

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рустэм Фидагиевич Хамитов, Любовь Юрьевна Пальмова, Зухайра Нафкатовна Якупова, Эльвира Рустемовна Хасанова*

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Болезнь Бехчета — хронический рецидивирующий полисистемный васкулит, поражающий артерии и вены разного калибра. Патология характеризуется слизисто-кожными, глазными, гастроинтестинальными, суставными, сосудистыми, урогенитальными и неврологическими проявлениями. По данным эпидемиологических исследований, соотношение болезни Бехчета у мужчин и женщин составляет 2–10:1. Этиология заболевания до сих пор остаётся неясной. Диагностика построена главным образом на тщательном анализе клинических проявлений. Согласно критериям, разработанным Международной группой по изучению болезни Бехчета (International Study Group for Behçet's Disease – ISGBD), для постановки диагноза необходимо наличие рецидивирующего афтозного стоматита в сочетании не менее чем с двумя из следующих проявлений: свежие или зарубцевавшиеся язвы на половых органах, поражение глаз (задний увеит, васкулит сетчатки), кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит, акнеподобные высыпания), положительный тест патергии. В зависимости от поражённой системы или органа различают несколько клинических типов болезни Бехчета: слизисто-кожный, суставной, неврологический и глазной. Специфические лабораторные тесты отсутствуют. Лечение зависит от клинических проявлений. Показана эффективность системных глюкокортикоидов, колхицина, азатиоприна, хлорамбуцила, циклофосфамида, сульфасалазина, метотрексата, циклоспорина, инфликсимаба. Всё перечисленное выше диктует необходимость довольно высокого уровня знаний и осведомлённости о болезни Бехчета среди практикующих врачей различных специальностей, в первую очередь терапевтов. В статье представлен клинический случай диагностики высокоактивного, острого течения болезни Бехчета с поражением слизистых оболочек полости рта, носа, гортани и глаз, кожи мошонки. Освещены вопросы дифференциальной диагностики, приведена конкретная программа лечения с оценкой её эффективности. **Ключевые слова:** болезнь Бехчета, васкулит, афты.

BEHÇET'S DISEASE IN CLINICAL PRACTICE *Khamitov R.F., Palmova L.Y., Yakupova Z.N., Khasanova E.R. Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* Behçet's disease is a chronic relapsing multisystemic vasculitis involving vessels of different diameter. The disease is characterized by involvement of skin and mucosa, eyes, gastrointestinal tract, joints, vessels, genitourinary system and neurological symptoms. According to data, male/female ratio is 2–10:1. The etiology of the disease is still unclear. Diagnosis is mainly based on thorough analysis of clinical manifestations. According to the International Study Group for Behçet's Disease Diagnostic Criteria, combination of recurrent oral aphthosis and at least any two of the following: severe or scarring genital aphthosis, eye lesions (posterior uveitis, retinal vasculitis), skin lesions (nodular erythema, pseudofolliculitis, acne-like lesions) and positive pathergy test is needed to classify the patient as a patient with Behçet's disease. Several clinical subtypes of Behçet's disease are distinguished depending on predominant involvement of different organs and systems, including skin and mucosa, joints, eyes, or neurological manifestations. There are no specific laboratory tests for Behçet's disease. The treatment approaches are variable depending on clinical manifestations. The effect of systemic corticosteroids, colchicine, azathioprine, chlorambucil, cyclophosphamide, sulfasalazine, methotrexate, cyclosporine, infliximab was proven. All the abovementioned requires the good clinical knowledge on Behçet's disease from practicing doctors of different specialties, particularly – physicians. A case of highly active acute Behçet's disease with nose, pharynx, eye and oral cavity mucosa, scrotum skin involvement is presented in the article. Questions of differential diagnosis are reviewed, specific treatment program with efficacy analysis is presented. **Keywords:** Behçet's disease, vasculitis, aphthosis.

Болезнь Бехчета (ББ) — хроническое рецидивирующее полисиндромное заболевание, в основе которого лежит васкулит, поражающий артерии и вены разного калибра, характеризующееся слизисто-кожными, глазными, гастроинтестинальными, суставными, сосудистыми, урогенитальными и неврологическими проявлениями. Заболевание в основном начинается между 20 и 30 годами жизни, хотя может встречаться и у детей. Чаще болеют мужчины, соотношение мужчин и женщин составляет 2–10:1 [6]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о разной распространённости ББ в зависимости от региона. Заболевание встречается в Европе, Японии, Юго-Восточной Азии. В Западной Европе распространённость ББ составляет 0,3–7,5 на 100 тыс. населения [3].

