднем ББ дебютировала в 22 года: до 16 лет у 8 (12,9%), от 17 до 21 года – 14 (22,6%), 22-30 лет – 34 (54,8%), после 30 лет – 6 (9,7%).

Для формирования развернутой картины, позволяющей с уверенностью поставить диагноз ББ, требовалось в среднем 7,3 года и только у 9 (14,5%) больных в течении 1 года развивалась полная клиническая картина.

Анализ информации об основных причинах прогрессирования ББ у 18 (29,03%) больных выявил предшествующих болезни факторов (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Анализ выявленных предшествующих болезни факторов болезни Бехчета

Предшествующий фактор	n=18	
	Abs	%
Ангины	6	33,3
Стрессовые ситуации	3	16,7
Переохлаждение	4	22,2
Стоматологическое вмешательство	3	16,7
Herpes labialis	2	11,1

Как видно из данных таблиц из 18 (29%) предшествующих болезни факторов у 6 (33,3%) выявлено в анамнезе частые ангины, у 3 (16,7%) стрессовая ситуация, у 4 (22,2%) больных переохлаждение, у 3-х (16,7%) стоматологическое вмешательство, у 2 (11,1%) herpes labialis. Другие больные не могли назвать причины, предшествовавшие ББ.

4.2. Клинические фенотипы болезни Бехчета и их гендерные различия

Синдром чаще встречаются в третьем десятилетии, тогда как начало редко встречается в детстве и старше 50 лет. Течение болезни более тяжелое у молодых пациентов с часто наблюдаемым полиорганным поражением. Мужчины и женщины почти одинаково страдают, хотя считается, что ББ страдают преимущественно молодые мужчины, между 2-ой и 4-ой декадами жизни. Из некоторых стран поступают сообщения о разном соотношении мужчин и женщин; течение заболевания, тяжесть и типы поражения органов существенно различаются у разных пациентов в зависимости от их возраста и пола; время начала ББ связано со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно у пациентов мужского пола, которые часто имеют преждевременное начало заболевания. Соотношение мужчин и женщин в разных регионах имеет различия и варьируется от 2:1 до 10:1 в странах, через которые проходил Великий шелковый путь. В странах же Западной Европы и в США половая избирательность имеет обратную картину. В ряде стран (Япония, Корея) частота ББ у женщин выше, причем с более мягким клиническим значением. Все

вышеизложенное позволяет сделать вывод, что при ББ прослеживаются гендерные различия в зависимости от разных регионов мира.

Одной из задач нашего исследования явилась оценка клинических фенотипов в зависимости от пола в таджикской популяции. Из общего количества больных мужчины преобладали и соотношение мужчин и женщин составило 38 (61,3%) на 24 (38,7%) (рисунок 4.5).

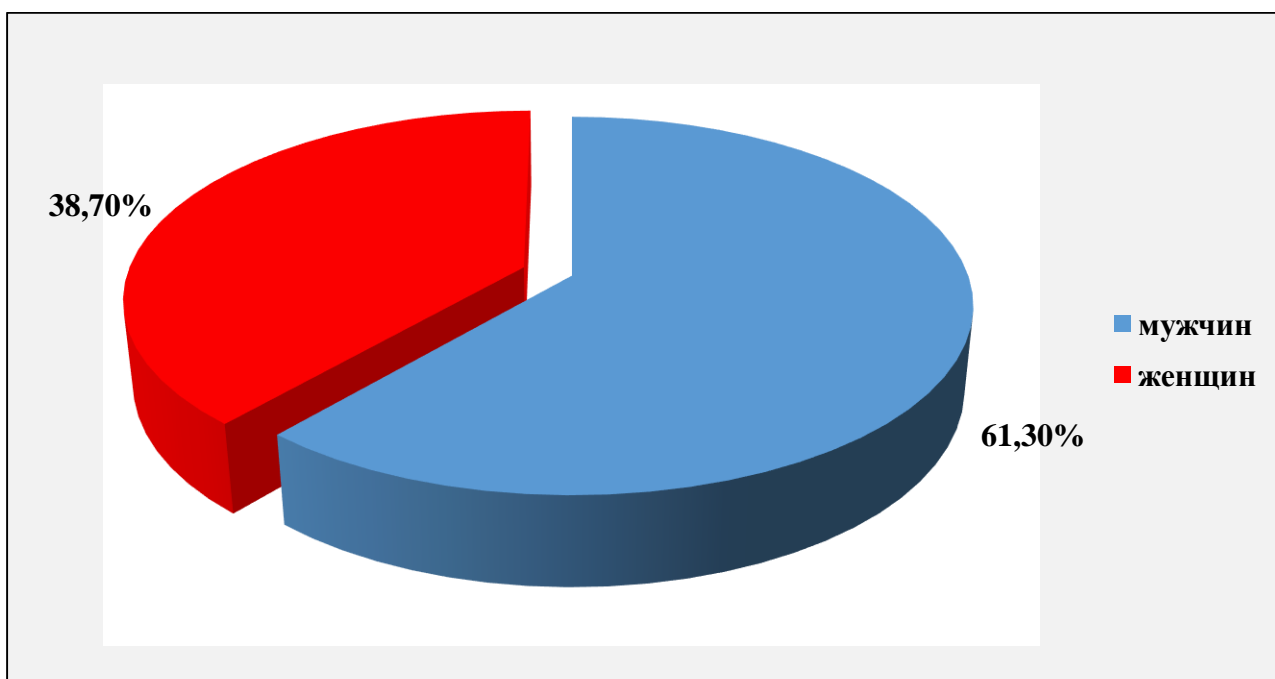


Рисунок 4.5. - Частота болезни Бехчета среди мужчин и женщин (n=62)

Больные по необходимости (при поражении органов-мишеней) консультирована узкими специалистами-офтальмологом, невропатологом, кардиологом и др.

Средний возраст мужчины – $30,2 \pm 9,15$ против $32,7 \pm 10,2$ у женщин. Дебют заболевания у мужчины $20,2 \pm 9,25$ против $21,9 \pm 10,9$ у женщин. Медиана длительности ББ у мужчин $61,8 [26,0; 148,0]$ месяцев (около 5 лет) против $72,4 [30,0; 164,0]$ месяцев (около 6 лет) у женщин. Тяжелая степень тяжести ББ у мужчин была выше 55,3%, а у женщин чаще наблюдалось низкая степень тяжести – 41,7%. Результаты анализа скринингового исследования показали, что большинство мужчин и женщин были этническими смешанными (таджики+узбеки) (таблице 4.3).

Таблица 4.3. - Клинико-демографическая характеристика (n=62)

Характеристика	Мужчин (n=38)	Женщин (n=24)	P
Средний возраст, годы (M±SD)	30,2±9,15	32,7±10,2	>0,05
Средний возраст, начало ББ, годы	20,2±9,25	21,9±10,9	>0,05
Длительность ББ, месяц, Me [25;75]	61,8 [26,0; 148,0]	72,4 [30,0; 164,0]	>0,05
Этническая принадлежность, n (%):			
- смешанные (таджики+узбеки)	15 (39,5%)	9 (37,5%)	>0,05*
- узбеки	10 (26,3%)	7 (29,2%)	>0,05*
- таджики	9 (23,7%)	6 (25,0%)	>0,05*
- другие национальности	4 (10,5%)	2 (8,3%)	>0,05*
BDCAF, M±SD	3,59±2,01	2,58±1,42	<0,05
Степень тяжести, n (%):			
- низкая	6 (15,8%)	10 (41,7%)	<0,05*
- средняя	11 (28,9%)	9 (37,5%)	<0,05*
- тяжелая	21 (55,3%)	5 (20,8%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по U-критерию Манна-Уитни, *по критерию χ^2)

У мужчин и женщин дебют ББ был приблизительно в одном возрасте. Однако клинические проявления в дебюте в зависимости от пола имели свои особенности (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Клинические проявления в дебюте болезни Бехчета в зависимости от пола

Признак	Всего ББ (n=62)		Мужчин (n=38)		Женщин (n=24)		P
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Рецидивирующий афтозный стоматит	43	69,4	24	63,2	19	79,2	>0,05
Поражение кожи	32	51,6	20	52,6	12	50,0	>0,05
Язвы гениталий	9	14,5	6	15,8	3	12,5	>0,05
Поражение глаз	10	16,1	6	15,8	4	16,7	>0,05
Суставной синдром	5	8,1	3	7,9	2	8,3	>0,05
Поражение ЦНС	3	4,8	2	5,3	1	4,2	>0,05
Поражение ЖКТ	2	3,2	1	2,6	1	4,2	>0,05
Тромбозы	1	1,6	1	2,6	0	0,0	>0,05
Эпидидимит	1	1,6	1	2,6	0	0,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

Как видно из данных таблицы у женщин в дебюте встречался чаще рецидивирующий афтозный стоматит (79,2% против 63,2%). Другие признаки наблюдались почти с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин.

В таблице 4.5. представлена характер и частота клинических проявлений ББ в ассоциации с полом.

Таблица 4.5. - Характер и частота клинических проявлений болезнь Бехчета в ассоциации с полом

Симптом	Мужчин (n=38)		Женщин (n=24)		P
	Abs	%	Abs	%	
Афтозный стоматит	36	94,7	23	95,8	>0,05
Язвы гениталий	28	73,7	15	62,5	>0,05
Кожные проявления	34	89,5	20	83,3	>0,05
Поражения глаз	26	68,4	11	45,8	>0,05
Поражение ЖКТ	8	21,1	4	16,7	>0,05
Поражение суставов	10	26,3	17	70,8	<0,001
Поражение сосудов	12	31,5	3	12,5	>0,05
Поражение ЦНС	16	42,1	12	50,0	>0,05
Тест патергии +	15	39,5	8	33,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

Наиболее распространенными симптомами являются кожно-слизистые афтозные поражения в полости рта и области половых органов и рецидивирующий увеит. Оральные афты часто являются признаком ББ. Они представляют собой круглые болезненные изъязвления диаметром 2-15 мм. Они длятся 7-10 дней и заживают без рубцов, если только они не большие. Болезненные язвы на половых органах появляются в основном на мошонке и половых губах и похожи на язвы в полости рта. Они обычно больше, глубже и с большей вероятностью заживают с образованием рубцов.

В наших исследованиях с высокой частотой наблюдались афтозные поражения полости рта, при этом у мужчин с частотой 94,7% а у женщин - 95,8% соответственно. В 60-65% случаев генитальные афты обнаруживаются в

основном на мошонке, реже на половом члене или в уретре у мужчин или на вульве и влагалище у женщин. В нашем исследовании язвы гениталий наблюдались чаще у мужчин – 73,7% и у женщин в 62,5% случаев. Почти у 40% пациентов наблюдается патергия-положительная ББ, хотя она не является патогномоничной для ББ и может отсутствовать, когда пациент уже находится на системной иммуносупрессивной терапии. В исследуемой нами группе положительный тест патергии в целом наблюдался не редко и различий в его частоте у мужчин и женщин не отмечалось: у мужчин – 39,5%, у женщин 33,3% (рисунок 4.6).

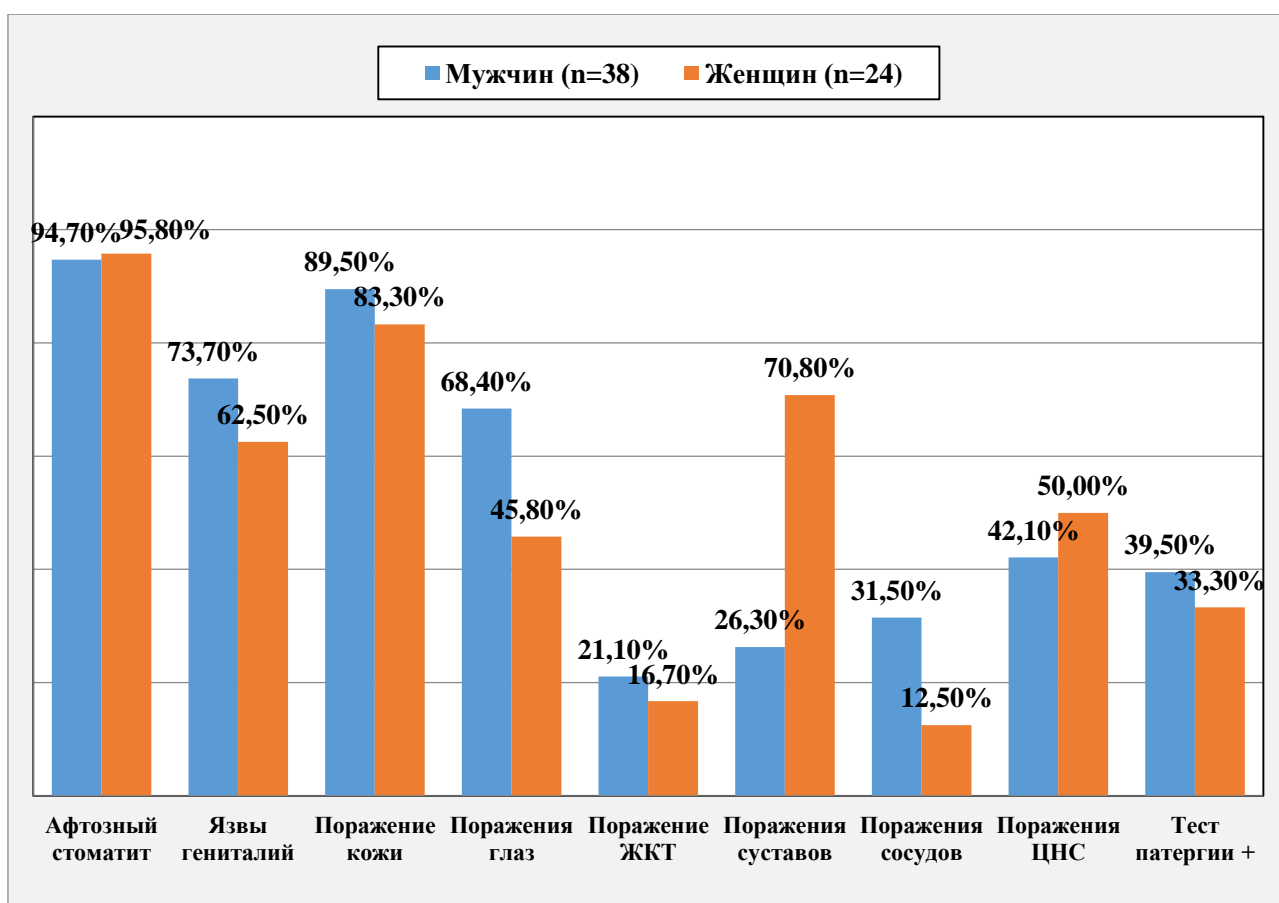


Рисунок 4.6. - Клинические проявления болезни Бехчета в зависимости от пола

Поражение кожи у наблюдаемых нами больных встречалась с частотой 89,5% у мужчин и 83,3% у женщин. В таблице 4.6 более подробно представлены варианты кожных поражений и их частота в зависимости от пола.

Таблица 4.6. - Характер и частота кожных проявлений у мужчин и женщин

Кожные проявления	Мужчин (n=38)		Женщин (n=24)		P
	Abs	%	Abs	%	
Всего, из них:	34	89,5	20	83,3	>0,05
- Фолликулитные поражения	15	44,1	6	30,0	>0,05
- Папуло-пустулезные поражения	9	26,5	2	10,0	>0,05
- Рецидивирующая узловатая эритема	8	23,5	11	55,0	<0,05
- Некротизирующий васкулит	2	5,9	1	5,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

Как видно из данных таблиц наиболее распространенными поражениями кожи являются рецидивирующая узловатая эритема (44,1% у мужчин и 30,0% у женщин), папуло-пустулезные поражения верхней части туловища и конечностей и фолликулитные поражения (рисунок 4.7).

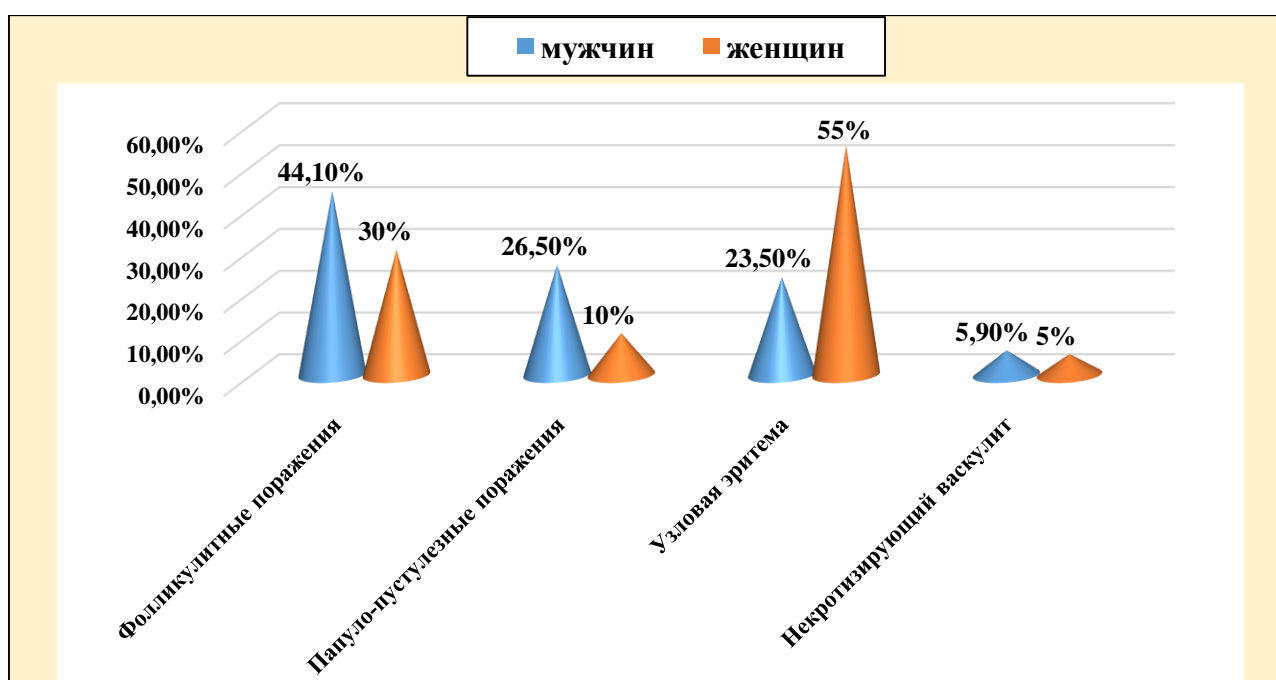


Рисунок 4.7. - Кожные проявления болезни Бехчета в ассоциации с полом

Более 50% пациентов с ББ имеют поражение глаз, хотя гораздо чаще встречается у мужчин и молодых пациентов. Поражение глаз обычно не является признаком болезни Бехчета, но обычно возникает в течение первых нескольких лет после постановки диагноза и редко возникает на поздних стадиях болезни,

если не проявляется раньше. Часто встречается рецидивирующий, хронический, двусторонний увеит с поражением как переднего, так и заднего увеальных трактов. Передний увеит вызывает эритему и светобоязнь, а задний увеит вызывает потерю зрения. Связанный с гипопионом увеит встречается реже, но очень серьезен, поскольку почти всегда сопровождается тяжелым заболеванием сетчатки. Поражение сетчатки при васкулите сетчатки может быть замечено и является причиной слепоты у этих пациентов. Конъюнктивит и изолированный передний увеит встречаются редко. Глазная патология в исследуемой нами группе в зависимости от пола представлена на таблице 4.7.

