

З.С. Алекберова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Болезнь Бехчета у детей

Контактная информация:

Алекберова Земфира Садуллаевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний НИИ ревматологии РАМН

Адрес: 155522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: (499) 614-44-52

Статья поступила: 07.09.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз, суставов, органов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Болезнь Бехчета возникает преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет; у детей клиническая картина формируется между 7 и 13 годами. Приблизительно 2–3% пациентов с болезнью Бехчета — дети в возрасте до 16 лет. Представлены диагностические критерии заболевания, предложенные в 1990 г. Международной группой по изучению болезни Бехчета. При сравнении клинических проявлений болезни замечена большая встречаемость сосудистой патологии у взрослых, частота HLA-B5 антигена оказалась близкой у детей и взрослых (соответственно, у 58,5 и 62,8%), но агрегация заболевания в семьях детей с болезнью Бехчета была выше (12% против 1% у взрослых). Представлены рекомендации EULAR (2008) по лечению болезни Бехчета. Рассмотрены особенности терапии болезни Бехчета у детей.

Ключевые слова: дети, болезнь Бехчета, афтозный стоматит, язвы гениталий, увеит, HLA-B5.

Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз, суставов, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Синонимы: болезнь Адамантиади–Бехчета, синдром Бехчета, болезнь «шелкового пути».

Эпидемиология

Заболеваемость болезнью Бехчета существенно различается в разных географических зонах. Эндемичными по этому заболеванию являются страны, расположен-

ные вдоль восточного побережья Средиземного моря, регионы Центральной и Восточной Азии (между 35° и 45° северной широты). В северо-восточной Турции на 100 тыс. населения приходится 370 больных болезнью Бехчета, в Азии этот показатель ниже в 20–30 раз, в Европе и США — в 150 раз. Распространенность болезни Бехчета различается не только в разных странах, но и в различных этнических популяциях, проживающих в одной и той же стране.

Болезнью Бехчета страдают преимущественно молодые люди, заболевание развивается между 2-й и 4-й декадами жизни. У детей болезнь Бехчета встречается редко даже в странах с высоким риском заболеваемо-

Z.S. Alekberova

Scientific Center of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Behcet's disease in children

Behcet's disease is a systemic vasculitis with unknown etiology. It is characterized by recurrent erosive and ulcer lesions of mucous tunic of mouth and genitalia, frequent lesions of eyes, joints, gastrointestinal tract and central nervous system. Behcet's disease arises predominantly in young men in the age 20–40 years old; the clinical signs of this disease are forming in children up to the 7–13 years old. Approximately 2–3% of patients with Behcet's disease are children under 16 years old. The diagnostic criteria of disease, presented in 1990 with International Group of Behcet's Disease are presented. The comparison of clinical signs of a disease showed bigger frequency of vascular pathology in adults; the rate of HLA-B5 antigen is considerable in children and adults (58,5% and 62,8% accordingly) but an aggregation of disease in families of children with Behcet's disease is higher (12% vs. 1% in adults). Authors presented EULAR recommendations (2008) on the treatment of Behcet's disease. The peculiarities of treatment of Behcet's disease are described.

Key words: children, Behcet's disease, aphthous stomatitis, ulcers of genitalia, uveitis, HLA-B5.

сти. Эпидемиологических исследований по ювенильной болезни Бехчета крайне мало. Большинство данных основано на ретроспективном анализе. Р. Albuquerque и соавт. указывают, что распространенность болезни Бехчета среди детей составляет 1:20 000 [2]. Среди всех пациентов с болезнью Бехчета (полностью отвечающих критериям Международной группы по изучению этого заболевания) приблизительно 2–3% составляют больные в возрасте до 16 лет. Вместе с тем, у значительного числа взрослых больных первые симптомы заболевания появляются именно в детстве, но лишь спустя годы развивается полный тип болезни. В табл. 1 приведены сведения о ювенильной болезни Бехчета в разных странах. Сопоставить приведенные в табл. 1 данные довольно сложно, так как сроки от первого симптома до установления окончательного диагноза существенно разнятся. В недавно опубликованной работе Е. Seyahi и соавт. (обследовано 124 ребенка) показано, что проходит не менее 1,5 лет от первого визита к врачу до развертывания клинических признаков, достаточных для постановки диагноза в соответствии с критериями болезни Бехчета [3]. У детей клиническая картина болезни формируется в возрасте между 7 и 13 годами; есть единичные сообщения о начале болезни Бехчета в 2-летнем возрасте и у новорожденных [4].

