

ДВА СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

¹А.Л.Маслянский, ¹И.Л.Джалалова, ²В.И.Мазуров, ²Н.А.Куницкая¹ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» отделение ревматологии,² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Санкт-Петербург, Россия

TWO CASES OF BEHCET'S DISEASE

¹A.L.Maslyansky, ¹I.L.Jalalova, ²V.I.Mazurov, ²N.A.Kunitskaya¹ Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named V.A.Almazov²Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Представлены два клинических случая варианта системного васкулита — болезни Бехчета, Своевременная диагностика и оптимальное лечение с включением колхицина привели к ремиссии заболевания в обоих случаях.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; диагностика; лечение.

Resume. Two clinical cases of the systemic angitis variant, Behcet's disease, are represented. The well-time diagnostics and optimal with colchicines led to the remission in both of the cases.

Key words: Behcet's disease; diagnostics; treatment.

Системные васкулиты — неоднородная группа болезней, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов различного характера с вторичным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Системные васкулиты относятся к редко встречающимся нозологическим формам и характеризуются широким полиморфизмом клинических проявлений, с чем связаны объективные трудности диагностики этих заболеваний в клинической практике [1, 2, 8].

Одним из вариантов системного васкулита, преимущественно поражающего сосуды мелкого и среднего калибра, является болезнь Бехчета. Заболевание получило свое название в честь турецкого дерматолога Хулуси Бехчета, который в 1937 г. описал триаду, включающую рецидивирующий афтозный стоматит, язвенное поражение гениталий и воспалительное поражение глаз.

Частота болезни Бехчета существенно варьирует в зависимости от географической зоны. Эндемичны по заболеванию страны, расположенные вдоль восточного побережья Средиземного моря и регионы центральной и восточной Азии по ходу Великого шелкового пути. Так, если в Турции распространенность болезни Бехчета в различных популяциях колеблется от 20 до 420 на 100 тыс. населения, то в Азии снижается в 20–30, а в Европе и США — в 150 и более раз. На риск развития болезни Бехчета существенно влияет место проживания представителя популяции. Так, у турок, живущих в Германии, риск развития заболевания меньше, чем у представителей той же этнической группы, проживающих в Турции, но значительно больше, чем у немцев. Эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность болезни Бехчета в России, до настоящего времени не было. Имеющийся опыт указывает на низкую распространенность болезни Бехчета в отечественной популяции [1, 6].

Хотя этиология болезни Бехчета до настоящего времени неизвестна, эпидемиологические данные указывают на важную роль средовых факторов (инфекционные агенты), а также генотипа больных. Генетические исследования выявили высокую распространенность аллеля HLA-B51 гена, кодирующего один из антигенов 1-го класса генов главного комплекса гистосовместимости.

Болезнь Бехчета чаще поражает пациентов молодого возраста, преимущественно мужчин 2–3-го десятилетия жизни. Заболевание характеризуется значительным клиническим полиморфизмом. Распространенность отдельных симптомов у представителей различных этнических групп по данным многих авторов заметно варьирует. Далее приведены основные симптомы болезни Бехчета [1, 7, 8]:

1. Афтозный стоматит. Это основной признак болезни Бехчета, обычно служит ее первым клиническим проявлением. Язвы болезненны, имеют характерный вид (круглая или овальная форма, подрывные края, окружены красным венчиком), варьируют в размерах от 1 до 20 мм. Склонны к заживлению без образования рубцов. Обычно в период обострения на слизистой оболочке полости рта насчитывается 2–5 язвенных дефектов.

2. Язвенное поражение гениталий отмечается несколько реже. Для язв гениталий характерны несколько большие размеры и глубина, чем у афт слизистой оболочки полости рта. Часто заживают с образованием рубца. Язвенное поражение гениталий у мужчин часто ассоциируется с эпидидимитом.

3. Поражение глаз — третий важнейший компонент триады Бехчета. Обычно развивается на ранних этапах заболевания. Основными формами воспалительного поражения глаз являются передний и задний увеит. Неконтролируемое течение увеита может явиться причиной потери зрения.