Таблица 4.7. - Патология глаз у больных с болезнью Бехчета в зависимости от пола

Поражение глаз	Мужчины (n=38)		Женщины (n=24)		P
	Abs	%	Abs	%	
Всего:	26	68,4	11	45,8	>0,05
- Одностороннее	6	23,1	2	18,2	>0,05
- Двухстороннее	20	76,9	9	81,8	>0,05
Локализация увеита					
- Передний	0	0	1	9,1	>0,05
- Задний	10	38,5	4	36,4	>0,05
- Генерализованный	16	61,5	6	54,5	>0,05
Течение увеита					
- Острое	1	3,8	1	9,1	>0,05
- Рецидивирующее	24	92,4	8	72,7	>0,05
- Хроническое	1	3,8	2	18,2	>0,05
Острота зрения					
- Слабовидящие	6	23,1	2	18,2	>0,05
- Слепые (<0,05)	3	11,5	0	0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

Данные таблицы свидетельствуют о преобладании у мужчин глазных проявлений – 68,4% против 45,8% у женщин, т.е. в 1,7 раза чаще. Анализ локализации увеита свидетельствует о диагностике заднего и генерализованного

увеита, причем и у мужчин, и у женщин встречается с одинаковой частотой. Что касается переднего увеита, то данный вариант выявлен лишь у женщин – 9,1%. Рецидивирующее течение увеита наблюдается наиболее часто у мужчин – 92,4% и 72,7% соответственно. Полная потеря зрения достоверно среди мужчин – 11,5% ($p>0,05$).

Одна треть пациентов имеет сосудистую форму ББ (сосудистый ББ), и вовлечение венозной системы встречается чаще, чем поражение артерий, в первую очередь проявляясь в виде тромбоза глубоких вен в нижних конечностях. Сосудистый ББ может поражать мелкие и крупные вены и артерии малого круга кровообращения, которые являются частыми местами развития аневризмы, а также может поражать другие легочные структуры, такие как паренхима и плевра. Распространенность легочного поражения при ББ колеблется от 1 до 8% и может клинически проявляться альвеолярным кровотечением, плевральным выпотом, эмболиями и легочной гипертензией, в то время как локальный разрыв аневризм является одной из основных причин смерти пациентов с ББ. Сосудистые проявления ББ представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8. - Характеристика сосудистых нарушений у больных с болезнью Бехчета

Признак	Мужчины (n=38)		Женщины (n=24)		P
	Abs	%	Abs	%	
Поражение венозных сосудов, в том числе:	12	31,5	3	12,5	>0,05
- тромбоз глубоких вен	7	18,4	1	4,2	>0,05
- поверхностный тромбофлебит	5	13,2	2	8,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

Данные сосудистых поражений свидетельствуют о достоверном повышении их частоты у мужчин – 31,5% против 12,5% у женщин.

Таким образом гендерное исследование больных с ББ показало, что данная патология чаще встречается у мужчин и протекает тяжелее, чем у женщин. Дебют ББ у мужчин и женщин был приблизительно в одном возрасте, однако

клинические проявления в дебюте в зависимости от пола имели свои особенности. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин. Язвы гениталий, поражение глаз и сосудов наиболее часто встречалась у мужчин. Из кожных проявлений фолликулитные, папуло-пустулезные поражения наблюдались чаще у мужчин, а рецидивирующая узловатая эритема у женщин.

4.3. Характеристика иммунного и цитокинового статуса при болезни Бехчета

Патогенез ББ не совсем ясен, но сообщалось, что иммунологические аномалии, генетическая предрасположенность, триггерные факторы и играют решающую роль в развитии ББ. Недавно патогенез ББ был классифицирован как пересечение аутоиммунного и аутовоспалительного синдромов. С одной стороны, наблюдения показывают, что ББ может обладать воспалительными свойствами, а с другой позиции присоединение каскада нарушений выработки аутоантител. Определения аутовоспалительных заболеваний описывают многочисленные, казалось бы, неспровоцированные повторяющиеся воспалительные эпизоды, вызванные нарушением сети цитокинов. Ремиссия и обострение рецидивов наблюдаются не только при ББ, но и при других аутовоспалительных заболеваниях

Иммунный ответ Th1 играет важную роль в патогенезе ББ. Сегодня не вызывает сомнения, что уровни экспрессии клеток Th1 и родственных цитокинов связаны с активностью ББ. Исследования показали, что частота Th1-клеток и их цитокинов и фактора транскрипции T-bet была значительно выше у пациентов с активным ББ, чем у пациентов с неактивным ББ. Предполагается, что дисрегуляция адаптивной иммунной системы с увеличением провоспалительных цитокинов способствует развитию воспалительных симптомов у пациентов с ББ. Адаптивная иммунная система состоит из Т- и В-клеток. При ББ существенные данные указывают на нарушение баланса между иммунным ответом, обусловленным Th1 и Th2. При изъязвлениях полости рта у пациентов с ББ сообщалось о профиле цитокинов Th1 с повышенной экспрессией IFN- γ ,

TNF- α и IL-12, но также наблюдалась активация Th2-ассоциированного цитокина IL-4. Профиль цитокинов Th1 также был подтвержден при поражениях желудочно-кишечного тракта у пациентов с ББ. Аутоиммунитет как объяснение проявлений заболевания при ББ также проявляется в присутствии аутоантигенов, таких как ретинальный S-антиген при увеите ББ. Также при неврологических заболеваниях, например энцефалите, в спинномозговой жидкости описаны иммунные комплексы и повышенный уровень IgM, IgG и IgA. Таким образом, в дополнение к аутовоспалительному ответу имеются данные о нарушении регуляции адаптивной иммунной системы в патогенезе ББ. Нарушенный баланс Th1/Th2, экспансия Th17-клеток и возможное снижение регуляторных T-клеток могут объяснить избыток провоспалительных цитокинов и положительный эффект цитокин-ингибирующей терапии у пациентов с активным ББ.

Согласно задачам исследования, нами изучено состояние иммунитета и показателей цитокинов у 26 больных с ББ. В качестве группы сравнения исследованы 15 практически здоровых лиц (таблица 4.9).

Таблица 4.9. - Показатели иммунного статуса у больных с болезнью Бехчета (M \pm m)

Показатель	ББ (n=26)	Контрольная группа (n=15)	P
CD3, %	49,74 \pm 0,65	59,03 \pm 0,92	<0,01
CD8, %	26,11 \pm 0,89	17,21 \pm 0,44	>0,05
CD20, %	23,11 \pm 0,89	19,21 \pm 0,44	<0,01
CD4, %	30,67 \pm 0,62	37,21 \pm 0,40	<0,01
CD71, %	20,77 \pm 0,37	18,19 \pm 0,45	<0,05
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)	1,47 \pm 0,04	2,09 \pm 0,06	<0,01
Ig A, г/л	2,68 \pm 0,05	2,32 \pm 0,05	<0,05
Ig M, г/л	1,74 \pm 0,02	1,39 \pm 0,07	<0,05
Ig G, г/л	20,33 \pm 0,55	12,11 \pm 0,37	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты анализа данных свидетельствуют что у больных с болезнью Бехчета отмечается статистически достоверное снижение относительного

количества CD3-клеток ($p < 0,01$) и CD4-клеток ($p < 0,01$). Содержание другой популяции Т-лимфоцитов – CD8-клеток напротив было склонно к повышению ($p > 0,05$). В подгруппе больных с ББ отмечается достоверное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) ($p < 0,01$).

Имеются некоторые доказательства того, что В-клетки играют роль в патогенезе ББ. Например, у пациентов с ББ наблюдается нарушенный ответ на стимуляцию антигеном. Кроме того, у пациентов могут быть повышены уровни волчаночных антикоагулянтов и антифосфолипидов, а также повышенное количество активированных В-клеток и В-клеток памяти. В последнее время в периферической крови больных ББ отмечается снижение активности заболевания CD27+IgA+ В -клеток, которые восстанавливаются после успешного лечения анти-ФНО- α . Из-за увеличения количества В-клеток в воспаленной ткани у пациентов с ББ в качестве объяснения выдвигается перекос в сторону очага воспаления.

Результаты нашего исследования состояния гуморального звена иммунной системы выявил, что у больных с ББ отмечалось статистически достоверное увеличение уровня трех классов иммуноглобулинов IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,05$) и IgG ($p < 0,01$).

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение состояние показателей цитокинов (ИЛ и ФНО- α) в сыворотке крови (таблица 4.10).

Таблица 4.10. - Показатели цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α)

Цитокин	ББ (n=35)	Контрольная группа (n=15)	P
ИЛ-6, нг/мл	2,39±0,09	3,07±0,18	<0,01
ФНО- α , пг/мл	22,4±0,47	14,21±0,87	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Полученные данные свидетельствуют, что у больных в общей группе с болезнью Бехчета в сыворотке крови наблюдается нарушение цитокинового статуса, выражающееся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-6.

Завершая раздел, хотелось отметить, что понимание патогенеза ББ - важный шаг в разработке новых и эффективных методов лечения. Генетическая предрасположенность (HLA и не-HLA-зависимая) с аномальным врожденным гиперовоспалительным ответом и гиперактивностью нейтрофилов являются хорошо известными признаками заболевания. На этом уязвимом фоне факторы экологического и микробного риска могут вызвать воспаление врожденного происхождения, которое впоследствии может поддерживаться адаптивными иммунными ответами.

Тем временем растет интерес к внедрению новых подтвержденных биомаркеров для диагностики заболеваний. В этом контексте, в отсутствие подтвержденных лабораторных параметров для диагностики ББ, возрастающая роль приписывается общим воспалительным биомаркерам для мониторинга активности заболевания и могут представлять собой значительный шаг вперед в клиническом подходе, а также в изучении патогенеза ББ. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, чтобы понять роль этих процессов и лучше прояснить этиопатогенез ББ. На сегодняшний день в Таджикистане налажены ряд иммунологических тестов, позволяющих определить характер системных васкулитов. При этом есть ограничения в изучении антигена гистиосовместисости - HLA B51, позволяющие в определенной мере раскрыть генетический генез ББ. Этому существует ряд аргументов и на наш взгляд малая информированность врачей о ББ и отсутствии потребности в этом генетическом исследовании, откладывает налаживание этого не дешевого теста. Надеемся, что результаты проведенного исследования получат широкое практическое применение и важность внедрения вышеназванного иммуногенетического маркера.

Глава 5. Висцеральные проявления Болезни Бехчета

5.1. Неврологические проявления Болезни Бехчета

Клиническое течение ББ протекает ремиттирующе с разнообразными клиническими проявлениями. Одним из прогностически неблагоприятных висцеральных проявлений ББ является неврологическое поражение, которое обычно обозначается как нейро-болезнь Бехчета (НББ). НББ является одной из основных причин долгосрочной заболеваемости и смертности при синдроме Бехчета и несмотря на редкость, кажется важным распознавать и учитывать его при дифференциальной диагностике воспалительных, инфекционных и демиелинизирующих заболеваний ЦНС. НББ встречается у 5-10% пациентов и обычно появляется в течение 5 лет после начала заболевания.

Для практикующего врача одна из самых интригующих частей диагностики НББ основана на строгой дифференциации вторичного неврологического поражения, вызванного ББ (так как инсульт, цефалгия, черепная боль или полинейропатия могут быть вторичными по отношению к инфекциям или злокачественным новообразованиям). Существует два основных фенотипа НББ: паренхиматозный и непаренхиматозный.

Поражение паренхимы встречается чаще (около 80% случаев) и в основном поражает ствол мозга и базальные ганглии, но также описаны поражения спинного мозга и полушарий. Паренхиматозные формы НББ неоднородны и клинически проявляются множеством симптомов и признаков, которые отражают очаговое или мультифокальное поражение болезни. Головные боли, множественное поражение черепных нервов, дисфункция мозжечка, опухолевидные поражения, заболевание белого вещества, энцефалопатии и миелопатии являются частыми клиническими проявлениями этой формы заболевания. Обычно паренхиматозный синдром включает четыре наиболее пораженных участка повреждения: ствол мозга, чаще всего, с признаками неврологического поражения ствола мозга, такими как офтальмопарез, дисфагия, мозжечок и пирамидное поражение; диффузное или

мультифокальное проявление с худшим прогнозом, с различным сочетанием признаков и симптомов, определяемых территориальным поражением (пирамидные, мозжечковые, стволовые или спинномозговые признаки могут сосуществовать у одного пациента); миелопатические особенности, обусловленные острым миелитом; церебральная форма, которая включает обширную часть областей полушария, с соответствующими неврологическими признаками (например, гемипарез, афазия, корковая потеря зрения, или агнозия); психиатрические симптомы, включая изменения личности и, наконец, возможная оптическая нейропатия (таким образом, это заболевание необходимо дифференцировать от рассеянного склероза и других воспалительных заболеваний центральной нервной системы).

Непаренхиматозный НББ возникает как вторичное проявление сосудистых поражений. Следует подчеркнуть, что непаренхиматозный НББ в основном связан с наличием тромбоза дурального синуса, образования внутричерепной и экстракраниальной аневризмы и артериального васкулита. Обычно вены поражаются чаще, чем артерии. При непаренхиматозном НББ наиболее частыми симптомами являются головная боль и двустороннее нарушение зрения из-за внутричерепной гипертензии. Также могут возникнуть спутанность сознания, слабость, головокружение и эпилептические припадки. Были описаны расслоение позвоночной артерии и окклюзия средней мозговой артерии. Преобладают случаи заболевания у мужчин с пиком неврологических проявлений в период полового созревания.

Диагностика нейро-Бехчета, как и ББ в целом, в дебюте крайне сложна как во всем мире, так и, по предварительным данным, в РФ, что требует глубоких знаний клинической симптоматики и патоморфологии болезни. Это, в свою очередь, способствует своевременному выявлению ББ, выбору адекватной тактики лечения, предупреждению рецидивов и осложнений.

Согласно задачам, нами представлена клиничко-инструментальная характеристика мозговых проявлений у больных ББ в популяции РФ.

Демографические данные и клинические особенности пациентов были зарегистрированы путем просмотра медицинских карт. Общая характеристика больных с НББ представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1. - Общая характеристика больных с нейро-болезнь Бехчета (n=28)

Показатель	Abs	%
Пол:		
– мужчин	16	57,1
– женщин	12	42,9
Средний возраст, лет (M±m)	27,6±8,6	
Причины обращения:		
– головная боль	19	67,9
– головокружение	5	17,9
– цереброваскулярные заболевания	3	10,7
– периферическая невропатия	2	7,1
– двигательные расстройства	1	3,6

Среди 62 пациентов с ББ, осмотренные неврологом, 28 соответствовали критериям нейробехчета (НББ), которые были включены в это исследование. Их возраст на начало НББ составлял 27,6±8,6 года, а соотношение мужчин и женщин составляло 1,24:1. При анализе медицинской документации выяснилось, что наиболее частые причины обращения в неврологическое отделение включали оценку и купирование головной боли 19 (67,9%), головокружения 5 (17,9%), либо лечение ранее диагностированного цереброваскулярного заболевания 3 (10,7%), периферической невропатии 2 (7,1%) или двигательные расстройства 1 (3,6%).

Определенных диагностических критериев НББ на сегодняшний день окончательно не разработаны. Только критерии Международного консенсуса (ICR) разработаны для установления диагноза НББ. ICR предложил две формы клинической НББ: определенную и вероятную. Для диагностики определенного НББ пациент должен соответствовать трем критериям Международной исследовательской группы (ISG): у него должны быть неврологические признаки

и симптомы (паренхиматозные и непаренхиматозные), вызванные ББ; эти проявления не следует лучше объяснять каким-либо другим состоянием; и клиническая картина должна быть подтверждена нейровизуализацией и лабораторными исследованиями. ББ может иметь несколько неврологических проявлений. Однако, головные боли, двигательные симптомы, псевдобульбарная речь и когнитивно-поведенческие изменения более распространены при НББ, чем сенсорная картина, неврит зрительного нерва, межъядерная офтальмоплегия, атаксия конечностей и дизартрия мозжечка, которые следует учитывать при цереброваскулярных заболеваниях, опухолях головного мозга и миелопатиях.

Диагноз исследуемой нами группы верифицировался согласно критериям, разработанным Международной группой по изучению ББ (ISGBD, 2014). Оценивались данные физикальных и общеклинических методов обследования, в том числе МРТ структур головного мозга. Каждый больной консультировался невропатологом. Клинические проявления мозговых поражений у больных с НББ представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2. - Клинические проявления мозговых поражений у больных с болезнью Бехчета(n=28)

Признак / симптом	Abs	%
Головные боли	23	82,1
Тошнота и рвота	12	42,7
Головокружение	19	67,9
Психоэмоциональные расстройства	19	67,9
Двигательные нарушения	8	28,6
Когнитивные нарушения	7	25,0

Результаты анализа жалоб исследуемой нами группы выявил, что лидирующие позиции занимают головные боли – у 23 (82,1%) больных, тошнота и рвота у 12 (42,7%). С одинаковой частотой наблюдались головокружение и психоэмоциональные расстройства – 67,9%. В меньшей степени были отмечены

двигательные и когнитивные нарушения, у 8 (28,6%) и 7 (25,0%) соответственно (рисунок 5.1).

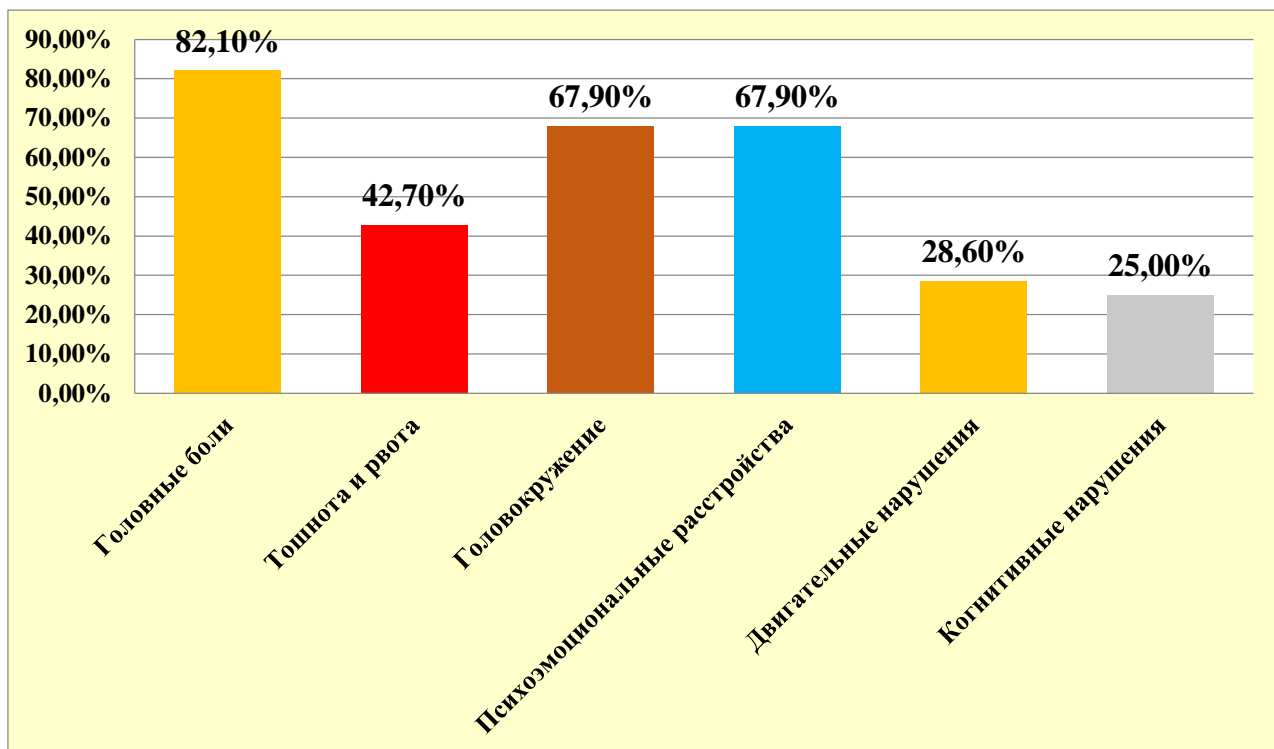


Рисунок 5.1. – Клинические проявления нейро-болезнь Бехчета

Анализ литературы свидетельствует, что неврологические проявления ББ в среднем проявляется после 5 лет после первых симптомов и малая вероятность ранних их проявлений. Мы сочли необходимым определить сроки проявления неврологических симптомов от момента начала болезни таблица 5.3.