Этиология ББ остаётся неясной. Возмож-

ными этиологическими факторами выступают генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, бактериальные и вирусные инфекции, иммунологические нарушения. У 60–80% больных обнаруживают прямую взаимосвязь с антигеном гистосовместимости HLA-B51 [1, 3, 5, 6]. Есть сообщения о том, что при наличии у больного HLA-B51 заболевание протекает более ярко и тяжело [2].

Сложность диагностики ББ обусловлена в том числе и отсутствием специфических лабораторных тестов. В связи с этим основополагающим при подозрении на ББ становится анализ клинических проявлений заболевания. Согласно критериям, разработанным Международной группой по изучению ББ (International Study Group for Behçet's Disease – ISGBD), для постановки диагноза необходимо наличие рецидивирующего афтозного стоматита в сочетании не менее чем с двумя из следующих проявлений:

Адрес для переписки: palmova@bk.ru

свежие или зарубцевавшиеся язвы на половых органах, поражение глаз (задний увеит, васкулит сетчатки), кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит, акнеподобные высыпания), положительный тест патергии [1, 3, 6]. Тест патергии представляет собой неспецифическую реакцию кожной гиперчувствительности в виде появления пустулы на месте минимальных травм и инъекций.

В зависимости от поражённой системы или органа различают несколько клинических типов ББ: слизисто-кожный, суставной, неврологический и глазной. Слизисто-кожный тип заболевания характеризуется афтами слизистой оболочки полости рта и гениталий с наличием поражений кожи или без них. Глазной тип проявляется поражением глаз (50–70% случаев), чаще в виде рецидивирующего увеита с болью в глазах и светобоязнью. Суставной тип определяется артритом преимущественно крупных суставов (45–60% пациентов) и не менее чем двумя симптомами слизисто-кожных проявлений. Неврологический тип определяется поражением центральной нервной системы (у 6–12% пациентов) по типу диссеминированного менингоэнцефалита, асептического менингита, поражения крупных церебральных артерий, периферической невропатии с одним или несколькими симптомами слизисто-кожного или суставного типа [2, 6].

Лабораторные методы диагностики неспецифичны. В общем анализе крови в активную стадию заболевания возможны повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), умеренная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз. При биохимическом исследовании крови выявляют увеличение содержания С-реактивного белка (СРБ), компонентов комплемента (С3, С4, С9 и фактора В), фибриногена. Повышение количества иммуноглобулинов G, M и A, СРБ и α_2 -глобулина более характерно для обострения заболевания. Показано значение интерлейкина-8 как серологического маркера активности процесса [2].

Лечение зависит от клинических проявлений. Местное лечение включает применение антисептиков и противовоспалительных препаратов, местных глюкокортикоидов, антибактериальных препаратов, суспензии сукральфата. При тяжёлых формах ББ с поражением глаз, ЦНС, внутренних органов показано применение системных глюкокортикоидов: преднизолона в дозе 1–2 мг/кг в сутки или в виде «пульс-терапии» [6]. В литературе освещена эффективность колхицина, азатиоприна, хлорамбуцила, циклофосфамида, сульфасалазина, метотрексата, циклоспорина. В последние годы в лечении ББ успешно применяют инфликсимаб [4, 7].

ББ имеет крайне переменчивое клиническое течение с периодами обострений, ремиссий и постепенным снижением с годами активности заболевания. Слепота, которая возникает почти у 25% пациентов, становится главной причиной инвалидности. Летальность (3–4% больных) чаще всего связана с разрывом аневризм сосудов, пер-

форацией язв кишечника или тяжелым менингоэнцефалитом [2, 4]. При отсутствии поражения нервной системы и крупных сосудов заболевание протекает доброкачественно и имеет благоприятный прогноз.

Приводим клинический пример из собственной практики.

Больной N. 21 года поступил в терапевтическое отделение городской клинической больницы с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера с прожилками крови, покраснение глаз, слезотечение, гнойное отделяемое из глаз, затруднённое дыхание в сочетании с сухостью в носу, язвочки на губах, затруднённое глотание, мокнутие в области мошонки, боли в крупных суставах и мышцах.

Заболел остро: за 2 нед до госпитализации поднялась температура тела до 38,5–39 °С. По рекомендации участкового терапевта, подозревавшего острую респираторную вирусную инфекцию, в течение нескольких дней принимал метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксидброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир (арбидол). В связи с сохраняющейся лихорадкой был госпитализирован в инфекционный стационар с диагнозом «Внебольничная правосторонняя пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность (ДН) I степени». Получал лечение: цефтриаксон 2 г/сут внутримышечно, ципрофлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки внутривенно, кагоцел внутрь, ацикловир внутрь и местно, преднизолон 10 мг/сут внутрь, раствор нитрофураля местно. В связи с появлением афт на слизистой оболочке полости рта, язвочек на коже полового члена и мошонки для дальнейшего обследования и лечения с подозрением на аутоиммунное заболевание пациент был переведён в терапевтическое отделение многопрофильного стационара.