4. Кожные проявления развиваются у 60–90% больных. Наиболее частым вариантом поражения кожи является узловатая эритема, нередко склонная к изъязвлению. Еще одним вариантом поражения кожи является псевдофолликулит и угреподобная сыпь, имеющая в таких случаях необычайную тяжесть течения и распространенность. Большое диагностическое значение имеет феномен патергии — развитие асептического узелка или язвы более 2 мм в диаметре через 24–48 часов в месте укола стерильной иглой (наружная сторона предплечья). В основе теста патергии лежит неспецифическая гиперреактивность нейтрофилов и тучных клеток.

5) Периферический артрит отмечается в 50% случаев. Чаще развивается картина ассиметричного моноили олигоартрита (неэрозивного) с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Проявления сакроилеита редки.

6) Поражение желудочно-кишечного тракта, как правило, развивается на более поздних этапах заболевания у 25% больных. Наиболее характерно афтозное поражение подвздошной и/или слепой кишки с развитием соответствующих клинических проявлений.

7) Поражение ЦНС также относится к числу сравнительно поздних проявлений болезни Бехчета, поражая 10–20% больных. В клинической картине наблюдается головная боль, спутанность сознания. В более тяжелых случаях отмечается развитие судорожного синдрома, стойких психических нарушений, деменции. В основе указанных нарушений лежат проявления цереброваскулита либо тромбоз венозных синусов мозга.

8) Сосудистые проявления наблюдаются у 9–27% больных. Наиболее часто обнаруживается тромбоз поверхностных и глубоких вен, существенно реже — формирование артериальных окклюзий и аневризм.

Специфичные лабораторные маркеры болезни Бехчета не обнаружены. Как правило, выявляются признаки анемии, хронического воспаления, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка. Часто повышен уровень сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК, возможно выявление ревматоидного фактора и антиэндоцелиальных антител [5]. Антиядерные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антитела к кардиолипину, как правило, отсутствуют. Выявление HLAB51 может способствовать диагностике, однако его отсутствие не исключает болезни Бехчета [2].

Для диагностики болезни Бехчета было предложено несколько поколений диагностических критериев, наиболее современными являются критерии, разработанные международной группой по изучению болезни Бехчета в 1990 г. Согласно данным критериям, болезнь Бехчета диагностируется при выявлении афтозного стоматита (обязательный критерий) и любых двух из четырех критериев: наличие рецидивирующих язв гениталий, вовлечение глаз, наличие кожных проявлений, выявление положительного теста патергии.

Приводим описание двух клинических случаев болезни Бехчета, диагностированных в ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» в 2009 г.

Больной Ш, 40 лет, житель Республики Дагестан, находился на стационарном лечении с диагнозом: болезнь Бехчета подострого течения с поражением слизистой оболочки ротовой полости, гениталий (язвы), кожи (угреподобная сыпь, узловатая эритема), сосудов (флебит глубоких вен голени в анамнезе, тромбоз флебит яремных вен), II ст. активности.

Жалобы при поступлении: на общую слабость, головокружение, болезненные язвы в полости рта, на коже мошонки, угревую сыпь на коже спины и задней поверхности шеи, отечность стоп и голеней при длительном пребывании в вертикальном положении, формирование на местах внутримышечных и внутривенных инъекций плотных узелков диаметром в несколько мм, возникающих в ближайшие часы после инъекции, сохраняющихся 5–7 суток, купирующихся самостоятельно.