Таблица 5.3. - Сроки проявления неврологических симптомов от момента начала заболевания

Время появления симптомов	Количества больных (n=28)	
	Abs	%
1-2 год	3	10,7
3-6 год	9	32,1
7-9 год	16	57,1

Результаты показали, что в 57,1% случаев неврологические проявления наблюдались на поздних сроках (7-9 год) и лишь в 10,7% случаев мозговые изменения наблюдались в дебюте болезни (1-2 год). У остальной части 9 (32,1%) поражение ЦНС наблюдались на 3-6 год болезни. Высокий процент выявления

неврологических проявлений на 7-9 году от начала болезни можно объяснить поздней диагностикой, сложностью распознавания и крайне-низкой информированностью врачей о системных васкулитах (рисунок 5.2).

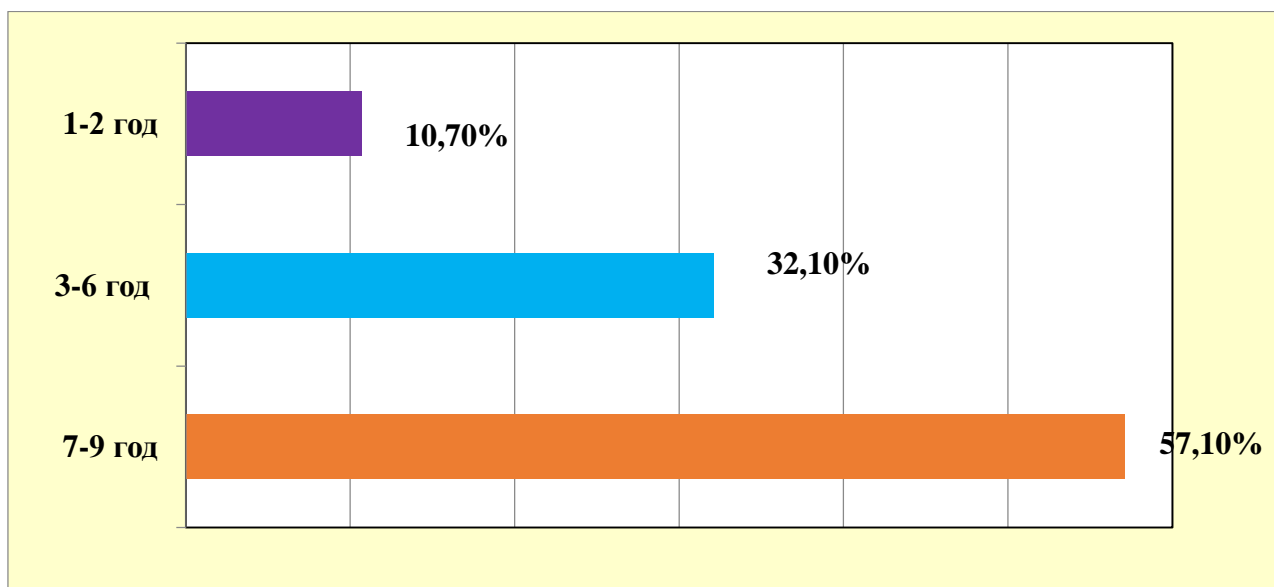


Рисунок 5.2. - Сроки появления неврологических симптомов от момента начала болезни

Далее мы сочли необходимым изучить взаимосвязь неврологических симптомов с системными проявлениями у больных ББ, которые представлены в рисунке 5.3.

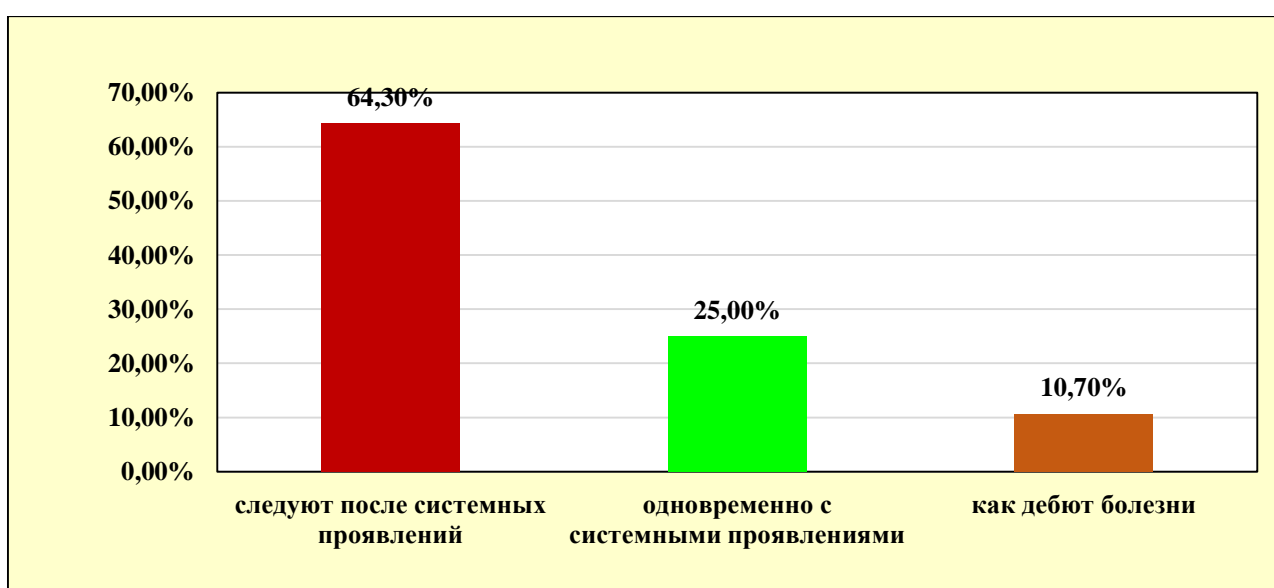


Рисунок 5.3. - Взаимосвязь неврологических симптомов с системными проявлениями у больных с болезнью Бехчета (n=28)

Анализ сопоставления неврологических симптомов с системными проявлениями показал, что у большинства 18 (64,3%) больных системные проявления (стоматит, увеит, узловая эритема, язвенно-некротические поражения гениталий) опережали мозговые. У 3 (10,7%) больных неврологическая симптоматика отмечена в дебюте болезни, а у каждого четвертого больного 7 (25,0%) они развивались одновременно.

Несмотря на тяжёлые клинические проявления мозговой симптоматики у обследованных нами больных глазные проявления наблюдались редко. Однако у одной больной наряду с тяжелым течением мозговых нарушений отмечалось одинаково тяжёлое течение таких проявлений ББ, как язвенно-некротические повреждения слизистых полости рта, гениталий и кожи.

Поскольку пациенты с нейро-Бехчетом молодого возраста и поступают с острыми или подострыми стволовыми синдромами, зачастую в отсутствии системных проявлений, ББ следует дифференцировать с рассеянным склерозом и инсультом. В таких случаях в постановке правильного диагноза играет роль тщательный сбор анамнеза (рецидивирующий афтозный стоматит и другие системные проявления в анамнезе) и проведение методов нейровизуализации, из которых наиболее информативным и чувствительным считается магнитно-резонансная томография (МРТ) структур головного мозга.

МРТ - это золотой стандарт радиологического исследования для установления диагноза НББ. Согласованные характеристики результатов МРТ поражений, характерных для НББ, различны для паренхиматозных и непаренхиматозных форм. При рассмотрении паренхиматозного нейро-болезнь Бехчета МРТ дает информацию о характере поражений и времени их возникновения, местонахождении и распространении поражений. Что касается характера поражений, МРТ может различать острые, подострые и хронические изменения головного мозга. В первом случае поражения являются гипоинтенсивными или изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях, гипер-интенсивными на T2W и FLAIR-изображениях и гипер-интенсивными на диффузно-взвешенных изображениях с определенным ограниченным

кажущимся коэффициентом диффузии или без него (ADC); когда присутствует, ограниченный ADC может представлять вазогенный отек и васкулитный процесс; когда он отсутствует или уменьшается, он обычно связан с диффузным или цитотоксическим отеком, в основном наблюдаемым при подострой НББ. В хроническом состоянии НББ могут быть обнаружены широко распространенные поражения, размер которых меньше, чем в острой фазе. Довольно часто могут быть заметны признаки атрофии ствола мозга. При непаренхимальной форме нейро-болезнь Бехчета МРТ или КТ-венография обычно подтверждают наличие церебрального синуса или тромбоза вен, или менингеального усиления; с другой стороны, если непаренхимный НББ проявляется синдромом внутричерепной гипертензии, нейровизуализация может быть нормальной. Клинические данные свидетельствуют о том, что МРТ перфузии головного мозга может быть очень чувствительным методом для выявления вовлечения мозга у пациентов с паренхиматозной НББ, предоставляя прямую информацию, относящуюся к региональной гипоперфузии, при которой могут наблюдаться небольшие васкулитные поражения. Локализация поражений - второй фундаментальный диагностический параметр, который может быть виден при нейровизуализации; ствол мозга является предпочтительным местом поражения, которое обычно наблюдается при НББ; могут быть вовлечены мост, средний мозг и промежуточный мозг. Поражение головного мозга не дает определенной картины представления, но расположение весьма характерно; поражения отличаются от поражений, наблюдаемых при РС, поскольку поражения при НББ не являются перивентрикулярными. Изолированные поражения описаны в базальных ганглиях, полушариях головного мозга и спинном мозге, хотя вовлечение последних менее распространено при НББ. Визуализация, взвешенная по диффузии, может помочь в случаях инсульта, выявляя увеличение коэффициента диффузии в поражениях НББ.

Всем больным (n=28) с установленным диагнозом ББ нами было проведено МРТ-исследование структур головного мозга. В целом МРТ-изменения были отмечены у подавляющего большинства больных ББ – 26 (92,9%). Интересен

факт отсутствия мозговых клинических проявлений у двоих больных ББ, хотя МРТ – картина была достаточно яркая.

Структурная характеристика МРТ-признаков у 26 (92,9%) пациентов представлена гидроцефалией – 22 (84,6%), атрофическими изменениями зрительных нервов – 11 (42,3%), признаками лакунарного инфаркта – 8 (30,8%), формированием пустого «турецкого» седла – 15 (57,7%). Наряду с вышеуказанными изменениями отмечались и поражения синусов (гайморит – 8 (30,8%), сфеноидит – 11 (42,3%). Лишь у 1 (3,8%) больного МРТ-признаки патологического образования и очагового поражения головного мозга не установлены (рисунок 5.4).

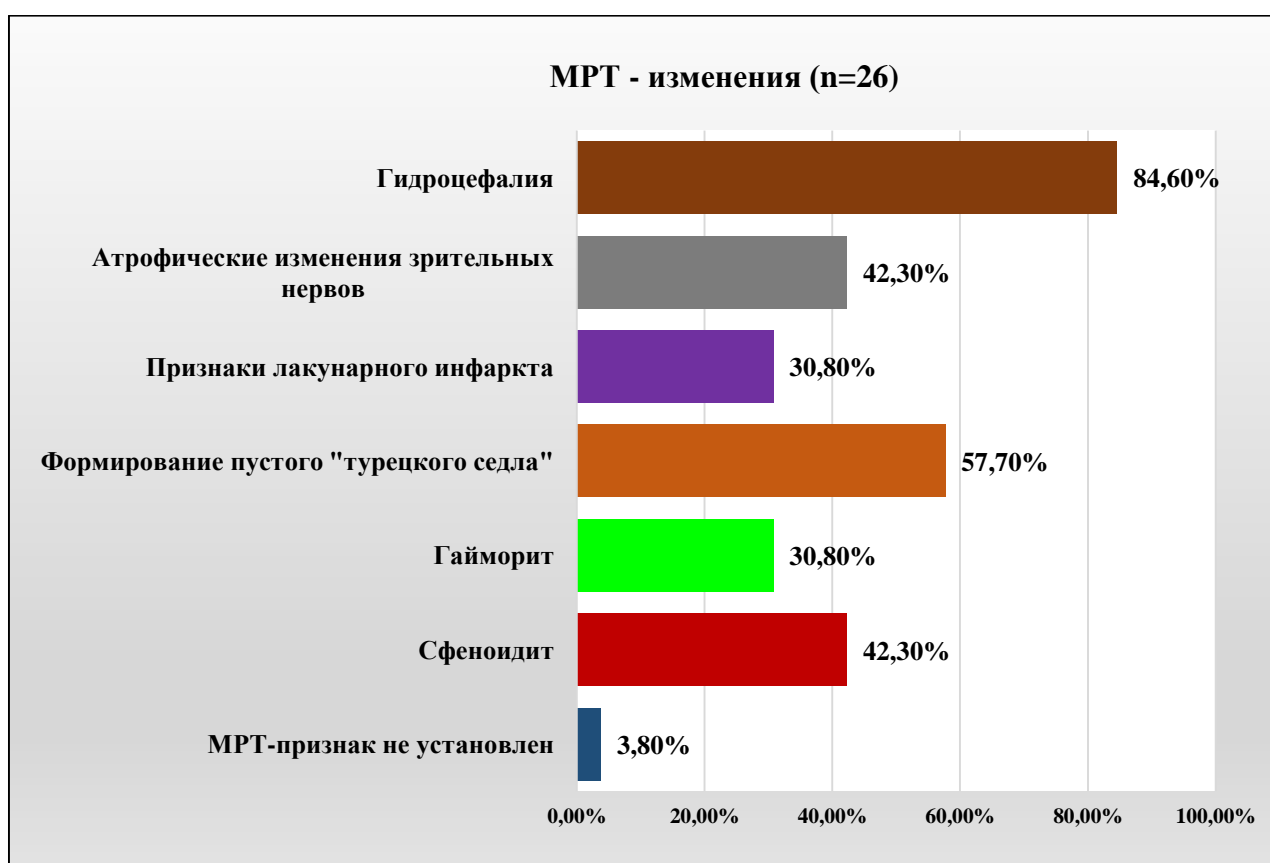


Рисунок 5.4. – МРТ-изменения у больных с нейро-болезнью Бехчета (n=26)

Таким образом, диапазон мозговых проявлений у обследованных больных ББ весьма разнообразен – от головных болей до двигательных и когнитивных нарушений, при этом их частота прогрессирует с длительностью болезни. В ассоциации с системными проявлениями в большинстве случаев уступает им и лишь в 3 (10,7%) случаях дебютирует.

МРТ-картина структур головного мозга больных ББ весьма разнообразна и имеет большое диагностическое значение уже на ранних стадиях болезни, зачастую опережая клинические проявления.

Приводим клинический случай больного с диагнозом – болезнь Бехчета, который на протяжении 5 лет находился на заработках в Российской Федерации.

Больной Х.М., 1985 г.р., таджик, в ноябре 2020 года поступил в ревматологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» города Душанбе с жалобами на сильнейшие мигреноподобные головные боли пульсирующего характера, тошноту, рвоту, повышение температуры тела до 38-39⁰С, боли в крупных и мелких суставах конечностей, судороги в мышцах, раздражительность, быструю утомляемость и слабость.

Из анамнеза: заболел осенью 2015 года (находился на заработках в Российской Федерации). Первыми симптомами заболевания являлись: афтозное поражение полости рта и гениталий. В последующем присоединились кожная сыпь, лихорадка, несимметричные артриты, головные боли. Длительное время лечился у стоматологов и терапевтов по месту жительства. Принимал НПВП, глюкокортикостероиды (дексаметазон в/м) и местное лечение с переменным успехом. В целом до осени 2014 у больного указанные выше симптомы уменьшились.

В сентябре 2014 у больного появились симптомы паренхиматозного поражения ЦНС по типу менингоэнцефалита (температура, сильнейшие головные боли, заторможенность, апатия, диспепсия). Больной был госпитализирован в ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», где впервые больному был выставлен диагноз Болезнь Бехчета. Учитывая тяжесть состояния, был назначен метилпреднизолон в суточной дозе 16 мг, на фоне приёма которого состояние стабилизировалось: сознание стало ясным, нормализовалась температура, уменьшились головные боли и диспепсические расстройства. По улучшению состояния 10.10.2014 был выписан домой. Однако, спустя 2 недели, состояние вновь ухудшилось: рецидив мозговых симптомов и лихорадка (субфебрильная), в связи с чем и был госпитализирован в ревматологическое отделение ГКБ №5.

Объективно: больной заторможен, отмечаются бледность кожных покровов, лицо гиперемировано, в полости рта визуализируются единичные афты. Местами отмечаются папуло-пустулёзные высыпания на коже живота, верхних и нижних конечностей (рисунок 5.5). Суставы без особенностей. Со стороны внутренних органов без особых отклонений от нормы.



Рисунок 5.5. - Язвенно-некротическое поражение слизистой рта и пустулы кожи больного Б.,1975 г.р.

Данные дополнительных методов исследования: общий анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$, гемоглобин – 129 г/л, лейкоциты – 10×10^2 , (палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные 62%), тромбоциты – 141×10^2 , СОЭ – 21 мм/час. Общий анализ мочи без отклонений.

При биохимическом анализе крови: общий белок – 68 г/л; холестерин – 4,6 ммоль/л; общий билирубин – 14,9 мкмоль/л (связ. -4,4 мкмоль/л; своб. -10,5 мкмоль/л); тимоловая проба – 4,0 (тимол-вероналовая проба – 1,2; йодная проба – отр, формоловая проба – слабо-полож.); мочевины – 7,0 ммоль/л; креатинин – 82 ммоль/л; К – 4,2; Са – 144; АлАт – 0,57 ммоль/л; АсАт – 0,45 ммоль/л; Бета-липопротеиды 44 ед.; сахар крови – 5,2 ммоль/л; СРБ ++++. Кровь на RW – отр. Время свёртывания крови по Сухареву: нач. – 3 36, кон. – 5 51. Протромбиновый индекс – 98,7%, фибриноген плазмы – 2,75 г/л,

ЭКГ: ритм синусовый, без отклонений от нормы.

УЗИ органов брюшной полости и почек: без отклонений

МРТ головного мозга: инфаркт варолиева моста (подострая стадия)

(рисунок 5.6).