Распределение больных разного пола зависит от региона, но в целом мужчины страдают данным заболеванием чаще, чем женщины (в разных странах на 1 женщину приходится от 2 до 10 больных мужчин). Такая же закономерность в соотношении пола больных и в детском возрасте.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез болезни Бехчета остаются неясными, но есть определенные доказательства участия генетических, иммунологических и инфекционных факторов в дебюте заболевания. Среди инфекционных антигенов чаще идет речь о стрептококках (*Streptococcus sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*), вирусе простого герпеса

1 типа (HSV), вирусах гепатита А, В, С и Е, *Helicobacter pylori* и др.

В 1973 г. S. Ohno была обнаружена ассоциация между HLA-B5-антигеном и болезнью Бехчета [5]. Последующие исследования подтвердили связь этого гена с болезнью Бехчета у лиц, проживающих в регионах, расположенных по ходу Великого «шелкового пути», что свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию.

HLA-B51, входящий в семейство генов HLA-B5, относящийся к генам 1 класса главного комплекса гистосовместимости, кодируется 24 аллелями (HLA-B51*01-B51*24), расположенными на коротком плече 6 хромосомы. HLA-B51 с повышенной частотой обнаруживается у лиц, страдающих болезнью Бехчета. Не исключается ассоциация с другими генами, например с локусом А, аллель А6.

Клиническая картина

Язвенное поражение слизистой оболочки рта и гениталий. В литературе встречаются различные обозначения язвенного процесса. Так, наряду с широко распространенным названием «язвенное поражение слизистой оболочки рта» употребляются определения «афтозный стоматит», «афты ротовой полости».

У большинства пациентов заболевание начинается с рецидивирующего поражения слизистой оболочки ротовой полости — афтозного стоматита. Афты представляют собой эрозии различной формы, покрытые фибринозным налетом и окруженные гиперемизованным ободком воспаления. Различают большие, малые и герпетическо-формные афты. Они могут быть одиночными или множественными.

Язвы гениталий — 2-й по частоте признак болезни Бехчета; он встречается в 80–90% случаев. В качестве первого признака заболевания язвы гениталий отмечаются у 21,7% больных. Они очень болезненные, более крупные и глубокие, чем язвы, располагающиеся в ротовой полости. Типичная локализация язв у мужчин — мошонка и половой член, у женщин — большие и малые половые губы.

Таблица 1. Сведения о распространенности ювенильной болезни Бехчета в различных странах

Исследование	Страна	Год публикации	Число пациентов	Пол, м/ж	Средний возраст начала болезни, годы	Длительность болезни, годы	Частота больших критериев, %		
							Рецидивирующий афтозный стоматит	Язвы гениталий	Поражение глаз (передний/задний увеит)
Bahabri S. et al. [10]	Саудовская Аравия	1996	12	7/5	11,5	6,5	100	91	50
Fujikawa S. et al. [11]	Япония	1997	31	14/17	–	–	100	45	10
Krause L. et al. [12]	Израиль	1999	19	11/8	6,9	9,6	100	31,6	52,6
Gul A. et al. [13]	Турция	2000	12	6/6	12,9	–	–	–	–
Albuquerque P. et al. [2]	Испания	2002	7	2/5	8	2	100	42,8	57,1
Kone-Paut et al. [14]	Франция	2002	55	26/29	7,5	3,5	79	24	36
Tugal-Tutkun I. et al. [15]	Турция	2003	36	25/11	13,6	–	63,8	58	29,8
Алекберова З.С. и соавт. [1]	Россия	2009	58	35/23	9,4	5,2	100	77,8	45,7

