Литература

1. *Тепаев Р.Ф.* Диагностика и лечение сепсиса и септического шока у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (5): 24–29.
2. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д., Щеголев А.И.* Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты. Архив патологии. 2007; 69 (4): 59–63.
3. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, ред. М.: Литтерра, 2006: 176.
4. *Савина В.А., Федорова В.В., Зуева В.П., Шляпников С.А.* Проблемы учета случаев тяжелого хирургического сепсиса в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011; 3: 61–64.
5. *Angus DS, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit. Care Med, 2001; 29: 1303–1310.
6. *Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al.* Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA. 1997; 278: 234–240.
7. *Wang D, Yin Y, Yao Y.* Advances in sepsis-associated liver dysfunction. Burn. Trauma. 2014; 2 (3): 97–105.
8. *Nesseler N, Launey Y, Aninat C, et al.* Clinical review: The liver in sepsis. Critical Care. 2012; 16 (5): 235.

© Коллектив авторов, 2014

И.В. Силантьева, Е.Г. Бунина, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда, В.П. Строева

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово, РФ

I.V. Silanteva, E.G. Bunina, N.N. Minaylova, Y.I. Rovda, V.P. Stroeva

BEHCET'S DISEASE CASE IN PEDIATRICIAN PRACTICE

Kemerovo Regional Clinical Hospital
Kemerovo State Medical Academy, Russia

В статье описано клиническое наблюдение болезни Бехчета у девочки 9 лет. Представлены историческая справка, распространенность в популяции, гендорные особенности, дифференциальная диагностика, клинические варианты и принципы терапии данной патологии.

Ключевые слова: *болезнь Бехчета, дети, диагностика.*

The article describes clinical observation of Behcet's disease in girl 9 years old. It presents historical background, prevalence in the population, gender features, differential diagnosis, clinical options and treatment principals of this pathology.

Keywords: *Behcet's disease, children, diagnostics.*

Болезнь Бехчета (ББ) (М35,2 по МКБ 10) относится к группе системных васкулитов неизвестной этиологии с мультиорганным поражением. По данным литературы, в процесс вовлекаются такие органы, как глаза, суставы, желудочно-кишечный тракт, нервная система, крупные сосуды, кожные покровы, слизистая оболочка полости рта и половых органов. Поражение органов и систем у больных наблюдается в разных сочетаниях [1].

Этиология и патогенез ББ остаются неясными. В патогенезе ББ наибольшее значение придается нарушениям гуморального и клеточного иммунитета. Существует концепция поликлональной активации В-клеток. Это подтверждается выявлением у больных повышенного содержания иммуноглобулинов всех классов и иммунных комплексов. Важным событием в развитии воспаления и иммунного ответа при ББ является последовательный каскад адгезии и мигра-

Контактная информация:
Силантьева Ирина Валерьевна – врач отделения кардиогематологии ГАУЗ Кемеровская областная клиническая больница
Адрес: Россия, 650066, г. Кемерово, пр-кт Октябрьский, 22
Тел.: (3842) 39-64-18, **E-mail:** silanteva_i@mail.ru
Статья поступила 10.03.15,
принята к печати 24.06.15.

Contact Information:
Silanteva Irina Valerievna – doctor of Cardiohematology Department, Kemerovo Regional Clinical Hospital
Address: Russia, 650066, Kemerovo, Oktyabrskiy prosp., 22
Tel.: (3842) 39-64-18, **E-mail:** silanteva_i@mail.ru
Received on March 10, 2015,
submitted for publication on Jun. 24, 2015.

Final_6_15.indd 185 26.11.2015 14:44:15

ции лейкоцитов. Результатом такого взаимодействия клеток служит системное поражение эндотелия, ведущее к различным клиническим проявлениям заболевания. Гиперфункция нейтрофилов – одна из наиболее характерных черт ББ. На самом деле нейтрофилы у пациентов с ББ способны к самомобилизации. Происходит это благодаря секретируемому ими фактору некроза опухоли α (ФНОα), который премирует нейтрофилы и увеличивает продолжительность их жизни, таким образом приводя к «ненормальной» аккумуляции активированных нейтрофилов в месте воспаления. Нейтрофилы при ББ также секретируют провоспалительные цитокины IL12 и IL18, которые значительно повышают активность естественных киллеров и антигенспецифичный Th1-ответ [5].

Исследования последних лет выявили ассоциацию антигенов гистосовместимости с рядом заболеваний. HLA-гены и кодируемые ими антигены играют главенствующую роль в процессах клеточного распознавания заболевания, особенно иммунного генеза. ББ как раз является тем заболеванием, при котором проявляется четкая связь с антигенами гистосовместимости [2]. Так, в 1982 г. японскими учеными была доказана тесная связь между носительством лейкоцитарного антигена HLA B51 и развитием ББ, в результате сегодня антиген HLA B51 рассматривают как маркер заболевания.