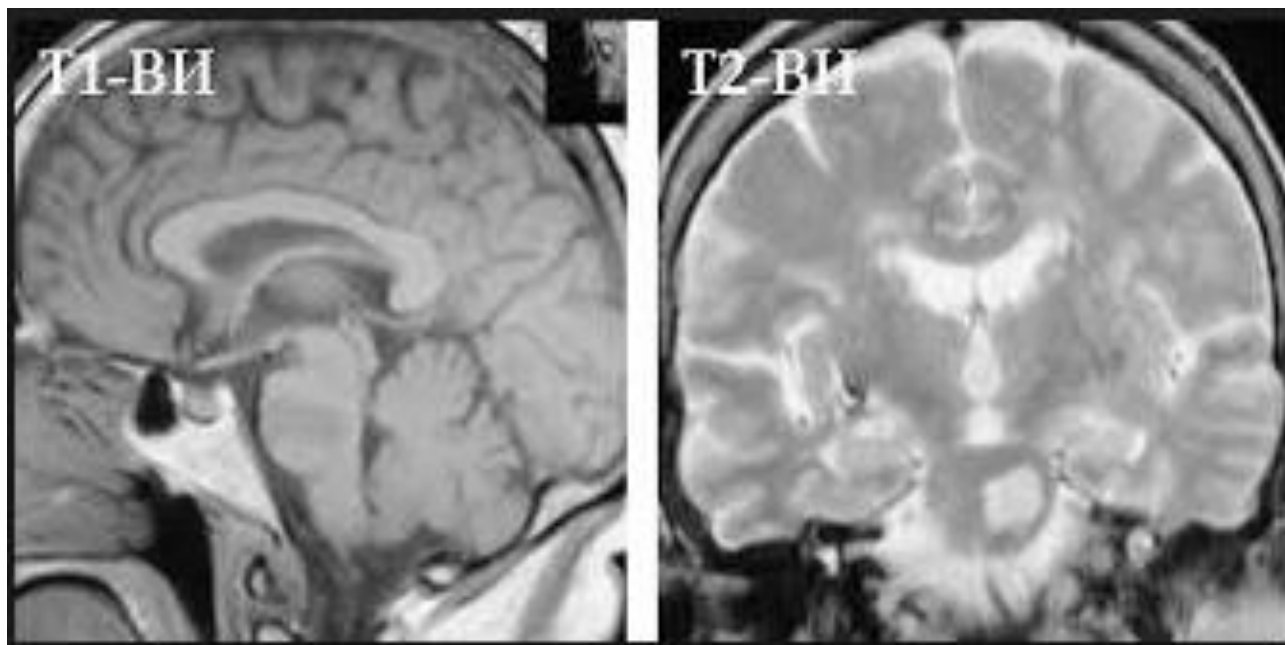


Рисунок 5.6. - МРТ-картина головного мозга больного Б., 1975 г.р.

В области варолиева моста слева визуализируется зона повышенного сигнала на T2-ВИ и пониженного на T1-ВИ 2,1x1,2x1,2 см. Перивентрикулярно и субкортикально с обеих сторон очаги высокого и повышенного сигнала на T2-ВИ до 0,6 см, местами сливного характера, с наличием отёка у задних рогов боковых желудочков. Желудочки мозга, субарахноидальное пространство умеренно расширены.

Рентгеноскопия органов грудной клетки: без отклонений

Осмотр окулиста: без отклонений

Осмотр невролога: Болезнь Бехчета. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Синдром демиелинизации мозга.

Лечение. Больному было назначено: 1) комбинированная пульс-терапия метипредом (в суммарной дозе 1500 мг) в сочетании с циклофосфаном (в дозе 600 мг) в/в-капельно на физиологическом растворе №3; 2) нестероидный противовоспалительный препарат (вольтарен 3,0 в/м №7), 3) нейромидин 10 мг

в/м №10; 3) варфарин 2,5 мг/сут. перорально №10. По проведении пульс-терапии больной был переведён на пероральный приём метипреда в суточной дозе 8 мг и азатиоприна в суточной дозе 150 мг.

После проведённого лечения состояние больного значительно улучшилось: состояние – относительно удовлетворительное, сознание – ясное, температура 36,7-36,8⁰С; жалоб на головные, суставные боли и диспепсические явления нет.

Больной с рекомендациями выписан домой: 1) наблюдение у ревматолога и невролога по месту жительства; 2) метипред в суточной дозе 8 мг; 3) азатиоприн в суточной дозе 150 мг.

Данный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ББ. Несмотря на наличие классических симптомов болезни в дебюте, диагноз ББ своевременно не был выставлен, не была назначена адекватная патогенетическая терапия. Это, в свою очередь, привело к развитию тяжёлых проявлений ББ, обусловленных поражением центральной нервной системы.

Таким образом, возникает необходимость развития междисциплинарного подхода практических врачей к выявлению ранних симптомов ББ и совместному ведению этой категории больных.

5.2. Вариабельность сердечного ритма как показатель поражения вегетативной нервной системы при болезни Бехчета

Хорошо известно, что нарушение вегетативной нервной системы (ВНС) при определенных обстоятельствах может спровоцировать или вызвать опасные для жизни желудочковые аритмии. Хотя точная причина увеличения вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с ББ неизвестна, одним из возможных объяснений может быть вегетативная дисфункция сердца.

Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), представляющая собой вариабельность нормальных интервалов синусовых сокращений, широко используется в качестве неинвазивного метода оценки функционирования вегетативной нервной системы и является надежным методом выявления

нарушений вегетативного контроля сердца и прогнозирование любых неблагоприятных исходов, таких как аритмии и внезапная сердечная смерть. Нарушение вегетативной нервной системы у пациентов с ББ до сих пор является предметом дискуссий, хотя для подтверждения нарушения ВНС использовались различные подходы (включая анализ variability сердечного ритма во временной и частотной областях и анализ variability турбулентности сердечного ритма). В литературе мало исследований, в которых оценивалась функция ВНС у пациентов с ББ, с противоречивыми результатами и разной степенью участия. Суточный профиль сердечной изменчивости у пациентов с ББ не изучался.

Из-за противоречивых результатов этих исследований и отсутствия исследований ВСР у пациентов с ББ в Таджикской популяции мы сочли важным оценить вегетативную функцию сердца по variability сердечного ритма у пациентов с ББ и контрольной группы; оценить циркадные изменения ВСР; и исследовать взаимосвязь параметров вегетативной функции с оценкой активности заболевания и параметрами воспаления.

В исследование включены 22 пациента с ББ и здоровые ($n=22$) и соответствовали 1:1 по полу и возрасту пациентам с ББ. Критерии включения в контрольную группу. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы, не имевшие в анамнезе болезней сердца и других органов, нормальные результаты физикального обследования и электрокардиограммы. Ни один из здоровых добровольцев не принимал никаких лекарств.

Всем участникам проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование. Холтеровские записи интерпретировались специалистом-кардиологом (SK) с помощью ELA MEDICAL SYNESCOPE. Классификация ударов проверялась вручную и при необходимости корректировалась. Анализ ВСР проводился как во временной, так и в частотной областях для всего 24-часового периода, а также для дневного (06:00–22:00) и ночного (22:00–06:00) периодов. Во временной области стандартное отклонение всех интервалов RR в миллисекундах, процент соседних интервалов RR, отличающихся более чем на

50 мс, в процентах и среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR всего записи в миллисекундах. В частотной области низкочастотные (НЧ, мощность НЧ, в мс^2), высокочастотные (ВЧ, мощность ВЧ, в мс^2) и НЧ/ВЧ (отношение мощностей в НЧ и ВЧ диапазонах).

Уровни глюкозы в крови натощак, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, гемоглобина, креатинина и сывороточного С-реактивного белка (СРБ) измеряли в венозной крови, взятой у всех участников после 8-часового голодания.

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 5.4.

Таблица 5.4. - Демографические и клинические характеристики исследуемых групп

Параметр	Группа Бехчета (n=22)	Контрольная группа (n=22)	P
Возраст (лет)	37 (22–48)	36 (22–50)	>0,05
Мужчина/женщина	14/8	14/8	>0,05*
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	23,9±4,2	22,1±5,2	>0,05
САД (мм рт.ст.)	120 (115–122,5)	120 (110–120)	>0,05
ДАД (мм рт.ст.)	80 (77,5–85)	75 (70–80)	>0,05
Длительность заболевания (мес.)	104,7 ±101,8	нет данных	
СРБ (мг/л)	7,2±4,6	2,7±1,7	<0,001
Глюкоза натощак (г/л)	0,9 ±0,2	0,9±0,1	>0,05
Креатинин (мг/л)	7,5±1,5	7,3±1,3	>0,05
Гемоглобин (г/дл)	13,7±1,4	13,8±1,2	>0,05
Общий холестерин (мг/дл)	173,3 ±35,0	161,2±37,1	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, *по критерию χ^2).

По возрасту и полу сравниваемые группы не различались. Большинство биохимических параметров (общий холестерин, глюкоза, креатинин, гемоглобин) в группах сравнения были сопоставимы и лишь СРБ имел достоверные различия и находился в диапазоне 7,2±4,6 и 2,7±1,7 соответственно ($p<0,001$).

Анализировались временные и частотные параметры ВСР за весь 24-часовой период (таблица 5.5).

Таблица 5.5. - Показатели суточной вариабельности сердечного ритма в исследуемых группах

Параметр ВСР	Группа Бехчета (n=22)	Контрольная группа (n=22)	P
Стандартное отклонение всех интервалов RR (мс)	143,5 (117–164,7)	168,5 (140,5–189,4)	<0,01
Среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR (мс)	31,5 (25,2–42,2)	43 (33,3–57)	<0,001
Процент соседних интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс (%)	9 (5–18,7)	21,5 (10,5–32,7)	<0,001
НЧ (мс ²)	802,9 (525,7–1076,4)	967,5 (694,8–1357,8)	>0,05
ВЧ (мс ²)	214,7 (150,9–440,4)	430,7 (262,1–608,4)	<0,01
Соотношение НЧ/ВЧ	3,4 (2,2–5,0)	2,4 (1,5–3,4)	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из данных таблицы в 24-часовом анализе ВСР значение стандартное отклонение всех интервалов RR было значительно ниже в группе пациентов по сравнению со здоровой контрольной группой ($p < 0,01$). Аналогично среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR, процент соседних интервалов RR отличающихся более чем на 50 мс и ВЧ компонента; показатели парасимпатической активности; также были значительно ниже в группе ББ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p > 0,05$ соответственно). Показатель симпатовагального баланса (соотношение НЧ/ВЧ) был достоверно выше в группе ББ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Однако показатели симпатической активности (компонент ВЧ) были сопоставимы между двумя группами.

Анализ ассоциации активностью ББ и показатели ВСР у пациентов в активной фазе и в стадии ремиссии представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. - Сравнение показателей variability сердечного ритма в зависимости от активности заболевания

Параметр	Заболевание в активной фазе (n=7)	Ремиссия Бехчета (n=15)	P
Стандартное отклонение всех интервалов RR (мс)	148 (114–161)	142 (118–167,5)	>0,05
Среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR (мс)	40 (29–45)	30 (25–39,5)	>0,05
Процент соседних интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс (%)	18 (7–21)	9 (5–16,5)	>0,05
НЧ (мс ²)	796,5 (647–923,4)	809 (513–1141)	>0,05
ВЧ (мс ²)	238,2 (154,6–663,2)	191,7 (131,6–439,4)	>0,05
Соотношение НЧ/ВЧ	3,4 (1,2–4,1)	3,4 (2,3–5,4)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Цифры свидетельствуют об отсутствии существенной разницы показателей ВСР как в стадии ремиссии, так и в стадии активности ББ.

СРБ считается острофазовым белком, свидетельствующий о воспалении и ранее проводимые нами исследования выявили их достоверное повышение у больных с ББ. Мы сочли необходимым провести корреляцию между параметрами ВСР и СРБ, а также с длительностью заболевания в группе ББ.

Проведено корреляция Спирмена между параметрами variability сердечного ритма и СРБ, активностью заболевания, длительностью заболевания в группе Бехчета. Не выявлено значимой корреляции СРБ или продолжительности заболевания с показателями ВСР у пациентов с болезнью Бехчета. Что касается оценки активности, то между отношением НЧ/ВЧ и оценкой VDCAF наблюдалась значительная отрицательная умеренная корреляция ($r=-0,307$, $p=0,07$) (таблица 5.7).

Таблица 5.7. Корреляция Спирмена между параметрами variability сердечного ритма и С-реактивного белка, активностью заболевания, длительностью заболевания в группе Бехчета (n=22)

Параметр ВСП	СРБ	Длительность заболевания
Стандартное отклонение всех интервалов RR (мс)	r = -0,143 p = 0,4	r = -0,09 p = 0,6
Среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR (мс)	r = -0,274 p = 0,1	r = -0,060 p = 0,7
Процент соседних интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс (%)	r = -0,302 p = 0,07	r = -0,059 p = 0,7
НЧ (мс ²)	r = -0,184 p = 0,28	r = -0,143 p = 0,4
ВЧ (мс ²)	r = -0,314 p = 0,06	r = -0,166 p = 0,3
Соотношение НЧ/ВЧ	r = -0,305 p = 0,07	r = -0,087 p = 0,6

Примечание: r – коэффициент корреляции по Спирмену, p – статистическая значимость корреляционной связи

Таким образом, по сравнению с контрольной группой, у пациентов с ББ наблюдалось снижение ВСП как во временной, так и в частотной областях, что отражало снижение парасимпатического тонуса. Наши результаты свидетельствуют о нарушении вегетативной функции сердца у пациентов с БББ, несмотря на отсутствие явного поражения сердца и симптомов. При этом, суточный ритм variability сердечного ритма у больных ББ сохраняется.

5.3. Алгоритм диагностики болезни Бехчета адаптированных в Республике Таджикистан

На основе представленных собственных клинико-анамнестических и демографических данных- по этнической принадлежности, выявления провоцирующих факторов и семейной агрегации, сроков появления ранних симптомов, а также особенностей фенотипов, иммунологических параметров, нами разработан алгоритм диагностики болезни Бехчета адаптированный в условиях РТ. Данный алгоритм послужит руководством для практикующих

врачей (ревматологов, терапевтов, офтальмологов, стоматологов, дерматовенерологов, оториноларингологов, гинекологов, урологов и врачей общего профиля) с целью раннего выявления болезни Бехчета и своевременной разработки базисной терапии. Это в свою очередь будет способствовать предупреждению жизнеугрожающих состояний (слепота, тромбозы, аневризмы и др.), повышению качества жизни, сохранению трудоспособности и снижению инвалидности. Алгоритм диагностики представлен в таблице 5.8.

Таблица 5.8. – Алгоритм диагностики болезни Бехчета

1.	Установление этнической принадлежности
2.	Выявление провоцирующих факторов
3.	Определение семейной агрегации (генетическая принадлежность)
4.	Выявление ранних клинических симптомов и их сроки
5.	Выявление сроков последующих фенотипов и их последовательность: <ul style="list-style-type: none"> – поражение половых органов – поражение слизистых полости рта – поражение кожи – поражение глаз – поражение суставов – поражение сосудов – поражение нервной системы – поражение сердца – поражение ЖКТ
6.	При проведении лабораторных исследований учитывать: <ul style="list-style-type: none"> – увеличение скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – анемию (↓ гемоглобина) – иммунологические параметры (↓Т-лимфоциты и Т-хелперы, ↑ЦИК, ↑IgA)
7.	Проведение консультации других специалистов (стоматолог, ЛОР, окулист, гинеколог, уролог, невропатолог и т.д.)

Глава 6. Обсуждение полученных результатов

Болезнь Бехчета (ББ) - это системный васкулит, отличающийся язвами полости рта, генитальными язвами, другими кожно-слизистыми поражениями (узловатая эритема (ЕН-подобные поражения), папулопустулезные поражения, поверхностный тромбофлебит, глазные, сосудистые, суставные, желудочно-кишечные, неврологические и сердечные поражения [18, 29, 213]. Заболевание неустановленной этиологии имеет хроническое течение с воспалительными приступами [121, 188]. ББ обычно возникает в третьем или четвертом десятилетии [5, 11].

Заболевание, которое наблюдается во всем мире, чаще встречается на древнем «Шелковом пути», простирающемся от Японии до стран Ближнего Востока и Средиземноморья. Распространенность болезни в странах, расположенных на древнем «Шелковом пути», составляет 14–20 на 100 000 человек [7, 101]. До сих пор самый высокий уровень распространенности был зарегистрирован в Турции (420 на 100 000) [8, 101, 214]. Популяционные исследования с большими сериями, проведенными за последние 30 лет, показывают, что болезнь встречается с одинаковой скоростью у представителей обоих полов [17, 67].

Течение болезни тяжелое, когда она возникает в молодом возрасте, у пациентов мужского пола и у тех, кто не получает регулярного лечения и наблюдения [17, 65, 69]. ББ отрицательно влияет на качество жизни пациентов и может привести к потере трудоспособности.

В многоцентровом исследовании Mumcu et al. сообщается, что мужской пол, раннее начало заболевания, курение, использование иммунодепрессантов, поражение глаз и сосудов являются наиболее важными факторами, приводящими к ранней инвалидизации и потере трудоспособности [173, 174]. Поражение крупных сосудов, неврологических проявлений, а также желудочно-кишечные и сердечные фенотипы являются наиболее важными причинами смертности [60, 65, 74, 75]. Однако у большинства пациентов ББ начинается с относительно легких симптомов (поражение слизистой оболочки), кожи, мышц

и др. [52, 71, 76]. Тяжелое поражение органов происходит на поздней стадии заболевания [66, 71, 81].

Таким образом, ранняя диагностика, соответствующее лечение и регулярное наблюдение позволяют предотвратить тяжелое поражение органов у значительного числа пациентов.

Не существует однозначных лабораторных тестов для диагностики этого заболевания, и диагноз ставится на основании клинических данных. Общей чертой различных диагностических критериев, используемых до сих пор при заболевании, является то, что диагнозы основываются на поражениях слизистых и кожных покровов, особенно на оральный афтоз, генитальный афтоз, кожных поражениях и положительных результатах теста на паттергию [57, 60, 67, 104, 126]. В диагностике ББ разработаны критерии международной исследовательской группы и наиболее широко используются в практике [65, 151]. Хотя диагноз основывается только на клинических признаках, установленных Международными критериями болезни Бехчета (ICBD), с генетической точки зрения заболевание исторически связывают сначала с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) серотипа В5, а затем с волекула/аллель HLA-B51 [1, 151, 199].

Сегодня в республике создалась очень серьезная проблема – крайне запоздалая диагностика ББ. Пациенты до момента обращения в специализированные ревматологические центры могут иметь различные, а иногда и нетипичные проявления, что усложняет диагностический подход. Как правило, больные длительное время (годы и десятилетия) с различными жалобами и клиническими проявлениями блуждают между различными специалистами, включая офтальмологов, гинекологов, невропатологов, дерматологов, гастроэнтерологов и др. К ревматологу к сожалению, направляются в поздних стадиях и порой с серьезными осложнениями. Причин позднего обращения и направления к ревматологу несколько и главное крайне низкая осведомленность врачей о системных васкулитах и отсутствие в регионах врачей-ревматологов. Существует пробел в знаниях о том, как текущие

диагностические критерии работают в условиях амбулаторного звена. Поэтому мы в одной из задач исследования охарактеризовали клинические проявления пациентов, направленных в национальную многопрофильную специализированную клинику, где расположено ревматологическое отделение и определили дискриминационные характеристики у пациентов с ББ.

С этой целью на 1 этапе нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации (данные пациентов), направленных в клинику с предварительным диагнозом ББ за период 2014-2022 гг. Ревматологическое отделение ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» является единственным центром, куда направляются пациенты со всей страны с подозрением на диагноз ББ и осматриваются главными специалистами в области ревматологии.

Критериями включения были первичное направление от врачей и полные записи о последующем наблюдении, по крайней мере, до тех пор, пока диагноз не будет подтвержден или исключен. Всего подверглись анализу медицинская документация n=101 больных, с подозрением на ББ. Была собрана информация о специальности направляющего лечащего врача, записаны демографические данные, включая возраст, пол и этническая принадлежность. Был получен полный анамнез текущих симптомов, который включал тип, тяжесть и продолжительность симптомов, а также семейный анамнез ББ и характер терапии.

Результаты анализа информации о специальности направляющего врача показали, что к ревматологам больные с полисиндромностью обращаются в поздние сроки (7-9 лет), а терапевты были наиболее распространенной специальностью лечащих врачей (33,7%) направляющих пациентов, за ней следовали стоматологи (18,8%), офтальмологи (16,8%) и ревматологи (12,9%).

Из общего списка (n=101) направленных больных 54 (53,5%) были женщинами, а 47 (46,5%) – мужчинами. Наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов были смешанные (узбеки+таджики) – 39 (38,6%), за ним следовали узбеки – 27 (26,7%), таджики – 23 (22,8%). Другие национальности составляли 12 (11,9%). Средний возраст направленных

пациентов составил 32,4 года (диапазон от 10 до 74 лет, стандартное отклонение 12,8).