Эпидемиологический анамнез не отягощён. Гепатиты, туберкулёз, инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), кожно-венерические заболевания отрицает. Хронических соматических заболеваний не имел, операций, травм и гемотрансфузий не было. Наследственность и аллергологический анамнез без особенностей. Анамнез жизни: родился недоношенным на сроке 8 мес от 2-й беременности, рос относительно здоровым ребёнком. Холост, половая жизнь регулярная с 17 лет (партнёрша постоянная). Работает на стройке разнорабочим. Вредные привычки отрицает. Физиологические отправления, со слов, не нарушены.

При объективном осмотре общее состояние нетяжёлое. Сознание ясное. Телосложение правильное, нормостенической конституции. Индекс массы тела 21 кг/м². Кожные покровы бледноватые. На слизистой оболочке полости рта, губах, в области мошонки и полового члена болезненные афтозные изъязвления диаметром 1–2 мм с гнойным отделяемым. Выраженная инъекцированность склер. Щитовидная железа

пальпаторно не увеличена. Определяются увеличенные (до 1,5 см), безболезненные, эластической консистенции шейные и подчелюстные лимфатические узлы. Костно-суставная система без видимых изменений. Движения в суставах осуществляются в полном объёме. Пальпация мышц безболезненна. Мышечный тонус и мышечная сила в конечностях несколько снижены, симметричны с двух сторон.

Грудная клетка нормостенического типа, симметричная. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Перкуторный звук над лёгочными полями ясный. При аускультации дыхание жёсткое, больше по нижнезадним отделам грудной клетки справа, в сочетании с крепитацией по *l. axillaris posterior et media dextra*. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 80 в минуту. Артериальное давление на обеих руках 130/80 мм рт.ст. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень перкуторно не увеличена. Селезёнка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферических отёков нет.

Был выставлен предварительный диагноз: «Внебольничная пневмония в нижней доле правого лёгкого средней степени тяжести, ДН I степени» и заподозрена ББ.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований.

Общий анализ крови: СОЭ 40 мм/ч, эритроциты $4,81 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 150 г/л, гематокрит 45,2%, тромбоциты $412 \times 10^9/л$, лейкоциты $12,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 7%, сегментоядерные нейтрофилы 85%, эозинофилы 0%, базофилы 0%, моноциты 3%, лимфоциты 5%.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020 г/мл, водородный показатель (рН) 5,5, белок 0,2 г/л, глюкоза — отрицательно. Микроскопия осадка: эпителий плоский 0-1 в поле зрения (п/зр.), эритроциты 7-9 в п/зр., лейкоциты 12-13 в п/зр., слизь не обнаружена, ураты ++, бактерии — отрицательно.

Анализ мочи по Нечипоренко без отклонений.

Мокрота бесцветная, полужидкая. При микроскопии: эпителий 2-4 в п/зр., лейкоциты 13-15 в п/зр., эритроциты 12-13 в п/зр., альвеолярные макрофаги 5-8 в п/зр., эозинофилы не обнаружены. Спирали Куршманна, кристаллы Шарко-Лейдена, эластические волокна не обнаружены. Кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза 67 МЕ/л, аспаргатаминотрансфераза 56 МЕ/л, щелочная фосфатаза 72 МЕ/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, общий белок 70 г/л, альбумин 34 г/л, СРБ 118,76 мг/л, креатинкиназа 676 МЕ/л, мочевина 5,7 ммоль/л, креатинин 91 мкмоль/л, общий билирубин 20 мкмоль/л, прямой билирубин 4,3 мкмоль/л, фибриноген 7,6 г/л. Антинуклеарный фактор 1:100, антитела к нативной

дезоксирибонуклеиновой кислоте, а также волчаночные клетки (LE-клетки) не обнаружены.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях определялось снижение пневматизации нижней доли правого лёгкого ($S_{VII, X}$) за счёт инфильтрации, снижение структурности правого корня, синусы свободные. Тень сердца и аорта без особенностей. Заключение: признаки нижнедолевой правосторонней пневмонии.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек отклонений не выявлено.