Данное заболевание известно со времен Гиппократа, но впервые было описано профессором дерматовенерологии Стамбульского университета Хулуси Бехчетом. Следует отметить уникальность географической распространенности заболевания, поскольку существует мнение, что оно диагностируется в регионах, через которые проходил Великий Шелковый путь: в странах Средиземноморья, Центральной и Восточной Азии. В последнее время появились данные в пользу того, что Великий Шелковый путь пролегал и через некоторые регионы Кавказа.

ББ чаще диагностируется в третьей декаде жизни, и на территории разных стран имеет гендерные различия. Так, в Египте соотношение мужчин и женщин составляет 5,37:1, в Ираке – 3:1, Турции и Японии – 1,03:1 и 1,07:1 соответственно, в Корее, напротив, ББ чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин (1:0,63). По данным З.С. Алекберовой и соавт., показатель гендерной распространенности зависит от этнической принадлежности: у жителей Дагестана он равен 2,8:1, в русской популяции – 1:1 [1].

Распространенность ББ среди детского населения (ювенильная форма) составляет 1:20 000 [2]. Клиническая картина ювенильной формы ББ формируется в среднем в возрасте 7–13 лет [3]. В РФ статистических данных по распространенности ББ в детской популяции нет, поскольку данное заболевание редко встречается в практике врача-педиатра.

В настоящее время постановка диагноза ББ является сложной задачей, поскольку симптомы заболевания развиваются не одновременно. Так, афтозный стоматит, как одно из главных проявлений заболевания, может быть единственным симптомом в течение ряда лет.

ББ верифицируется на основании диагностических критериев, которые были разработаны международной группой по изучению ББ в 1990 г. (критерии International Study group Behcet's disease/ISBD). В клинической практике большим успехом пользуются японские критерии (1987), поскольку они отражают не только большие и малые признаки, но и выделяют вариант заболевания [1, 4].

К большим признакам относят: рецидивирующие афтозные изъязвления на слизистой оболочке полости рта, поражение кожи (узловая эритема, подкожный тромбофлебит и др.), поражение глаз (иридоциклит, хориоретинит и др.), язвы гениталий.

Малыми признаками являются: артрит без деформации и анкилозов, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвы в илеоцекальном отделе), эпидидимит, сосудистые нарушения, поражения ЦНС (инсульт, асептический менингит).

Наличие сосудистой патологии утяжеляет прогноз заболевания.

Вариант заболевания является полным при наличии 4 больших критериев; неполным – при наличии 3 больших критериев, или 2 больших и 2 малых, или при типичном поражении глаз, а также при наличии одного большого и 2 малых критериев. Если у больного имеется 2 больших критерия или один большой и 2 малых, диагноз ББ является вероятным.

Значимым диагностическим критерием ББ является положительный тест патерги. Он отражает гиперреактивность нейтрофилов и свидетельствует о чрезмерном ответе кожи на травму. Проводится на сгибательной поверхности предплечья путем введения стерильной иглы под $<45^0$ (подкожно), на глубину 5 мм, с последующим поворотом иглы вокруг оси и последующим извлечением. Тест считают положительным, если через 48 ч в месте укола появляется красноватая папула или пустула. Но следует подчеркнуть наличие ошибок в его постановке и интерпретации результата вследствие крайне редкого его проведения.

Ниже приводим наше клиническое наблюдения ББ у девочки 9 лет.

Больная Р., 9 лет, поступила в отделение детской кардиогематологии Кемеровской областной клинической больницы 6 сентября 2013 г. с жалобами на рецидивирующие язвы слизистой оболочки полости рта и губ, вялость, плаксивость, эпизодические боли в животе, повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр, снижение аппетита и похудание (потеря массы тела за 3 месяца составила 4 кг).

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от V беременности, II родов. I беременность – дочь 17 лет здорова, II–IV беременности – медицинские аборты. Настоящая беременность протекала на фоне анемии, гестоза I степени, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронического тонзиллита вне обострения. Роды срочные, самостоятельные. Родилась с массой тела 3540 г, длиной 53 см, массоростовой коэффициент 66,8, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов, закричала сразу. С рождения находилась на искусственном вскармливании в связи с гипогалактией у матери. Пуповинный остаток отпал на 4-е сутки. Физиологической желтухи не было. БЦЖ проведена в родильном доме. Выписана на 5-е

Final_6_15.indd 186 26.11.2015 14:44:15

сутки, с сухим пупком и чистой кожей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Голову держит с 1,5 мес, сидит с 6 мес, ходит с 12 мес, первые слова с 8 мес; первые зубы – с 6 мес. На диспансерном учете у невролога в течение первого года не состояла. Витамин D (водный раствор) получала до 12 мес, препараты железа не получала. До года перенесла ОРВИ, ветряную оспу, после года – ларингит, ОРВИ (до 4 раз в год). Профилактические прививки в декретированные сроки, без аллергических реакций. Проба Манту в марте 2013 г. в виде гиперемии до 3 мм. Травм, операций в анамнезе не было.