Для большинства системных васкулитов отсутствуют окончательные диагностические лабораторные и гистопатологические тесты и диагноз ставится исключительно на основании клинических данных. Особенно остро стоит вопрос с ранней диагностикой ББ. Различные диагностические критерии, используемые при диагностике этого заболевания, обычно включают поражения слизистых оболочек, глаз и положительный результат теста на паттергию. Наиболее широко используемый набор диагностических критериев был установлен Международной исследовательской группой по критериям ББ, среди трех из пяти результатов (афтозный стоматит, язвы гениталия, кожные поражения, поражение глаз и положительный результат теста на паттергию), при этом поражения кожи и слизистых оболочек были наиболее частыми симптомами в начале или на любой стадии ББ [11, 65, 120, 151]. Согласно многочисленным исследованиям, наиболее частыми симптомами являются афты (92-100%), кожные поражения (38-99%), глазные (29-100%) и суставные проявления (16-84%) [5, 11, 151]. Однако отсутствие поражения основных органов в первые годы ББ не предполагает умеренного прогноза, особенно для молодых пациентов мужского пола. Учитывая, что в большинстве случаев поражения слизистых оболочек появляются до того, как разовьется серьезное поражение органов и в связи с чем диагностика кожно-слизистых спектров необходимо для ранней диагностики и лечения, которые предотвратят большинство опасных последствий ББ [5, 175].

В наших исследованиях наиболее частым симптомом, по поводу которого были направлены пациенты, были поражения полости рта у 68 (67,3%), за которыми следовали поражения глаз – 32 (31,7%), поражения половых органов – 23 (22,8%), кожные проявления – 19 (18,8%), боли в спине – 11 (10,9%), поражение суставов – 9 (8,9%) и поражение ЖКТ у 5 (4,9%). До посещения нашего отделения продолжительность симптомов в среднем 71,6 месяца (диапазон от 10 дней до 186 месяцев, стандартное отклонение 74,2 месяца). Для

пациентов с множественными симптомами использовалась продолжительность их самых ранних симптомов.

Семейная агрегация васкулитов нашла свое отражение в многочисленных исследованиях [5, 6, 11]. При этом зачастую показаны различия между популяциями [4, 25, 41, 101]. Так, у несовершеннолетних пациентов с этим заболеванием наблюдалась более высокая семейная агрегация по сравнению с пациентами, диагностированными в зрелом возрасте [5, 6]. Анамнестические данные направленных пациентов с подозрением на ББ показали, что 8 (7,9%) имели семейный анамнез ББ, а 29 пациента (28,7%) имели семейный анамнез рецидивирующего афтоза полости рта.

В последствии все пациенты были обследованы группой мультидисциплинарных экспертов ББ, включая ревматологов, дерматологов и офтальмологов. Было проведено тщательное и систематическое обследование на предмет кожно-слизистых поражений, глазных, суставных, сердечно-сосудистых и неврологических поражений. Суставные симптомы дополнительно оценивались с помощью целенаправленного физического обследования и, при необходимости, рентгенограмм, чтобы различать различные этиологии. Всем пациентам был проведен тест Pathergy. С целью установления окончательного диагноза, нами использованы Международные критерии ББ (ITR-ICBD) (международной группы по пересмотру): совместное исследование 27 стран по чувствительности и специфичности новых критериев [151].

После тщательного обследования, осмотра узких специалистов и верификация диагноза с использованием международных критериев у 43 (42,6%) был диагностирован ББ, 19 (18,8%) имели вероятный диагноз, а ББ был исключен у 39 (38,6%) пациентов.

Диапазон фенотипов системных васкулитов весьма широк и зачастую характерно общность симптомокомплексов, что затрудняет диагностику, особенно на ранних этапах [5, 86, 120, 208]. Полисиндромность, общность клинических признаков и отсутствие точных лабораторных параметров приводит к запоздалой диагностике и ББ не исключение. У обследованных нами

пациентов, которым не был поставлен диагноз ББ наиболее часто встречались простые афтозные поражения у 9 (23,1%), за ней следовал красный плоский лишай у 4 (10,3%) и изолированное поражение глаз у 3 (7,7%). Следует отметить, что у 18 (46,2%) пациентов в группе без ББ мы не установили конкретный диагноз, поскольку этих пациентов направили для получения второго мнения относительно ББ. не был поставлен диагноз ББ. В последующем они не наблюдались и нет сведений об окончательном диагнозе. В группах сравнения – первая группа с ББ (n=62) и вторая (n=39) не было значительных различий с точки зрения возраста и этнической принадлежности (все значения $P > 0,05$). При этом в группе больных с ББ преобладали мужчины (61,3% против 28,2% без ББ). Продолжительность симптомов также была одинаковой между группами ($p > 0,05^*$). В обеих группах поражения ротовой полости были наиболее частой причиной направления к специалистам, а имеющиеся симптомы существенно не различались между группами.

Решительно поддерживается вклад генетических факторов в патогенезе ББ [169, 184]. В начале 1970-х было сообщено об идентификации области человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) как первой генетической области восприимчивости к ББ [184]. Используя серологические методы, ряд исследователей обнаружили связь HLA-B51 с ББ [1, 52, 139, 199]. Спустя почти пятьдесят лет сложная задача разгадки генетической архитектуры ББ все еще продолжается. Пациенты в группе с ББ имели значительно более высокую распространенность семейного анамнеза ББ 11,3% по сравнению с подгруппой без ББ 2,6% ($P > 0,05$). У них также была значительно более высокая распространенность семейного анамнеза орального афтоза 35,4% по сравнению с группой без ББ 17,9% ($P > 0,05$)

Таким образом, при исследовании 101 пациентов, направленных в ревматологический кабинет, у 62 (61,4%) пациентов была окончательно диагностирована ББ. В этой когорте пациентов, у которых предположительно была высокая вероятность ББ, поражения глаз и гениталий вместе с положительным тестом паттергии значительно чаще встречаются у тех, у кого

окончательно диагностирована ББ. Кроме того, у пациентов была значительно выше вероятность вовлечения нескольких органов (≥ 2 систем органов). Результаты этого исследования могут быть использованы в специализированных ревматологических клиниках, которые ежедневно сталкиваются с пациентами с высокой вероятностью ББ и атипичными проявлениями. Кроме того, альтернативные диагнозы, установленные в этом исследовании, могут быть использованы в качестве списка наиболее распространенных дифференциальных диагнозов ББ. Однако поражения ротовой полости, вовлечение суставов и желудочно-кишечные проявления были сходными между группами. Кроме того, пациенты с ББ значительно чаще имели поражение нескольких органов (≥ 2 систем органов).

Следующим этапом нашего исследования явилась комплексная характеристика больных с установленным диагнозом ББ. Критериями включения соответствовали в общей сложности 62 пациентов с ББ (38 мужчин и 24 женщин), наблюдавшихся в условиях ревматологического отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» с 2014-2022 гг. и часть больных наблюдалась амбулаторно с 2017 по 2022 г., $31,2 \pm 10,2$ года, медиана длительности ББ – 67,2 [26,0; 164,0] мес (около 6 лет). Все пациенты соответствовали классификационным критериям Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990г. и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. По индексу BDCAF (Bechet Disease Current Activity Form) – определялась степень активности.

Различные клинические проявления и частота ББ значительно различаются в зависимости от региона, и мы являемся свидетелями все новых публикаций и исследований по этой проблеме. Заболевание неустановленной этиологии имеет хроническое течение с воспалительными приступами. ББ обычно возникает в третьем или четвертом десятилетии [5, 12, 19, 152]. Заболевание, которое наблюдается во всем мире, чаще встречается на древнем «Шелковом пути», простирающемся от Японии до стран Ближнего Востока и Средиземноморья. Распространенность болезни в странах, расположенных на древнем «Шелковом

пути», составляет 14–20 на 100 000 человек [7, 67, 122]. До сих пор самый высокий уровень распространенности был зарегистрирован в Турции (420 на 100 000). Популяционные исследования с большими сериями, проведенными за последние 30 лет, показывают, что болезнь встречается с одинаковой скоростью у представителей обоих полов [4, 17, 101, 184].

Интересные данные мы получили при анализе этнической принадлежности обследуемых нами больных с ББ. Наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов были смешанные (узбеки+таджики) – 38,6%, за ним следовали узбеки – 26,7%, таджики – 22,8%, афганцы – 5,9% и арабы – 1,9%. Другие национальности составляли 3,9%.

Хотя заболевание определено как трисимптомный комплекс, характеризующийся рецидивирующими язвами в полости рта, генитальными язвами и увеитом, последующие исследования показали, что спектр ББ включает различные клинические фенотипы, влияющие на суставы, центральную нервную систему, основные кровеносные сосуды, сердце и ЖКТ [52, 57, 60, 81, 143, 192]. Взаимодействие между сложным генетическим фоном и как врожденной и адаптивной иммунной системы связана с клиническими признаками ББ [188, 200]. Из-за отсутствия общепризнанного патогномичного лабораторного теста диагноз ставится на основании клинических критериев. Критерии Международной исследовательской группы являются наиболее широко используемыми и общепринятыми среди экспертов в этой области [11, 65, 151]. Недавно совместными усилиями на международном уровне был предложен новый набор критериев, включающий вовлечение сосудов и неврологию [11, 151]. Учитывая сложность заболевания, терапевтический подход варьируется в зависимости от различных клинических проявлений и фенотипов.

Поражения кожи и слизистых оболочек являются основным признаком заболевания у большинства пациентов и обычно возникают до поражения основных органов и других симптомов заболевания. Распознавание кожно-слизистых поражений очень важно для диагностики на ранней стадии, контроля с помощью соответствующего лечения и тщательного последующего

наблюдения, а также для предотвращения поражения основных органов [166, 171, 172].

Согласно задачам исследования, мы провели анализ первых признаков в изучаемой когорте. Наиболее частыми клиническими проявлениями ББ в дебюте является рецидивирующий афтозный стоматит – 87,1%; поражение кожи – 51,6%; язвы гениталий – 14,5%; поражение глаз 16,1%. А такие клинические проявления как суставной синдром – 8,1%; поражение ЦНС – 3,2%; ЖКТ – 3,2%; тромбозы – 1,6%; эпидидимит – 1,6% встречались реже.

ББ чаще встречаются в третьем десятилетии, тогда как начало редко встречается в детстве и старше 50 лет. Течение болезни более тяжелое у молодых пациентов с часто наблюдаемым полиорганным поражением. У обследованных нами больных в среднем ББ дебютировала в 22 года: до 16 лет у 8 (12,9%), от 17 до 21 года – 14 (22,6%), 22-30 лет – 34 (54,8%), после 30 лет – 6 (9,7%).

Из общего количества больных мужчины преобладали и соотношение мужчин и женщин составило 61,3% на 38,7%. Средний возраст мужчины- 30,2±9,15 против 32,7±10,2 у женщин. Дебют заболевания у мужчины 20,2±9,25 против 21,9±10,9 у женщин. Медиана длительности ББ у мужчин 61,8 [26,0; 148,0] месяцев (около 5 лет) против 72,4 [30,0; 164,0] месяцев (около 6 лет) у женщин. Тяжелая степень тяжести ББ у мужчин была выше 55,3%. Результаты анализа этнической принадлежности показали, что большинство мужчин и женщин были этническими смешанными (таджики+узбеки).

Ряд авторов пришли к выводу, что фенотипы ББ тесно связаны с полом [17, 86, 120]. В наших исследованиях у мужчин и женщин дебют ББ был приблизительно в одном возрасте. Однако клинические проявления в дебюте в зависимости от пола имели свои особенности. Так, у женщин в дебюте встречался чаще рецидивирующий афтозный стоматит (79,2% против 63,2%, $p>0,05$), при этом другие признаки наблюдались почти с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. С высокой частотой наблюдались афтозные поражения полости рта, при этом у мужчин с частотой 94,7% а у женщин – 95,8% соответственно. В 60-65% случаев генитальные афты обнаруживаются в

основном на мошонке, реже на половом члене или в уретре у мужчин или на вульве и влагалище у женщин. В нашем исследовании язвы гениталий наблюдались чаще у мужчин – 73,7% и у женщин в 62,5% случаев.

Патергетический тест определял реакцию гиперчувствительности после укола иглой при этом положительный результат определяется как развитие эритематозной папулы или пустулы вокруг места инъекции через 24–48 часов после внутрикожной пункции кожи. Положительный результат теста на патологию является основным критерием в Международных критериях болезни Бехчета и Международной исследовательской группе по болезни Бехчета и является важным проявлением для ранней диагностики. Почти у 40% пациентов наблюдается патергия-позитивная ББ, хотя она не является патогномоничной для ББ и может отсутствовать, когда пациент уже находится на системной иммуносупрессивной терапии [104]. В исследуемой нами группе позитивная тест патергия в целом наблюдались часто и различий в их частоте у мужчин и женщин не наблюдались: у мужчин – 39,5%, у женщин 33,3%.

Акне-подобные поражения, пустуло-папулезные и поверхностный тромбофлебит представляют собой наиболее характерные кожные поражения ББ. Более того, кожные поражения являются одними из первых симптомов ББ и часто имеют течение с рецидивирующими приступами [18, 52, 57, 60, 92]. Следовательно, кожные поражения необходимо диагностировать на ранних стадиях ББ. Одно исследование показало, что среди пациентов с ББ в Японии у 88,8% (513 из 578 пациентов) наблюдались кожные поражения [57, 59, 86, 98].

Поражение кожи у наблюдаемых нами больных встречалась с частотой 89,5% у мужчин и 83,3% у женщин. Наиболее распространенными поражениями кожи являются рецидивирующая узловатая эритема (44,1% у мужчин и 30,0% у женщин), папуло-пустулезные поражения верхней части туловища и конечностей и фолликулитные поражения.

Поражение глаз вносит наибольший вклад в заболеваемость ББ. Несмотря на достижения в области лечения ББ, в недавних исследованиях до 15% пациентов с увеитом все еще могут иметь тяжелую потерю зрения [20, 26, 27, 29,

57, 68, 131]. Раннее начало (<25 лет) и мужской пол являются основными факторами риска тяжести заболевания. Поэтому тесное сотрудничество с опытным офтальмологом необходимо для ранней диагностики и начала лечения. Все пациенты с ББ должны посещаться офтальмологом с самого начала и через регулярные промежутки времени в 1-2 года, даже без глазных симптомов, особенно в течение первых 5-10 лет после постановки диагноза [20, 29, 60, 131]. Согласно рекомендациям, EULAR 2018 по ведению ББ, «любой глазной пациент с ББ с поражением заднего сегмента должен лечиться системными ГК в сочетании с системными цитостатиками, включая азатиоприн, циклоспорин А, IFN α или моноклональные ингибиторы ФНО- α [57, 58]. Если у пациента начальный или рецидивирующий острый угрожающий зрению увеит, рекомендуются IFX или INF α в сочетании с высокими дозами системных глюкокортикостероидов. К системному режиму можно также добавить интравитреальную инъекцию ГК, особенно в односторонних случаях [11, 58, 92, 209]. У пациентов с изолированным передним увеитом местная терапия часто бывают полезными, но системные иммуносупрессоры могут потребоваться при наличии гипопиона или, когда пациенты имеют высокий риск прогрессирования глазного заболевания (молодые пациенты мужского пола с ранним началом заболевания)» [82, 107]. Наши данные свидетельствуют о преобладании у мужчин глазных проявлений – 68,4% против 45,8% у женщин, т.е в 1,7 раза чаще. Анализ локализации увеита свидетельствует о диагностике заднего и генерализованного увеита, причем и у мужчин, и у женщин встречается с одинаковой частотой. Что касается переднего увеита, то данный вариант выявлен лишь у женщин 9,1%. Рецидивирующее течение увеита наблюдается наиболее часто у мужчин – 92,4% и 72,7% соответственно. Полная потеря зрения достоверно среди мужчин – 11,5% ($p>0,05$).

Поражение сосудов наблюдается примерно в одной трети случаев и может поражать сосуды любого размера, как артериальной, так и венозной систем, что приводит к окклюзии и/или образованию аневризм. Наиболее часто наблюдаемые анатомические патологии - это инфильтрация лимфоцитов и

нейтрофилов, которые повреждают эндотелий сосудов. Данные сосудистых поражений свидетельствуют о достоверном повышении их частоты у мужчин- 31,5% и 12,5% соответственно ($P > 0,05$).

Таким образом гендерное исследование больных с ББ показало, что данная патология чаще встречается у мужчин и протекает тяжелее, чем у женщин. Дебют ББ у мужчин и женщин был приблизительно в одном возрасте, однако клинические проявления в дебюте в зависимости от пола имели свои особенности. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин. Язвы гениталий, поражение глаз и сосудов наиболее часто встречались у мужчин. Из кожных проявлений фолликулитные, папуло-пустулезные поражения наблюдались чаще у мужчин, а рецидивирующая узловатая эритема у женщин.

ББ начинается с активации врожденного иммунитета и продолжается с активацией приобретенного иммунитета [114, 181, 188, 200]. «Модель опасности», предложенная Матцингером, характеризуется чрезмерным иммунным ответом на внешние раздражители. В этой модели в первую очередь активируется врожденный иммунитет и запускается выработка связанных с Th-1 и Th-17 цитокинов приобретенного иммунного ответа клетками врожденного иммунитета, такими как макрофаги и дендритные клетки [100, 105, 150, 189]. ББ также считается нейтрофильным васкулитом, и патогенная роль нейтрофилов, составляющих врожденный иммунитет, хорошо известна [38, 75, 99]. Тот факт, что нейтрофилы, вероятно, гиперактивны через HLA-B*51 и образуют периваскулярную инфильтрацию, может способствовать повреждению тканей, наблюдаемому при ББ [1, 139, 199]. Кроме того, активация нейтрофилов может привести к окислительному стрессу и высвобождению цитокинов, связанных с Th-1 [47, 75, 99, 100]. Тестостерон также может способствовать активации нейтрофилов и клеток Th-1 [47, 99]. Эта ситуация может объяснить, почему ББ протекает тяжелее у пациентов мужского пола. Клетки-естественные киллеры (NK) также могут играть определенную роль, увеличивая ответы CD4 + Th-1 клеток, особенно в активной фазе заболевания [41, 47, 100, 135].

Согласно задачам исследования, нами изучено состояния иммунитета и показателей цитокинов у 26 больных с ББ. В качестве группы сравнения исследованы 15 практически здоровых лиц.

Результаты анализа данных свидетельствуют что у больных с ББ отмечается статистически достоверное снижение относительного количества CD3-клеток ($p < 0,01$) и CD4-клеток ($p < 0,01$). Содержание другой популяции Т-лимфоцитов – CD8-клеток напротив было склонно к повышению ($p > 0,05$). В подгруппе больных с ББ отмечается достоверное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) ($p < 0,01$)

Имеются некоторые доказательства того, что В-клетки играют роль в патогенезе ББ. Например, у пациентов с ББ наблюдается нарушенный ответ на стимуляцию антигеном. Кроме того, у пациентов могут быть повышены уровни волчаночных антикоагулянтов и антифосфолипидов, а также повышенное количество активированных В-клеток и В-клеток памяти. В последнее время в периферической крови больных ББ отмечается снижение активности заболевания CD27+IgA+ В -клеток, которые восстанавливаются после успешного лечения анти-ФНО- α . Из-за увеличения количества В-клеток в воспаленной ткани у пациентов с ББ в качестве объяснения выдвигается перекос в сторону очага воспаления.

Результаты нашего исследования состояния гуморального звена иммунной системы выявил, что у больных с ББ отмечалось статистически достоверное увеличение уровня трех классов иммуноглобулинов IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,05$) и IgG ($p < 0,01$).