Поражение кожи и тест патергии. Кожная симптоматика выявляется у 38–99% страдающих болезнью Бехчета. Среди кожных проявлений: псевдофолликулит, папулезные или пустулезные высыпания и акнеподобная сыпь, узловатая эритема, буллезный некротизирующий васкулит, пурпура, гангренозная пиодермия. Узловатая эритема встречается у 1/4 пациентов болезнью Бехчета. Несмотря на неспецифичность кожных проявлений заболевания, их сочетание с другими признаками способствует своевременной диагностике патологии. Тест патергии¹ многие годы рассматривается как признак, свойственный болезни Бехчета. Считается, что если тест положительный, то он имеет диагностическое значение, но его отсутствие не опровергает диагноза болезни Бехчета. Чувствительность теста колеблется в пределах 25–75%.

Поражение глаз. Поражение глаз — один из самых важных симптомов болезни Бехчета, который может привести к полной потере зрения. Частота поражения глаз при этом заболевании в разных регионах мира колеблется от 47,4 до 64,4%; симптом развивается чаще на 2–4-м году болезни, но может быть и первым проявлением болезни, преимущественно у мужчин [6].

Поражение глаз проявляется вначале односторонней патологией их передних сегментов (передний увеит). Позже вовлекаются стекловидное тело и задние отрезки глаза (задний увеит), при этом процесс становится двусторонним. Со временем поражение глаз приобретает хроническое или рецидивирующее течение. Интервал между первыми признаками заболевания и развитием других основных симптомов крайне вариабелен. При переднем увеите (иридоциклите) в процесс вовлекаются радужная оболочка и цилиарное тело. При заднем увеите (хориоретините) наблюдаются васкулит сетчатки, ее очаговые некрозы, папиллит и отек макулы. Сочетание переднего и заднего увеита с поражением стекловидного тела рассматривается как панувеит. Самое частое осложнение со стороны глаз — кистозидный отек макулы. Тяжесть и число воспалительных рецидивов заднего увеита определяют степень снижения остроты зрения.

Среди главных причин слепоты при болезни Бехчета — поражение диска зрительного нерва, его отек, субатрофия (в 40% случаев) или атрофия (23,4%).

Поражение суставов. Частота суставной патологии колеблется в пределах 16–84%. Наблюдается асимметричный моно- или олигоартрит, чаще коленных и голеностопных суставов. Эрозирование суставных поверхностей с развитием деформаций суставов не типично для пациентов с болезнью Бехчета.

Поражение ЖКТ. Поражение ЖКТ встречается при болезни Бехчета относительно редко (в 30% случаев в Японии, в 8–12% — в странах Средиземноморья), но может сопровождаться серьезными осложнениями, — такими, как перфорация кишки и кровотечение. Преимущественной локализацией язвенного процесса является тонкая кишка, особенно ее терминальный отдел (у 43% больных). Описаны язвы, локализующиеся в пищеводе.

Поражение ЦНС. Поражение ЦНС — тяжелое проявление болезни Бехчета; развивается у 5–30% больных,

чаще в возрасте 28–32 лет [7]. Выделяют 2 основных типа патологии ЦНС при болезни Бехчета:

- 1) паренхиматозное повреждение, в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов;
- 2) непаренхиматозная патология мозга, обусловленная тромбозом венозных синусов мозга.

Большое значение в диагностике неврологических проявлений болезни Бехчета имеют визуализирующие методы исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — более чувствительный метод, чем компьютерная томография (КТ), так как очаги поражения обычно располагаются в области срединно-стволовых структур и часто бывают небольших размеров. При МРТ очаговые изменения обнаруживаются у 70% больных, при КТ — у 31%. Паренхиматозное поражение ЦНС рассматривается как 2-я по частоте причина летальных исходов при болезни Бехчета.