Анамнез заболевания: в течение 5 лет пациент отмечал появление болезненных, длительно заживающих язвочек на слизистых оболочках ротовой полости и гениталий. С весны 2005 г. появились резко болезненные гиперемизированные узлы в подкожной жировой клетчатке голеней (рецидивы высыпаний 2–3 раза в год). Осенью 2006 г. возникла угревая сыпь на коже спины и задней поверхности шеи (в этот период времени глюкокортикоиды не получал). В июне 2007 г. развился флебит глубоких вен голеней. В марте 2008 г. появилась лихорадка до 40°С, слабость, кашель с большим количеством гнойной мокроты. По месту жительства получал антибиотики с эффектом в виде купирования лихорадки, исчезновения мокроты. В июле 2008 г. вновь отметил появление кашля, потливости, фебрильной лихорадки. При лабораторном обследовании выявлено повышение СОЭ до 47 мм/ч. Была диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. Получал антибиотики широкого спектра действия (в том числе меропенем) без эффекта. При компьютерной томографии легких выявлен абсцесс нижней доли левого легкого, пиопневмоторакс. Проводилось многократное пунктирование абсцесса, удалялось гнойное содержимое. В дальнейшем появились боли в грудной клетке справа, связанные с дыханием, одышка при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж), лихорадка до 38–39°С, пациент похудел на 15 кг. По месту жительства состояние расценивали как плеврит, получал антибактериальную терапию, однако лихорадочный синдром сохранялся. В сентябре появилось ощущение распирания в области шеи, отечность этой области. При УЗИ выявлены признаки флебита яремных вен с тромботическими массами в просвете. С этого времени получает варфарин. В ноябре 2008 г. впервые высказано предположение о системном васкулите, назначен метипред 12 мг/сут. На этом фоне отмечен регресс лихорадки, проявлений узловатой эритемы, тенденция к уменьшению количества язв ротовой полости и гениталий. Госпитализирован для уточнения диагноза, коррекции терапии.

Осмотр при поступлении: состояние относительно удовлетворительное, достаточного питания. На коже спины и задней поверхности шеи — угреподобная сыпь. На коже голеней участки гиперпигментации на месте элементов узловой эритемы. На слизистой оболочке нижней губы — две небольших размеров язвы, болезненные, покрытые белым налетом, окруженные красноватым ободком. Сходный язвенный дефект в области мошонки. Суставы без признаков синовита. Со стороны сердца и легких патологии не определяется. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Обращают на себя внимание умеренные проявления венозной недостаточности нижних конечностей.

Данные лабораторных исследований. В анализах крови: гемоглобин 139 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,9 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты 208×10^9 /л. Повышены острофазовые показатели: СОЭ 41 мм/ч, СРБ 21,8 мг/л, фибриноген 4,75 г/л. Содержание белковых фракций, биохимические показатели (билирубин, креатинин, холестерин, глюкоза, аминотрансферазы) в пределах нормы. МНО 1,27, АЧТВ 34,8 с. Д-димер сыворотки 0,56 (норма до 0,5 мкг/мл FEU). Скрининг тромбофилии (лейденская мутация, мутации гена протромбина, гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гена VII фактора свертывания, гена субъединицы рецептора тромбоцитов Pa/IIIb) — мутации не выявлены. Антитела к кардиолипину класса IgG 0,56 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к кардиолипину класса IgM 1,2 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к бета-2 гликопротеину I класса IgG 3,9 U/ml (норма менее 10). АНФ отрицательный, антитела к эндотелиальным клеткам 1:160 ($N < 1:10$). HLA-B51 антиген обнаружен. Анализ мочи в пределах нормы.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ — синдром укороченного PQ. ЭхоКГ-патологии не определяется. УЗИ органов брюшной полости и почек: выявлены конкременты обеих почек, в остальном патологии не определяется.

Спирография: незначительное снижение ЖЕЛ. Легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Тест патергии положительный.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: визуализация подвздошных вен фрагментарная. С обеих сторон подвздошные вены проходимы. УЗ-признаков непроходимости не выявлено. В режиме ЦДК контрастирование просвета вен полное. Кровоток носит фазный характер. Слева в просвете глубоких вен голени лоцируются тромботические массы, плотные, фиброзированные. Сохранен монофазный кровоток. Верхний уровень распространения тромботических масс соответствует верхней трети голени. Большая подкожная вена проходима, не расширена. Сафенофemorальное соустье состоятельно. Малая подкожная вена проходима.