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение состояние показателей цитокинов (ИЛ; и ФНО- α) в сыворотке крови.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных в общей группе с ББ в сыворотке крови наблюдается нарушение цитокинового статуса, выражающееся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-6.

Завершая раздел, хотелось отметить, что понимание патогенеза ББ - важный шаг в разработке новых и эффективных методов лечения. Генетическая предрасположенность (HLA и не-HLA-зависимая) с аномальным врожденным гиперовоспалительным ответом и гиперактивностью нейтрофилов являются хорошо известными признаками заболевания. На этом уязвимом фоне факторы экологического и микробного риска могут вызвать воспаление врожденного происхождения, которое впоследствии может поддерживаться адаптивными иммунными ответами.

Неврологическое поражение, которое обычно называют нейро-болезнью Бехчета (НББ), является одной из основных причин длительной заболеваемости и смертности при синдроме Бехчета [39, 55, 177]. Хотя нейробехчет встречается не так часто, представляется важным своевременно распознать и учитывать его при дифференциальной диагностике воспалительных, инфекционных и демиелинизирующих заболеваний ЦНС [38, 39, 138, 190]. Неврологические симптомы могут поражать ЦНС, периферическую нервную систему и быть в виде смешанного паренхиматозного и непаренхиматозного заболевания. НББ встречается у 5–10% пациентов; обычно он появляется в течение 5 лет после начала заболевания и чаще встречается у мужчин [14, 38, 39, 102].

Существует два основных фенотипа НББ: паренхиматозный и непаренхиматозный [39, 177, 190]. Паренхиматозное поражение встречается чаще (около 80% случаев) и в основном поражает ствол головного мозга и базальные ганглии, но также описаны поражения спинного мозга и поражения полушарий [39, 190]. Частыми клиническими проявлениями этой формы заболевания являются головные боли, множественное поражение черепно-мозговых нервов, дисфункция мозжечка, опухолевидные поражения, поражение белого вещества, энцефалопатии и миелопатии. Многие пациенты с паренхиматозными формами НББ молоды и имеют супратенториальное поражение белого вещества и коры головного мозга, которые могут имитировать заболевание белого вещества, или имеют ишемические поражения, которые

могут привести к ошибочному диагнозу рассеянного склероза (РС) или инсульта [39, 80, 178].

Непаренхиматозный НББ возникает как вторичное проявление сосудистых поражений. Следует подчеркнуть, что непаренхиматозный НБД в основном связан с наличием тромбоза твердой мозговой оболочки, образованием внутричерепных и экстракраниальных аневризм и артериального васкулита. Эти формы встречаются реже, чем паренхиматозные формы, и встречаются у 13–23% больных НББ [39, 55, 57, 90, 143]. Форма тромбоза венозных сосудов имеет частое подострое проявление; он тесно связан с системным заболеванием крупных сосудов и, по-видимому, проявляется раньше в ходе болезни [84, 85, 220, 221].

Диагноз НББ обычно сложен и основывается на жестком исключении других неврологических состояний, которые также могут проявляться схожей клинической картиной (например, инфекции ЦНС, опухоли головного мозга и неврологические нарушения из-за введения иммуносупрессивной терапии, используемой в качестве лечения для ББ) [67, 102, 151]. Более того, диагноз обычно основывается на вспомогательных критериях, основанных на данных нейровизуализации (в частности, магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также МР-ангиографии, венографии и компьютерной томографии (КТ)), результатах исследования спинномозговой жидкости, профилях сыворотки, тест на патермию, определение HLA, нейрофизиологическое исследование и, в конечном итоге, биопсию нервной ткани [67, 102, 103, 104, 151].

Согласно задачам, нами представлена клинико-инструментальная характеристику мозговых проявлений у больных ББ в популяции РТ.

Демографические данные и клинические особенности пациентов были зарегистрированы путем просмотра медицинских карт. Среди 62 пациентов с ББ, осмотренные неврологом, 28 соответствовали критериям (НББ). Оставшиеся 34 пациента, на основании результатов нейровизуализации, были классифицированы как имеющие вероятный НББ. Наконец, 28 пациентов были включены в это исследование. Их возраст на начало НББ составлял $27,6 \pm 8,6$ года,

а соотношение мужчин и женщин составило 1,24:1. При анализе медицинской документации выяснилось, что наиболее частые причины обращения в неврологическое отделение включали оценку и купирование головной боли 19 (67,9%), головокружения 5 (17,9%), либо лечение ранее диагностированного цереброваскулярного заболевания 3 (10,7%), периферической невропатии 2 (7,1%) или двигательные расстройства 1 (3,6%). Демографические данные и клинические особенности пациентов были зарегистрированы путем просмотра медицинских карт. Диагноз верифицировался согласно критериям, разработанным Международной группой по изучению ББ (ISGBD, 2014). Оценивались данные физикальных и общеклинических методов обследования, в том числе МРТ структур головного мозга. Каждый больной консультировался невропатологом.

ББ может иметь несколько неврологических проявлений. Однако, головные боли, двигательные симптомы, псевдобульбарная речь и когнитивно-поведенческие изменения более распространены при НББ, чем сенсорная картина, неврит зрительного нерва, межъядерная офтальмоплегия, атаксия конечностей и дизартрия мозжечка, которые следует учитывать при цереброваскулярных заболеваниях, опухолях головного мозга и миелопатиях.

Известно, что головная боль является наиболее частым неврологическим симптомом при ББ [33, 52, 102]. Головная боль может быть вызвана паренхиматозным НББ, сосудистым НББ, повышенным внутричерепным давлением без тромбоза синусных вен, менингитом, воспалением глаз или увеитом и, наконец, изолированной головной болью, не сопровождающейся НББ. Частота первичной головной боли была ниже в группе НББ (44,7%), чем в группе без НББ (75,5%). Хотя ранее предполагалось, что головная боль, вторичная по отношению к НББ или увеиту, составляет меньшую часть головных болей при ББ и авторы пришли к заключению, что наличие НББ увеличивает частоту вторичной головной боли [38, 39, 55, 90, 138]. В соответствии с представленными литературными данными головная боль была наиболее частым неврологическим симптомом в нашей исследуемой популяции и составила

82,1%. Такие симптомы как тошнота и рвота у 12 (42,7%). С одинаковой частотой наблюдались головокружение и психо-эмоциональные расстройства – 67,9%. В меньшей степени были отмечены двигательные и когнитивные нарушения, у 8 (28,6%) и 7 (25,0%) соответственно.

Литературные источники свидетельствуют, что неврологические проявления ББ в среднем проявляются после 5 лет после первых симптомов и мала вероятность ранних их проявлений. Результаты показали, что в 57,1% случаев неврологические проявления наблюдались на поздних сроках (7-9 год) и лишь в 10,7% случаев мозговые изменения наблюдались в дебюте болезни (1-2 год). У остальной части 9 (32,1%) поражение ЦНС наблюдались на 3-6 год болезни. Высокий процент выявления неврологических проявлений на 7-9 году от начала болезни можно объяснить поздней диагностикой, сложностью распознавания и крайне-низкой информированностью врачей о системных васкулитах.

Анализ сопоставления неврологических симптомов с системными проявлениями показал, что у большинства 18 (64,3%) больных системные проявления (стоматит, увеит, узловая эритема, язвенно-некротические поражения гениталий) опережали мозговые. У 3 (10,7%) больных неврологическая симптоматика отмечена в дебюте болезни, а у каждого четвертого больного 7 (25,0%) они развивались одновременно.

МРТ – это золотой стандарт радиологического исследования для установления диагноза НББ. МРТ головного мозга весьма чувствительный метод для выявления вовлечения мозга у пациентов с паренхиматозным нейробехчетом, предоставляя прямую информацию о локальной гипоперфузии, при которой могут наблюдаться небольшие очаги васкулитных поражений [39, 102]. Локализация васкулитных гипоперфузий играет большую роль в плане дифференциальной диагностики и как правило при ББ ствол мозга является предпочтительным местом поражения, но могут быть вовлечены мост, средний мозг и промежуточный мозг [39, 85, 102].

Всем больным (n=28) с установленным диагнозом ББ нами было проведено МРТ – исследование структур головного мозга. В целом МРТ – изменения были отмечены у подавляющего большинства больных ББ – 93%. Интересен факт отсутствия мозговых клинических проявлений у двоих больных ББ, хотя МРТ – картина была достаточно яркая.

Структурная характеристика МРТ – признаков представлена гидроцефалией – 22 (84,6%), атрофическими изменениями зрительных нервов – 11 (42,3%), признаками лакунарного инфаркта – 8 (30,8%), формированием пустого «турецкого» седла – 15 (57,7%). Наряду с вышеуказанными изменениями отмечались и поражения синусов (гайморит – 8 (30,8%), сфеноидит – 11 (42,3%). Лишь у 1 (3,8%) больного МРТ-признаки патологического образования и очагового поражения головного мозга не установлены

Нарушение вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с ББ до сих пор является предметом дискуссий, хотя для подтверждения нарушения ВНС использовались различные подходы (включая анализ вариабельности сердечного ритма во временной и частотной областях и анализ вариабельности турбулентности сердечного ритма) [64, 197]. В литературе мало исследований, в которых оценивалась функция ВНС у пациентов с ББ, с противоречивыми результатами и разной степенью участия. Суточный профиль сердечной изменчивости у пациентов с ББ не изучался. Из-за противоречивых результатов этих исследований и отсутствия исследований ВСР у пациентов с ББ в Таджикской популяции мы сочли важным оценить вегетативную функцию сердца по вариабельности сердечного ритма у пациентов с ББ и контрольной группы; оценить циркадные изменения ВСР; и исследовать взаимосвязь параметров вегетативной функции с оценкой активности заболевания и параметрами воспаления.

В исследование включены 22 пациента с болезнью Бехчета и здоровые (n=22) и соответствовали 1: 1 по полу и возрасту пациентам с ББ. Всем участникам проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование. Большинство биохимических параметров (общий холестерин, глюкоза,

креатинин, гемоглобин) в группах сравнения были сопоставимы и лишь СРБ имел достоверные различия и находился в диапазоне $7,2\pm 4,6$ и $2,7\pm 1,7$ соответственно ($p < 0,001$)

Анализировались временные и частотные параметры ВСР за весь 24-часовой период. Стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR было значительно ниже в группе пациентов по сравнению со здоровой контрольной группой ($p < 0,01$). Аналогично среднеквадратичные различия между последовательными интервалами RR, процент соседних интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс и ВЧ компонента; показатели парасимпатической активности также были значительно ниже в группе ББ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p > 0,05$ соответственно). Показатель симпатовагального баланса (соотношение НЧ/ВЧ) был достоверно выше в группе ББ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Однако показатели симпатической активности (компонент ВЧ) были сопоставимы между двумя группами.

СРБ считается острофазовым белком, свидетельствующий о воспалении и ранее проводимые нами исследования выявили их достоверное повышение у больных с ББ. Мы сочли необходимым провести корреляцию между параметрами ВСР и СРБ, а также с длительностью заболевания в группе ББ. Не было выявлено значимой корреляции СРБ или продолжительности заболевания с показателями ВСР у пациентов с ББ. Что касается оценки активности, то между отношением НЧ/ВЧ и оценкой ВДСАФ наблюдалась значительная отрицательная умеренная корреляция ($r = -0,307$, $p = 0,07$)

Таким образом, диапазон мозговых проявлений у обследованных больных ББ весьма разнообразен – от головных болей до двигательных и когнитивных нарушений, при этом их частота прогрессирует с длительностью болезни. В ассоциации с системными проявлениями в большинстве случаев уступает им и лишь в 10% случаев дебютирует.

МРТ-картина структур головного мозга больных ББ весьма разнообразна и имеет большое диагностическое значение уже на ранних стадиях болезни, зачастую опережая клинические проявления.

У пациентов с ББ наблюдалось снижение ВСП как во временной, так и в частотной областях, что отражало снижение парасимпатического тонуса. Наши результаты свидетельствуют о нарушении вегетативной функции сердца у пациентов с НББ, несмотря на отсутствие явного поражения сердца и симптомов. При этом, суточный ритм variability сердечного ритма у больных ББ сохраняется.

Выводы

1. Ретроспективный анализ медицинской документации (n=101) пациентов, направленных в специализированный ревматологический центр с подозрением на ББ показал, что у 43 (42,6%) больных установлен окончательный диагноз ББ, у 19 (18,8%) вероятный диагноз ББ, а у 39 (38,6%) пациентов ББ был исключен. Наиболее частыми симптомами, по поводу которых направлены пациенты, были поражения полости рта, глаз и половых органов – 67,3%, 31,7% и 22,8% соответственно. С наибольшей частотой терапевты (33,7%), стоматологи (18,8%) и офтальмологи (16,8%) направляли пациентов с подозрением на ББ. При этом 64,4% больных на 7-9 годы с начала болезни обращаются к ревматологу [2-А, 5-А, 8-А].
2. Сравнительная характеристика больных с установленным диагнозом ББ и без выявила ряд особенностей. Пациенты в группе ББ имели более высокую частоту семейного анамнеза ББ (11,3%) против 2,6% без ББ. При этом значительных возрастных различий в сравниваемой когорте не наблюдалось. Частота афтозного стоматита была одинаково высока в двух сравниваемых группах, напротив поражения гениталий, и глаз с высокой вероятностью были значительными предикторами ББ [2-А, 8-А].
3. Демографическая и этническая характеристика ББ в популяции Таджикистана выявила ряд особенностей. Из 62 обследованных пациентов мужчины составили 61,3%, средний возраст 30,2 лет. Наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов были смешанные браки (узбеки+таджики) с отягощённым семейным анамнезом по ревматическим заболеваниям у 17 (27,4%) пациентов с ББ. В среднем ББ дебютировала в 22 года и почти (54,8%) каждый второй больной находился в возрастной категории 22-30 лет, а для формирования развернутой клинической картины требовалось в среднем 7,3 года [3-А, 5-А, 7-А].
4. Наиболее распространенными симптомами были кожно-слизистые поражения и увеит, а частота их встречаемости имела половую избирательность. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления

встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин (94,7% и 95,8%). При этом язвы гениталия, поражения глаз и сосудов наиболее часто наблюдались у мужчин и имели тяжелое течение по сравнению с женским полом [3-А, 7-А].

5. У больных с болезнью Бехчета установлены нарушения в иммунном статусе, выражающиеся снижением активности клеточного (CD3, CD4, ИРИ) и усилением гуморального звена (IgA, IgM, IgG) иммунитета. Кроме этого, имеются нарушения цитокинового статуса, которое выражаются снижением содержания ИЛ-6 и повышением уровня цитокина ФНО- α , которые ассоциировались с давностью заболевания [1-А, 2-А, 8-А].
6. Неврологические проявления ББ наблюдались у 45,2% больных, в 57,1% случаев встречались в поздних стадиях (7-9 лет) и лишь у 10,7% в дебюте болезни. Анализ сопоставления мозговых и системных (увейт, стоматит, кожные проявления, язва гениталий) показал, что у 18 (64,3%) больных системные проявления опережали неврологические. Помимо общих жалоб (головные боли и др.) имело место и структурные изменения головного мозга, выявленные при помощи МРТ, включая гидроцефалию – 84,6%, атрофические изменения зрительных нервов – 42,3%, лакунарный инфаркт – 30,8% и формирования пустого «турецкого седла» (57,7%) и зачастую опережая клинические проявления [4-А, 6-А].
7. Оценка вегетативной нервной системы путем изучения ВСП у больных с ББ выявил снижения ВСП как во временной, так и в частотной областях по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о снижении парасимпатического тонуса сердечной мышцы, при сохраненном суточном ритме сердца [4-А, 5-А, 6-А].

Рекомендации по практическому применению результатов

1. Полисиндромность, отсутствие специфических лабораторных исследований, а также поздняя диагностика диктует необходимость широкое использование среди ревматологов, терапевтов, офтальмологов, стоматологов, дерматологов, гинекологов разработанных международных критериев с балльной оценкой для своевременной постановки диагноза.
2. Разработанный алгоритм диагностики ББ позволяет межэкспертный (междисциплинарный) подход уже в дебюте болезни
3. Паттергический тест является важным проявлением для ранней диагностики ББ, удобен в практическом применении и малозатратный.
4. Правильно собранные данные лиц с акцентом на семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям, учет факторов риска играет ключевую роль в диагностике и разработки тактики введения системных васкулитов.
5. С целью раннего выявления неврологических осложнений и нарушения со стороны сердца МРТ головного мозга и холтеровское мониторирование может быть применены в качестве рутинного исследования. Вариабельность сердечного ритма, как практический инструмент, может быть применен для ритмического наблюдения за пациентами с ББ.

Список литературы

1. Алекберова З.С. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета [текст] /З.С. Алекберова// Научно-практическая ревматология. – 2015. – №54(4). – С. 367-370.
2. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция) [Текст] /З.С. Алекберова// Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51 (1). – С. 52-58.
3. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. В кн.: Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации [Текст] /З.С. Алекберова, Т.А. Лисицына// Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 210-228.
4. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: клинико-демографические аспекты [Текст] /З.С. Алекберова, Ф.И. Измаилова, М.Т. Кудаев// Терапевтический архив. – 2013. – № 85(5). – С. 48–52.
5. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: монография [Текст] /З.С. Алекберова, Т.А. Лисицына, М.Т. Кудаев// М. – 2022. – 119 с.
6. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация [Текст] /З.С. Алекберова// Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54(3). – С. 244-246.
7. Алекберова З.С. Болезнь Великого шелкового пути: от преданий в XXI век [Текст] /З.С. Алекберова// Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53(1). – С. 5-8.
8. Алекберова З.С. Демографические аспекты болезни Бехчета [Текст] /З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева, И.А. Гусева// Рус. мед. ж. – 2010. – №11. – С. 740-743.
9. Алекберова З.С. Сосудистые проявления болезни Бехчета [Текст] /З.С. Алекберова, А.В. Елонаков, Э.С. Мач// Тер. архив. – 2005. – №5. – С. 39-41.
10. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром: клинический случай и обзор литературы [Текст] /Е.А. Потрохова [и др.]// Рос вестн перинатол и педиатр. – 2021. – №66:(2). – С. 110-115. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–110–115.

11. Болезнь Бехчета (ББ): клинические рекомендации. 2018. [Behçet's disease (BD): Clinical guidelines. 2018 (In Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (Дата доступа: 2020).
12. Болезнь Бехчета (клинический случай) [Текст] /Е.А. Бондаренко [и др.]// Медицинский алфавит. – 2020. – №31. – С. 34-37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-34-37>.
13. Болезнь Бехчета в терапевтической клинической практике [Текст] /Р.Ф. Хамитов [и др.]// Казанский мед.ж.. 2013. №4. С. 545-548.
14. Болезнь Бехчета с неврологическими проявлениями [Текст] /В.Д. Пивень [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №119(10). – С. 67-73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910167>.
15. Болезнь Бехчета с поражением венозного русла: клиническое наблюдение [Текст] /Н.В. Воронина [и др.]// Дальневосточный медицинский журнал. 2019. №2. С. 90-93. DOI:10.35177/1994-5191-2019-2-90-93.
16. Болезнь Бехчета: внутрисердечный тромбоз (описание двух наблюдений и обзор литературы) [Текст] /З.С. Алекберова [и др.]// Терапевтический архив. – 2017. – №89(5). – С. 79-82. doi:10.14412/terarkh20178964-20.
17. Болезнь Бехчета: клиничко-гендерные ассоциации [Текст] /З.С. Алекберова [и др.]// Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, №2. – С. 84-89.
18. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии [Текст] /Т.А. Лисицына [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 5. – С. 553-563.
19. Болезнь Бехчета: клинический случай [Текст] /А.В. Бурлуцкая [и др.]// МНИЖ. –2022. – №2-2 (116). – Р. 85-88.
20. Головач И.Ю. Поражения глаз при системных васкулитах [текст] / И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, Т.Б. Бевзенко // Тематичний номер Кардиология, Ревматология, Кардиохирургия. – 2018. – Т.58, № 3. – С.58-61
21. Головач И.Ю. Современный взгляд на этиологию, эпидемиологию и клинические проявления болезни Бехчета [текст]/И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина// Ревматология ПЛ. – 2020– том 9, №1. – С. 34-44.