Электрокардиография. Синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 45-60 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца, $\alpha = +58^\circ$. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Пациент консультирован оториноларингологом. При осмотре: слизистая оболочка полости носа эрозирована с обеих сторон с фибринозно-геморрагическим налётом. Слизистая оболочка губ покрыта геморрагическими корочками. На слизистой оболочке глотки, дёсен, мягкого нёба, щёк визуализируются эрозивные изменения с белыми наложениями, затрудняющими открытие рта. Осмотр гортани крайне затруднен. Заключение: синдром тотальной эрозии слизистых оболочек полости носа, рта, глотки, гортани. Не исключено аутоиммунное заболевание. Рекомендован бактериологический анализ отделяемого эрозий.

Врачом-инфекционистом были рекомендованы и в последующем проведены иммунологические исследования [Т-лимфоциты $0,877 \times 10^9/л$ (77%), лимфоциты $CD4^+/CD3^+$ $0,605 \times 10^9/л$ (53%), лимфоциты $CD3^+/CD8^+$ $0,247 \times 10^9/л$ (22%)], а также исследование крови на цитомегаловирусную, герпетическую инфекцию, токсоплазмоз, вирусный гепатит и ВИЧ-инфекцию (не выявлены).

Врач-дерматовенеролог не нашёл данных за венерическое заболевание.

Исходя из представленных данных, был выставлен окончательный клинический диагноз: «Болезнь Бехчета с поражением слизистых оболочек полости рта, носа, гортани, глаз, кожи мошонки, острое течение, активность III степени. Внебольничная пневмония средней степени тяжести в нижней доле правого лёгкого. ДН I степени». Данный диагноз вскоре был подтверждён врачом-ревматологом.

На фоне лечения преднизолоном в дозе 30 мг/сут внутрь, цефтриаксоном в дозе 2 г/сут внутривенно состояние пациента значительно улучшилось: кашель полностью прекратился, афты на слизистых оболочках стали менее заметными и почти безболезненными, боли в суставах регрессировали. Температура тела на момент выписки составляла $36,6^\circ C$. Отмечена выраженная лабораторная динамика в виде нормализации содержания лейкоцитов крови, элементов лейкоцитарной формулы и СОЭ. Инфильтрация в лёгких рентгенологически полностью разрешилась.

В настоящем случае ББ классическая симптоматика наслоилась на клиническую картину внебольничной пневмонии, что затруднило диагностику. Этот случай показателен также и в том отношении, что требовал от терапевтов полноценной дифференциальной диагностики: ВИЧ-инфекцию и венерические заболевания рассматривали одними из первых ввиду возраста пациента и специфики локализации афтозных элементов. Тем не менее, полисиндромность поражений, заинтересованность слизистых оболочек различных органов (полости рта, глотки, гортани, глаз, гениталий), длительная лихорадка и отсутствие анамнеза по вредным привычкам заставили рассматривать эти проявления как единое целое, обусловленное развитием общего патогенетического аутоиммунного механизма. Положительный эффект системной глюкокортикоидной терапии ещё больше утвердил в обоснованности выдвинутой диагностической концепции.

Этот клинический случай отчётливо демонстрирует, что первичная диагностика ББ может осуществляться не только в специализированных ревматологических центрах, но и на базе терапевтических отделений многопрофильных городских стационаров. С клиническими случаями ББ могут впервые столкнуться не только терапев-

ты и врачи общей практики, но и офтальмологи, венерологи, стоматологи и оториноларингологи. Привлечение внимания к этой довольно редкой патологии требует проведения междисциплинарных конференций и клинических разборов подобных случаев врачами различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдулов А.М., Куравлёва Я.В., Абдуллаходжаев К.А. и др.* Случай болезни Бехчета у 13-летней девочки // *Клин. дерматол. и венерол.* — 2008. — №5. — С. 28–31.
2. *Адаскевич В.П., Катина М.А.* Болезнь Бехчета: современные аспекты // *Consil. Med. Дерматология.* — 2009. — №2. — С. 42–47.
3. *Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Гусева И.А.* Демографические аспекты болезни Бехчета // *Рус. мед. ж.* — 2010. — №11. — С. 740–743.
4. *Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Елонаков А.В.* Современная терапия болезни Бехчета // *Рус. мед. ж.* — 2006. — №8. — С. 578–582.
5. *Нугуманова А.М., Самойлов А.Н.* Клинический случай болезни Бехчета в практике офтальмолога // *Практ. мед.* — 2012. — Т. 2, №4. — С. 128–130.
6. *Ревматология. Клинические рекомендации* / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.
7. *Barnes C.* Treatment of Behcet's syndrome // *Rheumatology.* — 2006. — Vol. 45. — P. 245–247.

Правила для авторов —

на сайте «Казанского медицинского журнала»:
www.kazan-medjournal.ru