Справа в просвете глубоких вен голени лоцируются тромботические массы. Верхний уровень распространения соответствует нижней трети бедра. Верхушка тромба четко не визуализируется. В подколен-

ной и глубоких венах голени на уровне верхней трети окклюзивный тромбоз. Сафенофemorальное соустье состоятельно. На уровне голени большая подкожная вена расширена, деформирована. Заключение: Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей.

Дуплексное сканирование яремных вен: с обеих сторон яремные вены проходимы, стенки плотные, утолщены неравномерно, лоцируются участки пристеночных организованных тромботических масс. УЗ-признаков флотации не выявлено. Сохранен монофазный кровоток. Заключение: тромбофлебит яремных вен.

Консультация окулиста: здоров.

На основании совокупности клинических (афтозный стоматит, язвы гениталий, папулопустулез, узловая эритема, тромбофлебиты) и лабораторных (выявление гена B51 при HLA-типировании) данных состояние пациента расценено как болезнь Бехчета, начата терапия колхицином с хорошей ранней переносимостью и эффективностью (заживление афты полости рта на 4-е сутки, тенденция к заживлению язвы гениталий).

Больной Э., 22 года, житель Республики Дагестан, находился на стационарном лечении с диагнозом: болезнь Бехчета подострого течения с поражением слизистой оболочки ротовой полости и гениталий (язвы), кожи (угреподобная сыпь, узловая эритема), сосудов (тромбоз глубоких и подкожных вен обеих нижних конечностей), I степень активности.

Жалобы при поступлении на общую слабость, болезненные язвы в полости рта, на коже мошонки, угревую сыпь на коже спины и задней поверхности шеи, отеки стоп и голеней. Формирование на местах внутримышечных и внутривенных инъекций плотных узелков диаметром 3–4 мм, возникающих в течение ближайших часов и сохраняющихся до 7 суток.

Анамнез заболевания: болен с 13 лет, когда появилась рецидивирующая узловая эритема в области голеней. С этого времени эпизодически отмечал ознобы с подъемом температуры тела до 41°C без отчетливой периодичности. Лечился витаминами группы В без эффекта, рецидивы узловой эритемы отмечались 3–4 раза в год. В 2000 г. присоединился тромбофлебит вен обеих нижних конечностей, лечился у сосудистого хирурга, получал трентал, реополиглюкин, детралекс, преднизолон 10 мг/сут в течение 1 месяца с нестойким непродолжительным эффектом. С 2001 г. впервые отметил появление язв на слизистой оболочке ротовой полости и гениталий, болезненных в течение первых 3–4 дней, далее безболезненных, возникла обезображивающая угревая сыпь на коже спины и груди. В июле 2008 г. остро возникла одышка, кашель. По месту жительства состояние расценивалось как бронхит. В связи с частыми рецидивами тромбофлебита весной 2009 г. была начата терапия варфарином. На этом фоне в июне 2009 г. возникло кровотечение из язвы ротовой полости, потребовавшее переливания крови, свежезамороженной плазмы. Госпитализирован для обследования и лечения.

Осмотр при поступлении: состояние удовлетворительное, пониженного питания. На коже спины и зад-

ней поверхности шеи угреподобная сыпь (рис. 1). На коже медиальной поверхности правой голени — единственный отцветающий высыпной элемент узловой



Рис. 1. Псевдофолликулит и угреподобная сыпь.

эритемы, множественные очаги гиперпигментации на месте высыпаний узловой эритемы с обеих сторон. На слизистой оболочке языка гигантская язва, болезненная, покрытая белым налетом (рис. 2). Суставы



Рис.2. Язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости.

без признаков синовита. Аускультативно — усиление II тона на легочной артерии, в остальном по органам и системам патологии не определяется. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличе-

ны. Выражены проявления венозной недостаточности нижних конечностей.