22. Головач И.Ю. Терапевтические возможности и современные подходы к лечению болезни Бехчета [Текст]/И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина// Ж. Vol', sustavy, rozvonočnik. – 2020.– №1, Т. 10. – С. 39-46.
23. Голоева Р.Г. Болезнь Бехчета: поражение кишечника [Текст] /Р.Г. Голоева, З.С. Алекберова// Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(6). – С. 767-776.
24. Голоева Р.Г. Поражение легких при болезни Бехчета [Текст] /Р.Г. Голоева, З.С. Алекберова, Т.В. Лапина// Научно-практическая ревматология. – 2009. – №4. – С. 90-96.
25. Два случая болезни Бехчета [Текст] /Маслянский А. Л. [и др.]// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2009. – №2. – С.105-109.
26. Двусторонний гемофтальм — первый симптом болезни Бехчета (Клинический случай) [Текст] /О.Ю. Яценко [и др.]// Офтальмология. – 2016. – №13(4). – С. 282-289.
27. Ермакова Н.А. Клиника, диагностика, этиопатогенез и лечение глазных проявлений болезни Бехчета [Текст] /Н.А. Ермакова// Вопросы современной педиатрии. – 2009. – №81 (6). – С. 64-70.
28. Измайлова Ф.И. Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (Обзор литературы) [Текст] /Ф.И. Измайлова, З.С. Алекберова// Современная ревматология. – 2014. – №8(1). – С. 53-58.
29. Клинический случай болезни Бехчета [Текст] /Б. Азизов [и др.]// Медицина и инновации. – 2021. – №1(1). – С. 145–147.
30. Лисина Л.П. Редкие ревматические заболевания в практике ревматолога консультативной поликлиники [Текст] /Л.П. Лисина, Я.В. Запорошук// ТМЖ. – 2007. – №3 (29). – С. 53-54.
31. Лисицына Т.А. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/ синдромом Бехчета (EULAR, 2018) [Текст]/Т.А. Лисицына, З.С.

- Алекберова, Р.Г. Голоева// Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57(2). – С. 133-141.
32. Мирсаидова М.А. Клинико-микробиологические аспекты болезни Бехчета [текст] / М.А. Мирсаидова, Д.Ф. Порсохонова, Ю.Н. Раджабова// Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2019. – №4. – С. 134-138.
33. Мирсаидова М.А. Этнические аспекты характерные для болезни Бехчета [текст] /М.А. Мирсаидова, Ю.Н. Раджабова// Новости дерматовенерологического и репродуктивного здоровья. Ташкент. – 2017. – №1 (77). – С. 142-144.
34. Мирсаидова М.А. Иммуногенетические аспекты болезни Бехчета [текст]/М.А. Мирсаидова, Ю.Н. Раджабова// Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2016. – №3, Т.4. – С. 5-8.
35. Моисеев С.В. Современные представления о болезни Бехчета [Текст] /С.В. Моисеев [и др.]// Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – №3. – С. 58–66.
36. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации [Текст] /Под ред. Е.Л. Насонова // М., ГЭОТАР-медиа. – 2019. – 464 с.
37. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека [Текст] /Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев// Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54(1). – С. 60-77.
38. Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета [Текст] /П.С. Овчаров [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – №116(6). – С. 76-86.
39. Неврологические проявления болезни Бехчета [Текст] /Г.Н. Задорина [и др.]// Неврологический журнал. – 2017. – №22 (3). – С. 148–156.
40. Нугуманова А.М. Клинический случай болезни Бехчета в практике офтальмолога [Текст] /А.М. Нугуманова, А.Н. Самойлов // Практ. мед. – 2012. – Т. 2, №4. – С. 128-130.

41. Особенности системной продукции цитокинов при болезни Бехчета, протекающей в ассоциации с увеитом и без глазных поражений [Текст] /Е.С. Сорожкина [и др.]// Медицинская иммунология. – 2021. – Т.23, №5. – С.1079-1088.
42. Поражение кишечника при болезни Бехчета [Текст] /Р.Г. Голоева [и др.]// Терапевтический архив. – 2019. – 91(5). – С. 118-126.
43. Порсохонова Д.Ф. Комплексная терапия болезни Бехчета с использованием лазерного аппарата Матрикс-ВЛОК [текст] /Д.Ф. Порсохонова, М.А. Мирсаидова, Ю.Н. Раджабова// Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент. – 2018. – №2. (38) – С. 43-46.
44. Применение внутривенного лазерного облучения крови при лечении больных синдромом Бехчета [текст] /Д.Ф. Порсохонова [и др.]// Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019; 22(3–4): 104-110.
45. Проблемы и особенности современного течения и лечения болезни Бехчета в среднеазиатском регионе [Текст] /Д.Ф. Порсохонова [и др.]// Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – №22(1-2). – № 24-28.
46. Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом [текст]/Ё.У. Саидов [и др.]// Научно-практическая ревматология. - 2020. –58(2). – С. 165-170.
47. Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета [Текст] /К.С. Нурбаева [и др.]// Современная ревматология. – 2022. – №16(4). – Р. 74-79.
48. Сайфутдинов Р.Г. Болезнь бехчета (клинический случай) [Текст] / Р.Г. Сайфутдинов, Р.Р. Ахунова, Т.Б. Сибгатуллин // Казанская медицинский журнал. – 2014. – №3 (6). – С. 63-71.
49. Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения /З.С. Алекберова [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2019. – 57(5). – С. 528-531.

50. Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета [Текст] /Т.А. Лисицына [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2021. – №59(2). – С.173-183.
51. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанного на принципах стратегии «Тreat to target» [текст] /С.Б. Бекмуродзода [и др.]// Вестник Авиценны. – 2019. – № 3. (21) – С. 426-431.
52. Фатима И.И. Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты [Текст] /И.И. Фатима, С.А. Земфира // Современная ревматология. – 2014. – Т.8, № 1. – С.53-58.
53. Шодиев Б.Р. Характеристика сопутствующей патологии при ревматических заболеваниях [текст] /Б.Р. Шодиев [и др.]// Ж. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. – №4. – С. 97-103.
54. Шукурова С.М. Коморбидность при ревматических заболеваниях [текст] /С.М. Шукурова// Монография Издание: Тайрон. – 2021. – 348 с.
55. Шукурова С.М. Поражение нервной системы при болезни Бехчета [Текст] /С.М. Шукурова, М.Х. Махсудова// РМЖ. – 2017. – №7. – С. 457-461.
56. Ювенильная болезнь Бехчета: клиническое наблюдение [Текст] /Н.В. Соболюк [и др.]// Вопросы современной педиатрии. – 2016. – 15 (4). – С. 405-413.
57. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome [Text]/G. Hatemi [et al.]// Ann Rheum Dis. – 2018. – №77(6). – P. 808-818.
58. Alibaz-Oner F. Advances in the Treatment of Behçet’s Disease [Text] /F. Alibaz-Oner, H. Direskeneli// Curr Rheumatol Rep. – 2021. – №23(6). – P. 47.
59. Alpsoy E. Behçet’s disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions [Text] /E. Alpsoy// J Dermatol. – 2016. – №43(6). – P. 620-632.

60. An Algorithm for the Diagnosis of Behçet Disease Uveitis in Adults [Text] /I. Tugal-Tutkun [et al.]// Ocul. Immunol. Inflamm. – 2020. – P. 1-10.
61. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study [Text] /B. Atienza-Mateo [et al.]// Rheumatology (Oxford). – 2018. – №57(5). – P. 856-864.
62. Anti-TNF- α therapy for refractory uveitis associated with Behçet's syndrome and sarcoidosis: a single center study of 131 patients [Text] /K. Kunimi [et al.]// Ocul Immunol Inflamm. – 2020. – P. 1-8.
63. Apremilast for Behçet's syndrome - a phase 2, placebo-controlled study [Text] /G. Hatemi [et al.]// N Engl J Med. – 2015. – №372(16). – P. 1510-1518.
64. Behbahani S. Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: a methodological review [Text] /S. Behbahani, F. Shahram// Turk Kardiyol Dern Ars. – 2020. – №48(3). – P. 312-327.
65. Behcet's disease criteria [Text]/F. Davatchi [et al.]// J Med Surg Pathol. – 2016. – №2(141). – P. 2.
66. Behcet's disease presenting with pulmonary thromboembolism [Text] /S. Abuzaina [et al.]// Tuberk Toraks. – 2020. – №68 (3). – P. 337-341.
67. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Text] /F. Davatchi [et al.]// Expert Rev Clin Immunol. – 2017. – №13(1). – P. 57-65.
68. Behçet's syndrome and ocular involvement: Changes over time [Text] /C. Posarelli [et al.]// Clin. Exp. Rheumatol. – 2020. – №38. – P. 86-93.
69. Behçet's: A Disease or a Syndrome? Answer from an Expression Profiling Study [Text] /A.K. Oğuz [et al.]// PloS One. – 2016. – №11(2). – P. e0149052.
70. Behcet's disease in budd-chiari syndrome [Text] /A.C. Desbois [et al.]// Orphanet J Rare Dis. – 2015. – №9. – P. 104. 10.1186/s13023-014-0153-1.
71. Behcet's disease in Iran: analysis of 7,641 cases [Text] /F. Davatchi [et al.]// Mod Rheumatol. – 2019 Nov. – №29((6)). – P. 1023-1030.

72. Behcet's disease under microbiotic surveillance? A combined analysis of two cohorts of Behcet's disease patients [Text] /T.B. van der Houwen [et al.]// Front Immunol. – 2020. – №11. – P. e1192.
73. Behçet's disease: a new look at pathophysiology, clinical features, and treatment options [Text] /A. Greco [et al.]// Auto immun Rev. – 2018. – №17(6). – P. 567–575.
74. Behcet's Disease: An In-Depth Review about Pathogenesis, Gastrointestinal Manifestations, and Management [Text] /Anthony Nguyen [et al.]// Inflamm Intest Dis. – 2021 Dec. – №6(4). – P. 175-185.
75. Behçet's syndrome as a model of thrombo-inflammation: the role of neutrophils [Text] /G. Emmi [et al.]// Front Immunol. – 2019. – №10. – P. 1085.
76. Behcet's syndrome: a modern view [Text] /H. Yazici [et al.]// Nat Rev Rheumatol. – 2018. – №14. – P. 119.
77. Benefits and limitations of genome-wide association studies [Text] /V. Tam [et al.]// Nat Rev Genet. – 2019. – №20. – P. 467-484.
78. Bettiol A. Behçet: the syndrome [Text] /A. Bettiol, D. Prisco, G. Emmi// Rheumatology (Oxford). – 2020. – №59 (Suppl. 3). – P. 101-107.
79. Bifidobacteria abundance-featured gut microbiota compositional change in patients with Behcet's disease [Text] /J. Shimizu [et al.]// PLoS One. – 2016. – №11. – P. e0153746.
80. Cano-Gamez E. From GWAS to function: using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases [Text] /E. Cano-Gamez, G. Trynka// Front Genet. – 2020. – №11. – P. 424.
81. Cardiovascular involvement in Behcet's disease [Text] /A.C. Desbois [et al.]// Rev Med Interne. – 2014. – №35(2). – P. 103-111.
82. Celiker H. Conventional immunosuppressive therapy in severe Behcet's uveitis: the switch rate to the biological agents [Text] /H. Celiker, H. Kazokoglu, H. Direskeneli// BMC Ophthalmol. – 2018. – №18(1). – P.261.

83. Celiker H. Long-term efficacy of pegylated interferon alpha-2b in Behçet's uveitis: a small case series /H. Celiker, H. Kazokoglu, H. Direskeneli// Ocul Immunol Inflamm. – 2019. – №27(1). – P.15-22.
84. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease /D. Saadoun [et al.]// Arthritis Rheum. – 2009. – №61(4). – P. 518-526. doi: 10.1002/art.24393.
85. Cerebral venous thrombosis is associated with the major vessel disease Behçet's disease [Text] /R. Tunc [et al.]// Ann Rheum Dis. – 2004. – №63. – 1693-1694.
86. Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan [Text] /Y. Soejima [et al.]// Arthritis Res Ther. – 2021. – №23((1)). – P. 49.
87. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center [Text] /I. Hatemi [et al.]// Medicine (Baltimore). – 2016. – №95(16). – P. e3348.
88. Chen J. A case of refractory intestinal Behçet's disease treated with tocilizumab, a humanised anti-interleukin-6 receptor antibody [Text] /J. Chen, S. Chen, J. He// Clin Exp Rheumatol. – 2017. – №35 Suppl 108(6). – P. 116-118.
89. Cheon J.H. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease [Text] /J.H. Cheon, W.H. Kim// Curr Opin Rheumatol. – 2015. – №27. – P. 24-31.
90. Clinical and imaging features of spinal cord type of neuro Behçet disease: A case report and systematic review [Text] /H.M. Liu [et al.]// Medicine. – 2017. – №96. – P.40(e7958).
91. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in behcet syndrome [Text] /E. Seyahi [et al.]// Medicine. – 2015. – №94. – P. e1899.
92. Clinical Features and Algorithm of Treatment. 2020 JSBD Clinical Practice Guidelines for Behçet's Disease Mizuki N, Takeuchi M, editors [Text] /K. Nakamura [et al.]// Tokyo: Shindan To Chiro Sha, Inc. – 2020. – p. 20-23.

93. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial [Text] /F. Davatchi [et al.]// Mod Rheumatol. – 2009. – №19. – P. 542-549.
94. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behcet's disease, and recurrent aphthous stomatitis [Text] /K. Manthiram [et al.]// Proc Natl Acad Sci USA. (2020) 117:14405–11. 10.1073/pnas.2002051117.
95. Comparative study of corticosteroid monotherapy, and TNF inhibitors with or without corticosteroid in patients with refractory entero-Behcet's disease [Text] /I. Miyagawa [et al.]// Arthritis Res Ther. – 2019 Jun. – №21((1)). – P. 151.
96. Comparative study of infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to Behçet's disease: national multicenter study of 177 cases [Text] /B. Atienza-Mateo [et al.]// Arthritis Rheum. – 2019. –№71(12). – P.2081-2089.
97. Comparison of methods that use whole genome data to estimate the heritability and genetic architecture of complex traits [Text] /L.M. Evans [et al.]// Nat Genet. – 2018. – №50. – P. 737-745.
98. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study [Text] /Y. Kirino [et al.]// Arthritis Res Ther. – 2016. – №18. – P. e217.
99. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease [Text] /A. Le Joncour [et al.]// Ann Rheum Dis. – 2019. – №78. – P. 1274-1282.
100. Cytokines and Behcet's Disease [Text] /Z.Y. Zhou [et al.]//Autoimmun Rev. – 2012. – №11(10). – P. 699-704.
101. Demographic and clinical features of Behcet's disease in Azerbaijan [Text] /A. Khabbazi [et al.]// Int J Rheum Dis. – 2018 May. – №21(5). – P. 1114-1119.
102. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations [Text] /S. Kalra [et al.]// J Neurol. – 2014. – №261. – P. 1662-1676. 10.1007/s00415-013-7209-3.

103. Diagnosis of Behçet's disease: clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses [Text] /M. Kiafar [et al.]// BMC Rheumatol. – 2021 Jan. – №5 (1). – P. 2.
104. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time [Text] /F. Davatchi [et al.]// Clin Rheumatol. – 2011. – № 30 (9). – P. 1151-1155.
105. Disturbed Th17/Treg Balance, Cytokines, and MiRNAs in Peripheral Blood of Patients With Behçet's Disease [Text] /M. Ahmadi [et al.]// J Cell Physiol. – 2019. – №234(4). – P. 3985-3994.
106. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease [Text] /K. Masuda [et al.]// Lancet. – 1989. – 20. – P.1093-1096.
107. Effect of interferon alfa-2a treatment on adaptive and innate immune systems in patients with Behçet disease uveitis [Text] /O. Albayrak [et al.]// Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2019. – №60(1). – P. 52-63.
108. Effectiveness and safety of interferon α 2a as an add-on treatment for refractory Behçet's uveitis [Text] /J. Shi [et al.]// Ther Adv Chronic Dis. – 2019. – №10. – P. 78-81.
109. Effectiveness of infliximab and interferon alpha-2a for the treatment of Behçet's uveitis: customizing therapy according to the Clinical Features [Text] /L. De Simone [et al.]// Ocul Immunol Inflamm. – 2020. – P. 1-9.
110. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behçet's disease [Text] /G. Mumcu [et al.]// Int J Dermatol. – 2013. – №52. – P. 1561-1566.
111. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study [Text] /C. Fabiani [et al.]// Clin Rheumatol. – 2017. – №36. – P. 183-189.
112. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: a prospective observational study [Text] /L. Hirahara [et al.]// Mod Rheumatol. – 2020. – P.1-6.

113. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience [Text] /G. De Luca [et al.]// Rheumatology (Oxford). – 2020. – №59(1). – P.171-175.
114. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: a systematic literature review [Text] /A. Gómez-Gómez [et al.]// Semin Arthritis Rheum. – 2020. – №50(6). – P. 1299-1306.
115. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin treatment in refractory Behçet's disease with different organ involvement: a case series [Text] /L. Cantarini [et al.]// Isr Med Assoc J. – 2016. – №18(3-4). – P. 238-242.
116. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study [Text] /G. Emmi [et al.]// Clin Rheumatol. – 2016. – №35. – P.1281-1286.
117. Efficacy of anti-TNF α in severe and refractory neuro-Behçet disease: an observational study [Text] /A.C. Desbois [et al.]// Medicine (Baltimore). – 2016. – №95(23). – P. e3550.
118. Efficacy of infliximab for early remission induction in refractory uveoretinitis associated with Behçet disease: a 2-year follow-up study [Text] /H. Keino [et al.]// Ocul Immunol Inflamm. – 2017. – №25(1). – P. 46-51.
119. Elevated serum TREM-1 is associated with periodontitis and disease activity in rheumatoid arthritis [Text] /N. Inanc [et al.]//Sci Rep. – 2021. – №11. – P. 2888.
120. Emmi G. Behçet's syndrome: focus on pathogenetic background, clinical phenotypes and specific treatments [Text] /G. Emmi, D. Prisco// Intern Emerg Med. – 2019. – №14(5). – P. 639-643.
121. Epidemiological, clinical, and therapeutic characteristics of Behçet's disease: a monocentric study in Tunisia [Text] /Fatma Daoud [et al.]// Pan African Medical Journal. – 2021. – №40(13). – P.146.
122. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea [Text] /D. Bang [et al.]//. Yonsei Med J. – 1997. – №38. – P. 428-436.