Поражение сосудов. Частота сосудистых проявлений при болезни Бехчета колеблется от 9 до 27%, наблюдается артериальный и венозный тромбоз. Наиболее частая локализация глубокого венозного тромбоза — нижние конечности. Артериальный тромбоз характеризуется развитием тромботических окклюзий или образованием аневризм. Типичной локализацией артериальных тромбозов являются легочные артерии, брюшная аорта, бедренные и сонные артерии.

Среди клинически значимых проявлений болезни — аневризмы легочных артерий, так как их разрывы приводят к массивному легочному кровотечению.

Патогенез сосудистого тромбоза при болезни Бехчета до конца не ясен. Целенаправленное обследование больных с сосудистым тромбозом при воздействии различных факторов тромбофилии (фактор V Лейдена, ген протромбина G20210A, антитромбин, метилентетрагидрофолатредуктаза, гипергомоцистеинемия, активность факторов VIII и XII) не выявило достоверных различий по сравнению с пациентами с болезнью Бехчета без сосудистых нарушений. В связи с отсутствием нарушений в системах фибринолиза и тромбомодулина полагают, что непосредственно васкулит инициирует тромбоз как малых, так и крупных сосудов.

Венозный и артериальный тромбоз ассоциируется с тяжелым течением и повышенным риском летального исхода у больных болезнью Бехчета.

Поражение почек. Почки при болезни Бехчета вовлекаются в процесс относительно редко. Описаны случаи амилоидоза почек и тромбоза почечных вен.

Диагностика

Диагноз болезни Бехчета устанавливают на основании критериев, разработанных Международной группой по изучению этого заболевания [8]. Диагноз считается достоверным, если афтозный стоматит сочетается по крайней мере с 2 из следующих признаков: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз, поражение кожи, положительный тест патергии (табл. 2).

Собственные данные об особенностях клинической картины болезни Бехчета при дебюте болезни в дет-

¹ Положительный тест патергии — появление папулопустулезной сыпи на месте простого укола иглой в кожу или внутрикожной инъекции раствора NaCl после скрытого периода от 24 до 48 ч.

Таблица 2. Диагностические критерии болезни Бехчета

Критерии	Проявления
Рецидивирующий афтозный стоматит	Малые афты и/или большие афты или герпетические изъязвления, обнаруженные врачом или больным, повторяющиеся не менее 3 раз в течение года
В сочетании с любыми двумя из перечисленных ниже признаков:	
Рецидивирующие язвы гениталий	Афтозные или рубцующиеся изъязвления, обнаруженные врачом или больным
Поражение глаз	Передний или задний увеит, клетки в стекловидном теле при исследовании щелевой лампой, васкулит сетчатки, выявленный офтальмологом
Поражение кожи	Узловатая эритема, псевдофолликулит или папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки, обнаруженные врачом у лиц вне пубертатного периода и не получающих терапию глюкокортикоидами
Положительный тест патергии	Оценивает врач через 24–48 ч

Таблица 3. Частота клинических проявлений болезни Бехчета у детей и взрослых (в %)

Симптомы болезни	Ювенильная болезнь Бехчета (n = 58), %	Болезнь Бехчета у взрослых (n = 93), %	p
Рецидивирующий афтозный стоматит	100	97,8	0,3
Язвы гениталий	70,7	84,9	0,02
Глазные проявления:	56,9	54,8	0,4
• задний увеит	43,1	48,3	0,3
• панuveит	22,4	31,1	0,1
• ангиит сетчатки	24,1	35,5	0,03
• передний увеит	25,7	33,3	0,2
• гипопион	10,3	12,9	0,4
Поражение кожи:	84,5	93,5	0,06
• узловатая эритема	41,4	53,8	0,09
• акне	22,4	23,6	0,5
• кожный васкулит	8,6	6,4	0,4
Поражение суставов:	69	78,5	0,1
• артрит	46,5	51,6	0,3
• сакроилеит	7	4,3	0,3
Неврологические проявления	10,3	6,4	0,2
Поражение ЖКТ	32,7	21,5	0,08
Сосудистые проявления	8,6	31,1	0,001
Эпидидимит, n = 35/80	20	16,5	0,4
Тест патергии (+), n = 40/91	70	60,4	0,1
Семейная агрегация	12	1,0	0,005
HLA-B5 (+), n = 41/78	58,5	62,8	0,3

ском и взрослом возрасте представлены в табл. 3. Статистически значимые различия выявлены только в отношении сосудистой патологии, которая достоверно чаще развивалась у взрослых больных и при семейной агрегации, преобладающей в группе больных с ювенильной формой заболевания.