Семья состоит из 4 человек и проживает в частном доме. Имеются домашние животные (собака). Употребляют сырую воду и речную рыбу.

Наследственность отягощена по патологии желудочно-кишечного тракта (хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка – у бабушки по линии матери), сосудистой патологии (инсульт – у дедушки по линии отца).

Из анамнеза заболевания известно, что на момент поступления в стационар девочка предъявляла жалобы в течение года (с октября 2012 г.). До настоящего заболевания была соматически здорова.

Заболела остро, в дебюте заболевания появились мелкие, множественные, умеренно болезненные язвы слизистой оболочки полости рта, губ, покрытые фибрином. Каждый элемент сохранялся до 2 недель, с последующим рецидивом. Получала местное лечение у стоматолога (0,05% раствор хлоргексидина) без достоверного эффекта. Одновременно беспокоили боли в животе без четкой локализации; инфекционный, паразитарный генез болевого абдоминального синдрома был исключен.

С января 2013 г. появилась субфебрильная температура, которая в динамике достигла фебрильных цифр (38 ^{0}C), не контролировалась приемом антипиретиков и сочеталась с артралгиями в голеностопных суставах. Одновременно на слизистой оболочке полости рта нарастало количество афтозоподобных язвенных дефектов, которые в динамике становились более крупными, резко болезненными, приобрели тенденцию к слиянию и сохранялись до 3–4 недель. Болевой синдром со стороны слизистой оболочки явился причиной снижения аппетита и похудания. Спустя 2 месяца от дебюта заболевания фебрильная лихорадка носила стойкий характер, без эффекта от приема антибиотиков широкого спектра действия, а болевой абдоминальный синдром прогрессировал до клинической картины «острого живота». Хирургом исключена острая хирургическая патология. Через 7 месяцев от дебюта заболевания появился кожный синдром по типу узловой эритемы (плотные пятна с инфильтрацией, цианотическим оттенком, с последующей пигментацией и быстрым купированием).

Стационарный этап составил: 06.09 – 17.10.2013 г.

На момент поступления в отделение состояние расценено как стабильно тяжелое за счет хронического непрерывно-рецидивирующего язвенного стоматита. Объективно: множественные болезненные язвы полости рта, десен, губ, в диаметре от 0,5 до 1,0 см, покрытые фибрином. В первые дни госпитализации у пациентки не было повышения температуры тела, не было документировано наличие кожного, суставного, лимфопролиферативного синдромов. Параклинически не было признаков иммуноагрессии (ревматоидный фактор (РФ), LE-клетки и антитела (АТ) к ДНК двукратно были отрицательны), отсутствовал мочевой синдром. С целью исключения язвенного процесса желудочно-кишечного тракта было проведено эндоскопическое обследование. По данным фиброколоноскопии, патологии не выявлено, а по результатам фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) с гистологическим исследованием документирована язва с нетипичной локализацией (язвенный дефект средней трети пищевода, до подслизистого слоя), при отсутствии антител к *Helicobacter pylori*. С учетом нетипичности клинических проявлений в круг дифференциальной диагностики включалась онкопатология, в связи с чем проведено исследование миелограммы – все ростки кроветворения были сохранны, уровень бластных клеток не привышал 5%, онкомаркеры (раковый эмбриональный антиген, α-фетопротеин, СА-125) не документированы. По данным иммунограммы, все параметры были в пределах референсных значений.

Ухудшение в состоянии отмечено с 15.09.13 в виде рецидива фебрильной лихорадки (38 ^{0}C), утяжеления язвенного процесса (язвы слизистой оболочки полости рта и губ, болезненные, с некрозом, склонные к слиянию), нарастания синдрома интоксикации. С 21.09.13 рецидивировал кожный синдром в виде узловой эритемы, артралгии в голеностопных суставах, нарастала анорексия (вялость до отказа приема пищи). При осмотре – явления эксикоза (сухость кожных покровов и видимых слизистых оболочек), фебрильная лихорадка (не контролируемая приемом антипиретиков), лимфопролиферативного синдрома не было. С учетом тяжести состояния девочка была переведена в отделение детской реанимации. На фоне лечения внутривенным иммуноглобулином (Октагам, Иммуновенин), антибиотиками, в т.ч. противогрибковыми (Цефтриаксон, Дифлюкан), нестероидными противовоспалительными, антикоагуляционными и дезагрегационными средствами состояние удалось стабилизировать, нормализовать температуру тела, купировать язвенный процесс на слизистой оболочке полости рта. Через 5 дней проведения курса интенсивной терапии пациентка переведена в кардиогематологическое отделение.