123. Esatoglu S.N. Update on the treatment of Behçet's syndrome [Text] /S.N. Esatoglu, G. Hatemi// Intern Emerg Med. – 2019. – №14(5). – P. 661-675.
124. Eser Ozturk H. Tocilizumab for the treatment of Behçet uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy [Text] /H. Eser Ozturk, M. Oray, I. Tugal-Tutkun// Ocul Immunol Inflamm. – 2018. – №26(7). – P. 1005-1014.
125. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study [Text] /M. Takeuchi [et al.]// Ophthalmology. – 2014. – №121(10). – P. 1877-1884.
126. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants [Text] /K. Watanabe [et al.]// J Gastroenterol. – 2020 Jul. – №55((7)). – P. 679-700.
127. Eye and Behçet's disease [Text] /I. Ksiaz [et al.]// J. Fr. Ophtalmol. – 2019. – Vol. 42, №4. – P. e133-e146.
128. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases [Text] /A. Feigenbaum// Br J Ophthalmol. – 1956. – №40. – P. 355-357.
129. For the French Uveitis Network Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network [Text] /H. Vallet [et al.]// Arthritis Rheum. – 2016. – №68(6). – P. 1522-1530.
130. Gensterblum-Miller E. Novel transcriptional activity and extensive allelic imbalance in the human MHC region [Text] /E. Gensterblum-Miller, W. Wu, A.H. Sawalha// J Immunol. – 2018. – №200. – P. 1496-1503.
131. Geographical variations in ocular and extra-ocular manifestations in Behçet's disease [Text] /F. Shahram [et al.]// Eur. J. Rheumatol. – 2019. – №6. – P. 199-206.
132. Guedes-Barbosa L.S. Oral and genital ulcers in Behçet's disease [Text] /L.S. Guedes-Barbosa// N Engl J Med. – 2019. – №380. – P. e7.

133. Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: a secondary publication [Text] /K. Nakamura [et al.]// J Dermatol. – 2020. – №47. – P. 223-235.
134. Hanna Z. Ocular Manifestations of Behçet's Disease: An Update on Diagnostic Challenges and Disease Management [Text] /Z. Hanna, T. Anna// J Clin Med. – 2021 Nov. – №10(21). – P. 5174.
135. Hasan M.S. Circulating NK cells and their subsets in Behcet's disease [Text] /M.S. Hasan, P.L. Ryan, L.A. Bergmeier// Clin Exp Immunol. – 2017. – №188. – P. 311-322.
136. Hatemi I. Gastrointestinal involvement in Behçet disease [Text] /I. Hatemi, G. Hatemi, A.F. Çelik// Rheum Dis Clin N Am. – 2018. – №44(1). – P. 45-64.
137. High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behcet's disease: a pilot double-blind controlled study [Text] /M. Mohammadi [et al.]// Int J Rheum Dis. – 2017. – №20(9). – P. 1269-1276.
138. Hisanaga K. Neuro-Behçet Disease, Neuro-Sweet Disease, and Spectrum Disorders [Text] /K. Hisanaga //Intern Med. – 2022 Feb 15. – №61(4). – P. 447-450.
139. HLA-B51 Carriers Are Susceptible to Ocular Symptoms of Behçet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey [Text] /Y. Horie [et al.]// Ocul. Immunol. Inflamm. – 2015. – №25. – P. 37-40.
140. Hu Y.C. Clinical manifestations and management of pediatric Behçet's disease [Text] /Y.C. Hu, B.L. Chiang, Y.H. Yang// Clin Rev Allergy Immunol. – 2020. – №7. – P. 1-10.
141. Hussein M.A. Vision-Threatening Behcet's Disease: Severity of Ocular Involvement Predictors [Text] /M.A. Hussein, I.M. Eissa, A.A. Dahab// J. Ophthalmol. – 2018. – P. 1-6.
142. Immunopathogenesis of Behcet's Disease [Text] /B. Tong [et al.]// Front Immunol. – 2019. – №10. – P. 665.

143. Ina K. Behçet 's Syndrome Apart from the Triple Symptom Complex: Vascular, Neurologic, Gastrointestinal, and Musculoskeletal Manifestations. A Mini Review [Text] /K. Ina, L. Fabian// Front Med (Lausanne). – 2021. – №8. – P. e639758.
144. Incidence and severity of Behcet's disease is decreasing: a changing trend in epidemiological spectrum possibly associated with oral health [Text] /G. Mumcu [et al.]// Turk J Med Sci. – 2020. – №50. – P. 1587-1590.
145. Incidence, prevalence, and mortality of Adamantiades-Behcet's disease in Korea: a nationwide, population-based study (2006-2015) [Text] /Y.B. Lee [et al.]// J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – №32. – P. 999-1003.
146. Infliximab for uveitis of Behçet's syndrome: a trend for earlier initiation [Text] /G. Guzelant [et al.]// Clin Exp Rheumatol. – 2017. – 35 Suppl 108(6). – P. 86-89.
147. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease [Text] /B. Zeydan [et al.]// Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2016. – №3(5). – P. e258.
148. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study [Text] /T. Hibi [et al.]// Medicine (Baltimore). – 2016. – №95(24). – P. e3863.
149. Interleukin-6 in neuro-Behcet disease: Association with disease subsets and long-term outcome [Text] /G. Akman-Demir [et al.]// Cytokine. – 2008. – №44. – P.373-376.
150. Interleukin-26 is overexpressed in Behçet's disease and enhances Th17 related - cytokines [Text] /W. Kaabachi [et al.]// Immunol Lett. – 2017 Oct. – №190. – P. 177-184.
151. 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 [Text] //J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2014. – №28. – P. 338-347.

152. Karadag O. Management of Behcet's syndrome [Text] /O. Karadag, E.C. Bolek// Rheumatology. – 2020.– №59.– P.108-117.
153. Kilian N.C. Behcet's disease in the United States: a single center descriptive and comparative study [Text] /N.C. Kilian, A.H. Sawalha// Eur J Rheumatol. – 2017. – №4. – P. 239-244.
154. Köse H.C. Clinical follow-up of patients with Behçet uveitis after discontinuation of infliximab therapy [Text] /H.C. Köse, N. Yalçındağ// Ocul Immunol Inflamm. – 2020. – P. 1-5.
155. Leccese P. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis [Text] /P. Leccese, E. Alpsy// Front Immunol. – 2019. – №10(10). – P. 1067.
156. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease [Text] /Y.S. Jung [et al.]// J Clin Gastroenterol. – 2012. – №46(5). – P. e38-e45.
157. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study [Text] /F. Fagni [et al.]//Ann Rheum Dis. – 2020. – №79(8). – P.1098–1104.
158. Long-term efficacy of interferon in severe uveitis associated with Behçet disease [Text] /E. Diwo [et al.]// Ocul Immunol Inflamm. – 2017. – №25(1). – P.76-84.
159. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease [Text] /N. Noel [et al.]// Arthritis Rheum. – 2014. – №66. – P. 1306-1314.
160. Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behçet's disease [Text] /A. Mirouse [et al.]// Arthritis Rheum. – 2019. – №71(10). – P. 1727-1732.
161. Long-term outcomes and predictors of sustained response in patients with intestinal Behcet's disease treated with infliximab [Text] /J. Zou [et al.]// Dig Dis Sci. – 2017. – №62(2). – P. 441-447.
162. Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behçet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial [Text] /N. Inoue [et al.]// Intest Res. – 2017. – №15(3). – P. 395-401.

163. Lourdes Ortiz-Fernández. Genetics of Behçet's Disease: Functional Genetic Analysis and Estimating Disease Heritability [Text] /Lourdes Ortiz-Fernández, Amr H. Sawalha// Front Med (Lausanne). – 2021. – №8. – P. 625710.
164. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial [Text] /Y. Ozyazgan [et al.]// Br J Ophthalmol. – 1992. – №76(4). – P. 241-243.
165. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations [Text] /Y. Ozguler [et al.]// Rheum Oxford. – 2018. – №57. – P. 2200-2212.
166. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome [Text] /P. Leccese [et al.]// Semin Arthritis Rheum. – 2019. – №48(4). – P. 752-762.
167. Masoumi M. Global systematic review and meta-analysis of health-related quality of life in Behcet's patients [Text] /M. Masoumi [et al.]// Caspian J Intern Med. – 2022 Summer. – №13(3). – P. 447-457.
168. Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behcet's disease and multiple sclerosis [Text] /N. Oezguen [et al.]// Clin Exp Rheumatol. – 2019. – №37 (Suppl. 121). – P. 58-66.
169. MicroRNA-146a Expression and MicroRNA-146a Rs2910164 Polymorphism in Behcet's Disease Patients [Text] /W. Ibrahim [et al.]// Clin Rheumatol. – 2019. – №38(2). – P. 397-402.
170. Mizuki N. Treatment algorithm of ocular Behcet's disease. In: Clinical Practice Guidelines for Behcet's Disease 2020 [Text] /N. Mizuki, M. Takeuchi// Tokyo: Shindanto Chiryosha. – 2020. – P. 56-57.
171. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease [Text] /Koichiro Nakamura [et al.]// Front Med (Lausanne). – 2020. – №7. – P. e613432.

172. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease: Pathogenesis and management from perspectives of vasculitis [Text] /D. Kim [et al.]// Front Med (Lausanne). – 2022.– №9.– P. e987393.
173. Mumcu G. Oral Health and Its Aetiological Role in Behçet's Disease [Text] /G. Mumcu, F. Fortune// Front Med (Lausanne). – 2021. – №8. – P. e613419.
174. Mumcu G. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behcet's syndrome [Text] /G. Mumcu, H. Direskeneli// Intern Emerg Med. – 2019. – №14. – P. 653-660.
175. Nair J.R. Behcet's disease [Text] /J.R. Nair, R.J. Moots// Clin Med (Lond). – 2017. – 17(1). – P. 71-77.
176. Neuro-Behçet's disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab [Text] /J. Jade [et al.]// J Clin Neurosci. – 2016. – №32. – P. 139-141.
177. Neurological manifestations of Behcet's disease /N. Noel [et al.]// Rev Med Interne. – 2014. – №35(2). – P. 112-120.
178. Neurological manifestations of Behcet's disease: 22 cases among 170 patients [Text] /A. Tohmé [et al.]// Presse Med. – 2009. – №38(5). – P. 701-709.
179. New mouthwash: an efficacious intervention for oral ulceration associated with Behcet's disease /A. Senusi [et al.]// Br J Oral Maxillofac Surg. – 2020. – №58. – P. 1034-1039.
180. Novel and known periodontal pathogens residing in gingival crevicular fluid are associated with rheumatoid arthritis [Text] /D. Manoil [et al.]// J Periodontol. – 2020. – №92. – P. 359-370.
181. Novel Insights into Gene Signatures and Their Correlation with Immune Infiltration of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Behcet's Disease [Text] /H. Zhan [et al.]// Front Immunol. – 2021 Dec 15. – №12. – P. e794800.
182. Ocular Behçet's Disease: Changing Patterns Over Time, Complications and Long-Term Visual Prognosis [Text] /M. Accorinti [et al.]// Ocul. Immunol. Inflamm. – 2017. – №25. – P.29-36.

183. Ocular manifestations of Behcet's disease [Text] /D. Saadoun [et al.]// Rev Med Intern. – 2010. – №31. – P. 545-550.
184. On the genetics of the Silk Route: association analysis of HLA, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions with Behcet's disease in an Iranian population [Text] /R. Carapito [et al.]// Immunogenetics. – 2015. – №67. – P. 289-293.
185. One year in review 2017: Behçet's syndrome [Text] /G. Hatemi [et al.]// Clinical and Experimental Rheumatology – 2017. – V. 35. — P. 3-15.
186. Oral health is a mediator for disease severity in patients with Behcet's disease: a multiple mediation analysis study [Text] /M. Yay [et al.]// J Oral Rehabil. – 2019. – №46. – P. 349-354.
187. Oral ulcer activity assessment with the composite index according to different treatment modalities in Behcet's syndrome: a multicentre study [Text] /G. Mumcu [et al.]// Clin Exp Rheumatol. – 2019. – 37 (Suppl. 121). – P. 98-104.
188. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors [Text] /I. Mattioli [et al.]// Front Med (Lausanne). – 2021 Oct 8. – №8. – P. e713052.
189. Pegylated interferon-alpha-2b reduces corticosteroid requirement in patients with Behcet's disease with upregulation of circulating regulatory T cells and reduction of Th17 [Text] /S. Lightman [et al.]// Ann Rheum Dis. – 2015. – №74. – P. 1138-1144.
190. Peine B. Neuro-Behcet's syndrome: Case report and literature review [Text] /B. Peine, C. Figueroa, N. Robinette// Radiol Case Rep. – 2022 Jun 21. – №17(9). – P. 3064-3070.
191. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis [Text] /M.A. Islam [et al.]// PLoS ONE. – 2020. – №15. – P. e227836.
192. Prevalence of Behçet syndrome in patients presenting with venous thrombosis: Prospective study in cardiovascular outpatient clinic [Text] /D. Erer [et al.]// Arch Med Sci. – 2009. – №5. – P. 371-375.

193. Real-world effectiveness of apremilast in multirefractory mucosal involvement of Behçet's disease [Text] /G. Lopalco [et al.]// *Ann Rheum Dis.* – 2019. – №78(12). – P. 1736-1737.
194. Relative abundance of *Megamonas hypermegale* and *Butyrivibrio* species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease [Text] /J. Shimizu [et al.]// *Clin Rheumatol.* – 2019. – №38. – P. 1437-1445.
195. Secukinumab induced Behçet's syndrome: a report of two cases [Text] /E. Dincses [et al.]// *Oxf Med Case Reports.* – 2019. – №5. – P.41.
196. Senusi A. The influence of oral health and psycho-social well-being on clinical outcomes in Behcet's disease [Text] /A. Senusi, S. Higgins, F. Fortune// *Rheumatol Int.* – 2018. – №38. – P. 1873-1883.
197. Shen M.J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias [Text] /M.J. Shen, D.P. Zipes// *Circ Res.* – 2014. – №114(6). – P. 1004-1021.
198. Siva A. The spectrum of nervous system involvement in Behcet's syndrome and its differential diagnosis [Text] /A. Siva, S. Saip// *J Neurol.* – 2009. – №56. – P. 513-529.
199. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021 [Text] /M. Takeno// *Curr Opin Rheumatol.* – 2022 Jan 1. – №34(1). – P. 4-9.
200. Takeuchi M. The immunogenetics of Behcet's disease: a comprehensive review [Text] /M. Takeuchi, D.L. Kastner, E.F. Remmers// *J Autoimmun.* – 2015. – №64. – P. 137-148.
201. Tan S.Y. Hulusi Behçet (1889–1948): Passion for dermatology [Text] /S.Y. Tan, P.S. Poole// *Singapore Med J.* – 2016. – №57. – P. 408-409.
202. Taparia N. Behcets syndrome with a rare manifestation [Text] /N. Taparia, V. Dhadke// *J Assoc Phys India.* – 2019. – №67(8). – P.77-79.

203. The association between the parenchymal neurological involvement and posterior uveitis in Behçet's syndrome [Text] /B. Bitik [et al.]// Clin. Exp. Rheumatol. – 2016. – №34. – P. 82-85.
204. The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study [Text] /C. Mat [et al.]// Int J Dermatol. – 2006. – №45. – P. 554-556.
205. The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (IL)-1 inhibitors anakinra and canakinumab in Behçet's disease [Text] /C. Fabiani [et al.]// Ocul Immunol Inflamm. – 2020. – №28(2). – P. 298–304.
206. The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behçet's syndrome: a systematic review [Text] /A. Bettiol [et al.]// Rheumatol Int. – 2019. – №39(6). – P. 971-990.
207. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet [Text] /O. Addimanda [et al.]// Semin Arthritis Rheum. – 2015. – №44(4). – P. 472-475.
208. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome [Text] /A. Bettiol [et al.]// Front. Immunol. – 2019. – №10. – P.2830.
209. Treatment of Behcet disease [Text] /C. Comarmond [et al.]// Rev Med Interne. – 2014. – №35(2). – P. 126-138.
210. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study [Text] /P.C. Grayson [et al.]//Arthritis Res Ther. – 2017. – №19(1). – P. 69-73.
211. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation [Text] /J.K. Ahn [et al.]// Clin Rheumatol. – 2008. – №27(2). – P. 201-205.
212. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome [Text] /G. Hatemi [et al.]// N Engl J Med. – 2019. – №381(20). – P. 1918-1928.
213. Trichophyton rubrum Skin Folliculitis in Behçet's Disease [Text] /Y. Merad [et al.]// Cureus. – 2021 Dec 11. – №13(12). – P. e20349.

214. Turgut Y.B. Turkish scientist Hulusi Behçet (1889–1948) and his contribution to the medical world [Text] /Y.B. Turgut, M. Turgut// Child's Nervous System. – 2020. – V. 36, №4. – P. 665-666.
215. Unmet need in Behçet's disease: most patients in routine follow-up continue to have oral ulcers [Text] /F. Alibaz-Oner [et al.]// Clin Rheumatol. – 2014. – №33(12). – P. 1773-1776.
216. Ustekinumab for Behçet's disease [Text] /A. Mirouse [et al.]// J Autoimmun. – 2017. – №82. – P. 41-46.
217. Uygunoğlu U. Behçet's syndrome and nervous system involvement [Text] /U. Uygunoğlu, A. Siva// Curr Neurol Neurosci Rep. – 2018. – №18. – P.35.
218. Uygunoğlu U. Nervous system involvement in Behçet's syndrome [Text] /U. Uygunoğlu, A. Siva// Curr Opin Rheumatol. – 2019. – №31. – P.32-39.
219. Variations in the provision and cost of oral healthcare in 11 European countries: a case study [Text] /K.A. Eaton [et al.]// Int Dent J. – 2019. – №69. – P. 130-140.
220. Vascular Behçet's syndrome: an update [Text] /G. Emmi [et al.]// Intern Emerg Med. – 2019. – №14(5). – P. 645-652.
221. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course [Text] /K. Tascilar [et al.]// Rheumatology (Oxford). – 2014. – №53(11). – P. 2018-2022.
222. Yalçındag N. Comparison of the Treatment Results for Behçet Uveitis in Patients Treated with Infliximab and Interferon [Text] /N. Yalçındag, H.C. Köse// Ocul Immunol Inflamm. – 2020. – №28(2). – P. 305-314.
223. Yazici H. Apremilast to treat oral ulcers in Behçet syndrome [Text] /H. Yazici// Drugs Today. – 2020. – №56. – P. 303-310.
224. Zouboulis C.C. Historical review of early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease [Text] /C.C. Zouboulis, W.A. Keitel// J Invest Dermatol. – 2002. – №119. – P. 201-205.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Холов С.С. Современная стратегия лечения Болезни Бехчета [Текст] /С.С. Холов, С.М. Шукурова// Ж. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан. – 2022. – №1. – С. 110-116.

[2-А]. Холов С.С. Клинико-демографическая характеристика больных с болезнью Бехчета [Текст] /С.С. Холов, С.М. Шукурова// Ж. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан. – 2022. – №4. – С. 84-92.

[3-А]. Холов С.С. Характеристика диагностических критериев болезни Бехчета [Текст] /С.С. Холов// Ж. Здравоохранение Таджикистана. – 2023. – №1. – С 93-100.

[4-А]. Холов С.С. Висцеральные проявления болезни Бехчета [Текст] /С.С. Холов, С.М. Шукурова// Ж. «Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана». – Душанбе. – 2023 г. – №1. – С.86-94.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[5-А]. Холов С.С. Фенотипы болезни Бехчета [Текст] /С.С. Холов, С.М. Шукурова, Ф.М. Зоидова// Қазақстан ревматологиясы. – 2022. – №2(6). – стр 67-73.

[6-А]. Холов С.С. Клинико-инструментальная характеристика неврологических проявлений болезни бехчет [Текст] /С.С. Холов, С.М. Шукурова, Ф.М. Зоидова// Ж. «Вестник медицинского комплекса Истиклол» – 2022. – С. 35-41.

[7-А]. Холов С.С. Клинико-гендерные особенности болезни Бехчет [Текст] /С.С. Холов, С.М. Шукурова// Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции с международным участием. – 2022. – Стр. 83-84.

[8-А]. Holov S.S. Diagnostic Approach of Behcet's Disease in Tajikistan [Text] /S.S. Kholov, S.M. Shukurova, F.M. Zoidova// Materials of yearly XXVIIIth Scientific and Practical Conference with international participation. – 2022. – page 89.