Лечение

Задачи терапии болезни Бехчета:

- снижение активности заболевания;
- предупреждение рецидивов;
- замедление прогрессирования органических повреждений;
- купирование увеита;

- улучшение прогноза и повышение качества жизни больного.

В лечении болезни Бехчета у взрослых применяются глюкокортикоиды, колхицин, циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфан.

Глюкокортикоиды — могут использоваться у больных любого возраста для подавления воспалительного процесса в разных формах — от локальной до внутривенной пульс-терапии (в зависимости от клинических проявлений).

Местно глюкокортикоиды (преднизолон 1%, дексаметазон 0,1%, триамцинолон) назначают в виде капель при небольших обострениях переднего увеита 3–6 раз в день. В тяжелых случаях увеита инстилляции можно проводить каждый час с постепенным, через несколько дней, уменьшением частоты процедур с 24 до 12 в сут под контролем состояния глаз. Через 6–8 нед местная терапия должна быть прекращена.

Системно глюкокортикоиды применяют при заднем увеите и пануеите, васкулите сетчатки. Преднизолон назначается в дозе 1–2 мг/кг в сут или в виде пульс-терапии (по 1 г метилпреднизолона внутривенно 3 дня подряд). Особенно показана эта терапия при двустороннем поражении глаз. Пульс-терапия глюкокортикоидами используется и при внеглазных проявлениях болезни Бехчета: при наличии симптомов поражения ЦНС, ЖКТ (острый живот, кровотечение), формировании аневризм легочных артерий, асептическом остром менингите и др. Глюкокортикоиды в виде монотерапии рассматриваются только как паллиативное лечение.

Колхицин при болезни Бехчета у взрослых применяется с 1981 г. вплоть до настоящего времени. Некоторые авторы рассматривают его как базисный препарат, однако сведений о его применении у детей нет.

Иммуносупрессивные препараты при болезни Бехчета используются многие годы.

Азатиоприн (антиметаболит) широко назначают при болезни Бехчета; его эффективность подтверждена у взрослых в контролируемых исследованиях, но вопрос о его применении у детей должен рассматриваться в каждом отдельном случае.

Циклофосфамид — быстродействующий алкилирующий препарат, по механизму действия сходный с хлорбутином, но более токсичный. Лечение начинают с 2 мг/кг в сут. Внутривенное введение циклофосфамида в виде пульс-терапии (200–400 мг/нед) в комбинации с преднизолоном показано при поражении глаз, особенно при васкулите сетчатки.

Циклоспорин А применяется для лечения увеита, в том числе при болезни Бехчета с 1983 г.; его эффективность при данном заболевании продемонстрирована во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Длительность применения циклоспорина А при болезни Бехчета колеблется от 3 мес до 3 лет. Применявшийся нами циклоспорин А (Сандиммун Неорал) у взрослых продемонстрировал высокую эффективность (табл. 4). Препарат назначали при поражении глаз, при этом отмечено уменьшение частоты и тяжести обострений. С учетом того, что циклоспорин А используется в терапии детей с ювенильным хроническим артритом, он может быть рекомендован и при ювенильной форме болезни Бехчета.