Данные лабораторных исследований. В анализах крови: гемоглобин 119 г/л, эритроциты $4,93 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,7 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты $224 \times 10^9/л$. Повышены острофазовые показатели: СОЭ 28 мм/ч, СРБ 23,12 мг/л, фибриноген 4,4 г/л. Обнаружена гиперпротеинемия (общий белок 98,3 г/л). Содержание белковых фракций, биохимические показатели (билирубин, креатинин, холестерин, глюкоза, аминотрансферазы) — в пределах нормы. МНО 1,49, АЧТВ 49,9 с. Антитела к кардиолипину класса IgG 1,3 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к кардиолипину класса IgM 2,2 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к бета-2 гликопротеину I класса IgG 11,4 U/ml (норма — менее 10) — незначимо повышены. АНФ отрицателен, антитела к эндотелиальным клеткам $<1:10$ (N). IgM = 1,24 (норма), IgG = 15,3 (норма), IgA = 5,79 (повышен). HLA-B51 антиген обнаружен.

Анализ мочи в пределах нормы.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 73 уд. в 1 мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Элементы нагрузки на правое предсердие. Спирография — патологии не выявлено. Легкие нарушения проходимости дыхательных путей. Тест патергии положительный.

ЭхоКГ: небольшая дилатация правых камер сердца. Миокард не утолщен. Асинхронное движение МЖП. Глобальная систолическая и диастолическая функции обоих желудочков сохранены. Аорта не расширена. Патологии аортального клапана не выявлено. Патологии митрального клапана не выявлено. Трехстворчатый клапан не изменен. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Ствол легочной артерии не расширен. Приклапанная пульмональная регургитация. Легочная гипертензия (расчетное систолическое давление в легочной артерии 40 мм Hg).

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: визуализация подвздошных вен фрагментарная. С обеих сторон подвздошные вены проходимы. УЗ-признаков непроходимости не выявлено. В режиме ЦДК контрастирование просвета вен полное. Кровоток носит фазный характер. Слева в просвете поверхностной бедренной, подколенной и глубоких вен голени лоцируется тромботические массы, плотные, фиброзированные. Признаки реканализации — сохранен монофазный кровоток. Верхний уровень распространения тромботических масс соответствует границе верхней и средней трети бедра. УЗ-признаков флотации не выявлено, верхушка тромба фиксирована по нижней стенке большой подкожной вены. Берцовые вены проходимы на уровне нижней трети голени. Большая подкожная вена на уровне бедра проходима, не расширена. Сафенофemorальное соустье состоятельно. На уровне голени расширены большая подкожная вена и ее притоки, стенки плотные, вена при компрессии полностью не сжимается, в просвете лоцируются фиброзированные реканализирующие тромботические массы. Малая подкожная вена — стенки плотные, утолщены неравномерно, участ-

ки пристеночных организованных тромботических масс. Справа в просвете поверхностной бедренной, подколенной и глубоких вен голени лоцируются тромботические массы. Верхний уровень распространения соответствует границе средней и нижней трети бедра. Верхушка тромба четко не визуализируется. В подколенной и глубоких венах голени на уровне верхней трети тромбоз носит окклюзивный характер. Малая подкожная вена — окклюзивный тромбоз. Сафенофemorальное соустье состоятельно. На уровне голени большая подкожная вена расширена, деформирована, в просвете вены фибризированные пристеночные тромботические массы.

Заключение:

Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности в стадии реканализации.

Тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Окклюзия подколенной вены, глубоких вен голени.

Тромбоз больших подкожных вен, подкожных вен, подкожных вен голени с обеих сторон, малой подкожной вены слева, стадия реканализации.

Окклюзия малой подкожной вены справа.

УЗИ органов брюшной полости и почек: правосторонний нефроптоз. Добавочная доля селезенки.