Биологические агенты

В последние годы в терапии болезни Бехчета используются биологические агенты, действие которых направлено на селективное блокирование эффектов провоспалительных медиаторов. Основанием для использования моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α при болезни Бехчета послужили данные о том, что у этих пациентов обнаруживаются повышение числа моноцитов и Т-клеток, избыточно продуцирующих ФНО, а также увеличение количества растворимых ФНО-рецепторов, особенно в активную фазу болезни. Если вначале препараты назначали, главным образом, при увеите, резистентном к другой терапии, то в настоящее время установлено, что они быстро и эффективно подавляют многие проявления болезни Бехчета. На фоне введения, например, инфликсимаба быстро купируется воспаление, повышается острота зрения, уменьшается частота обострений увеита.

Вопрос о применении ингибиторов ФНО α у детей при болезни Бехчета остается открытым, но с учетом их эффективности при других ювенильных ревматических заболеваниях этот аспект терапии заслуживает внимания — необходимо накопление данных.

В табл. 5 приведены рекомендации экспертов EULAR (European League Against Rheumatism) по лечению болезни Бехчета [9].

Прогноз

Прогноз при болезни Бехчета зависит от степени тяжести органических поражений. Так, поражения ЦНС, ЖКТ с перфорацией кишки, вовлечение в процесс крупных артериальных или венозных сосудов, особенно если их патология развивается в течение первых месяцев или лет от начала болезни, рассматриваются как прогности-

Таблица 4. Результаты терапии циклоспорина А (Сандиммун Неорал) у 50 взрослых с болезнью Бехчета

Признак	До лечения	После лечения
Частота обострений увеита в год	8–10	2–1
Число клеток в стекловидном теле	3–4	1
Число парабубарных инъекций глюкокортикоидов	8–15	3–2
Повышение остроты зрения	–	У 31 (62%) больного
Число рецидивов афтозного стоматита	8–11	1–2
Сроки заживления афт, дни	7–14	4–2
Число рецидивов язв гениталий	4–5	0–1

Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало
лечения



Активное
динамическое
наблюдение



Комбинированная
терапия



Сандиммун®
Неорал®

САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®)

Сандиммун® (SANDIMMUN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксидиловое касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов solidных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорино или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксидиловому касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от

грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидитин, лерканидин, ингибиторы ТМГ-КоА редуктазы, колицин, дигоксин, этопозид, зверолимус, сиропимус, репаглинид, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метопролол, даназол, метипреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеза, иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/к, октреотид, пробукол, орлистат, звероной продрыялелый, тиклопидин, сульфаниразол, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagneмия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, акитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атакия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун® Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке, Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

Таблица 5. Рекомендации EULAR по лечению болезни Бехчета [9]

Рекомендации	Категория доказательности*
Любой больной болезнью Бехчета и воспалительным процессом задних сегментов глаз должен быть на терапевтическом режиме, который включает азатиоприн и системно глюкокортикоиды	Ib A/D
Если имеется тяжелое поражение глаз со снижением остроты зрения на > 2 строки по шкале 10/10 или поражение сетчатки (васкулит сетчатки или вовлечение макулы), то рекомендуется циклоспорин А (2–5 мг/кг в сут) или инфликсимаб в комбинации с азатиоприном и глюкокортикоидом. Взамен последних альтернативой может быть интерферон α с глюкокортикоидом или без него	Ib C/D
Нет четких доказательств в отношении курации больных болезнью Бехчета при поражении крупных сосудов. При остром тромбозе глубоких вен рекомендуется назначение иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикоидов, азатиоприна, циклофосфамида или циклоспорина А. Для лечения аневризм применяют циклофосфамид и глюкокортикоиды	III C
Нет данных контролируемых исследований или доказательств об эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном тромбозе или артериальных повреждениях при болезни Бехчета	IV D
Отсутствуют доказательства по лечению желудочно-кишечных проявлений, которые могли бы быть рекомендованы больным болезнью Бехчета. Могут назначаться до хирургического вмешательства сульфасалазин, глюкокортикоиды, азатиоприн, ингибиторы ФНО α за исключением экстренных случаев	III C
У большинства больных лечение артрита может быть ограничено назначением колхицина	Ib A
Отсутствуют данные контролируемых исследований относительно лечения при поражении ЦНС. При паренхиматозном поражении лечение включает глюкокортикоиды, интерферон α. При дуральном тромбозе синуса — глюкокортикоиды, азатиоприн, циклофосфамид, ингибиторы ФНО α	III C/D
Циклоспорин А не применяется у пациентов с болезнью Бехчета при поражении ЦНС за исключением случаев, когда этого требует внутриглазное воспаление	III C
Выбор лечения при кожных и слизистых проявлениях зависит от понимания степени их тяжести врачом и пациентом. Лечение указанных проявлений осуществляют с учетом доминирующего повреждения. Локальное применение, например, глюкокортикоидов может рассматриваться как лечение первой линии при изолированных язвах во рту или на гениталиях. При акнеподобных высыпаниях используются только косметические средства. Колхицину отдается предпочтение в случаях, когда доминирует узловатая эритема. Язвы на ногах могут быть обусловлены разными причинами. Азатиоприн, интерферон α и ингибиторы ФНО α применяются в резистентных случаях	1b A/C

Примечание.

Ia — мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний; Ib — рандомизированные контролируемые испытания; IIa — контролируемые исследования без рандомизации; IIb — квази-экспериментальные исследования; III — неэкспериментальные описательные исследования (сравнительные и исследования случай-контроль); IV — доклады и мнения экспертного комитета или клинические данные известных авторов.

чески неблагоприятные. Плохой прогноз в отношении зрительной функции определяют ангиит и тромбоз сосудов сетчатки глаза.

Таким образом, болезнь Бехчета у детей недостаточно изучена, в связи с чем отмечается поздняя диагности-

ка заболевания. Терапия последнего является сложной задачей, выбор препаратов зависит от характера и тяжести симптоматики. Как и при других системных ревматических заболеваниях, лечение должно продолжаться длительно, практически годами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. — М.: 2007. — 90 с.
- Albuquerque P., Terreri R., Len C. et al. Doença de Behcet na infância // J. Pediatr. — 2002. — V. 78, № 2. — P. 128–132.
- Seyahi E., Ozdogan H., Yurdakul S. et al. The disease presentation and outcome in children with Behcet's disease // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — V. 64. — P. 879.
- Fain O., Mathieu E., Lachassinne E. et al. Neonatal Behcet's disease // Am. J. Med. — 1995. — V. 98, № 3. — P. 310–311.
- Ohno S., Aoki K., Sugiura S. et al. Immunohematological studies on Behcet disease // Acta Soc. Ophthalmol. Jpn. — 1973. — V. 77. — P. 1452–1458.
- Ермакова Н.А. Клиника, этиопатогенез и лечение ангиитов сетчатки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 48 с.
- Калашникова Л.А., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения // Неврологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 8–13.
- International Study Group For Behcet's Disease: criteria for diagnosis of Behcet's disease // Lancet. — 1990. — V. 335. — P. 1078–1080.
- Hatemi G., Silman A., Bang D. et al. EULAR recommendation for the management of Behcet's disease // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — V. 67. — P. 656–662.
- Bahabri S., al Mazyed A., al Balaa S. et al. Juvenile Behcet's disease in Arab children // Clin. Exp. Rheumatol. — 1996. — V. 14, № 3. — P. 331–335.
- Fujikawa S., Suemitsu T. Behcet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan // Acta Paediatr. — 1997. — № 39. — P. 285–289.
- Krause I., Mader R., Sulkes J. et al. Behcet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity // J. Rheumatol. — 2001. — V. 28. — P. 1033–1036.
- Gul A., Inanc M., Ocal L. et al. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — V. 59. — P. 622–625.
- Kone Paut I., Gennari J., Retornaz K. et al. Biphosphonates in children: present and future // Arch. Pediatr. — 2002. — V. 9, № 8. — P. 836–842.
- Tugal-Tutkin J., Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behcet's disease: a descriptive study of 36 cases // J. Ophthalmol. — 2003. — V. 136, № 6. — P. 1114–1119.