На основании совокупности клинических данных (афтозный стоматит, язвы гениталий, угреподобная сыпь, узловатая эритема, флебиты) и лабораторных (выявление гена В51 при HLA-типировании) состояние пациента расценено как болезнь Бехчета, начата терапия колхицином с хорошей переносимостью и эффективностью (заживление афты).

Описанные нами случаи характеризуются сходными клиническими проявлениями. Среди них следует отметить доминирование в клинической картине поражения слизистых оболочек и кожи, сосудов среднего калибра (тромбофлебит глубоких вен голени, яремных вен) с наклонностью к тромботическим осложнениям. Анамнез у обоих пациентов дает основание предполагать перенесенные эпизоды тромбоэм-

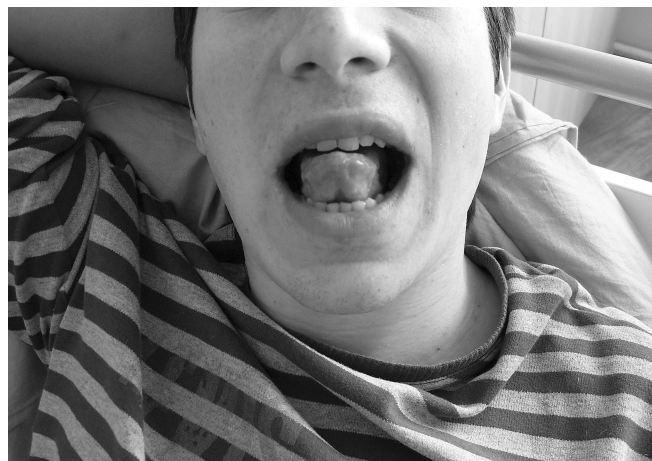


Рис. 3. Тот же больной, что и на рис. 2. Заживление афты после лечения колхицином.

болии легочной артерии, не подтвержденные, однако, данными инструментального обследования. Стоит упомянуть отсутствие таких характерных признаков болезни Бехчета, как суставной синдром и воспалительное поражение глаз. По всей видимости, указанный факт явился причиной поздней диагностики заболевания (на 5-ом году болезни у больного Ш. и 9-ом году — у больного Э.).

Мы полагаем, что данный вариант течения болезни Бехчета может быть типичен для представителей этнической популяции Дагестана, хотя, безусловно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Отмечен быстрый и выраженный эффект низких доз колхицина в отношении слизистых и кожных проявлений болезни Бехчета. Данный факт согласуется с результатами рандомизированных контролируемых исследований применения колхицина при болезни Бехчета. Учитывая хорошую переносимость, высокую эффективность и высокий уровень доказательности, колхицин следует рассматривать в числе базисных препаратов первой линии терапии болезни Бехчета.

Литература:

1. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета / З.С.Алекберова // Москва, 2007.— 86 с.
2. Алекберова З.С. и др. Иммуногенетический маркер HLA-B5 при болезни Бехчета // Тер. архив.— 1993.— Т. 65, № 5.— С. 12–14.
3. Мазуров В.И. Клиническая ревматология / Под ред. В.И.Мазурова.— СПб. : Фолиант, 2005.— 520 с.
4. Aktulga, E.A. Altac M., Muftuoglu A. et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. Haematologica.— 1980.— Vol. 65, № 3.— P. 399–402.
5. Dinc A. T., Takafuta D., Jiang et al. Anti-endothelial cell antibodies in Behcet's disease // Clin. Exp. Rheumatol.— 2003.— Vol. 21, № 3.— P. 27–30.
6. Keino H. Okada A.A. Behcet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease // Br. J. Ophthalmol.— 2007.— Vol. 91, № 12.— P. 1573–1574.
7. Krause I., Weinberger A. Behcet's disease. // Curr. Opin. Rheumatol.— 2008.— Vol. 20, № 1.— P. 82–87.
8. Taarit, S. Ben Turki, Ben Maiz H. Rheumatologic manifestations of Behcet's disease: report of 309 cases // Rev. Med. Interne.— 2001.— Vol. 22, № 11.— P. 1049–1055.