В условиях отделения состояние расценивалось как среднетяжелое: в клинике доминировал астеновегетативный синдром (слабость, эмоциональная лабильность). С 28.09.13 вновь гипертермия (от субфебрильных до фебрильных цифр на фоне антипиретиков и антибактериальной терапии). Общая продолжительность лихорадки составила 22 дня. С 12.10.13 – рецидив язвенного процесса на слизистой оболочке полости рта.

За время пребывания в стационаре документирована гуморальная активность в виде гипергаммаглобулинемии (22,73%), гиперα_2-глобулинемии (12,68%), увеличения СОЭ (35–56 мм/ч), нейтрофильного лейкоцитоза (до $17{,}5 \cdot 10^9$/л), гиперфибриногенемии (до 7,6 г/л), положительного С-реактивного

Final_6_15.indd 187 26.11.2015 14:44:15

белка (до 29,6 мг/мл). Прокальциттониновый тест, посевы крови на грибы и бактериальную флору – отрицательные. Посев со слизистой оболочки полости рта и глотки выявил слабый рост сапрофитной флоры. Документированы в низких титрах антитела (IgG) к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусу. По данным осмотра окулиста признаков увеита не выявлено. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга без патологии. Повторные исследования кала на наличие гельминтов дали отрицательный результат.

Таким образом, у ребенка документирована совокупность следующих клинико-лабораторных признаков:

- рецидивирующий афтозно-язвенный стоматит в течение года при отсутствии язв на слизистых оболочках гениталий;
- поражение ЖКТ в виде язвы средней трети пищевода;
- поражение кожи в виде узловой эритемы с быстрым регрессом (два эпизода в анамнезе за период с октября 2012 по октябрь 2013 гг.);
- артралгии в голеностопных суставах без признаков артрита;
- высокая гуморальная активность (увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии и гиперα_2-глобулинемии, высокий СРБ), гиперфибриногенемия, отрицательные антитела к ДНК, LE-клетки, РФ;
- выявление кавказских корней в родословной при детальном сборе генеалогического анамнеза.

Наличие 2 больших и 2 малых диагностических критериев, присутствие в родословной кавказских корней позволили выставить диагноз ББ (рецидивирующий афтозно-язвенный стоматит, язва средней трети пищевода, узловая эритема, артралгии).

Поскольку диагностические возможности областной клинической больницы были полностью исчерпаны, пациентка с целью верификации диагноза была направлена в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (г. Москва), где диагноз был подтвержден и назначена патогенетическая терапия препаратом колхицин в дозе 1 мг в сутки.

Колхицин – это средство, влияющие на обмен мочевой кислоты. Алкалоид выделенный из клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev.*), оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие. Обладает антимитотическим действием, подавляет (полностью или частично) митотическую активность гранулоцитов, клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов, угнетает образование лейкотриена B_4. Снижая образование амилоидных фибрилл, препятствует развитию амилоидоза. Показан при подагре, ББ, подагрическом артрите, периодической болезни. Выпускается в виде таблеток по 1 мг [2].

Основная цель любой фармакотерапии – достижение ремиссии или уменьшение числа рецидивов заболевания. Согласно рекомендациям EULAR (Европейская Антиревматическая Лига, 2008) выбор патогенетической терапии ББ зависит от органа поражения [2].

Так, поражение глаз при ББ имеет рецидивирующее течение вплоть до потери зрения и при вовлечении в процесс заднего сегмента глаза используют азатиоприн и глюкокортикоиды. Применение глюкокортикоидов быстро подавляет воспаление, но может приводить к развитию глаукомы, катаракты, а при длительном использовании – к стероидорезистентности. Азатиоприн уменьшает число обострений и способствует стабилизации остроты зрения. При более тяжелых случаях поражения глаз используют инфликсимаб (ингибитор ФНОα) в сочетании с глюкокортикоидами и азатиоприном [6]. Препаратом второго ряда при тяжелом поражении глаз является интерферон.

В случаях развития венозных тромбозов используют циклофосфан, азатиоприн, пульс-терапию стероидами, либо высокие дозы глюкокортикоидов; при поражении слизистой оболочки ЖКТ – сульфасалазин, глюкокортикоиды, азатиоприн, ингибиторы ФНОα, при артрите (при ББ он носит доброкачественный характер, обычно моно- или олигоартирит, асимметричный, с наиболее частым вовлечением коленных и голеностопных суставов) используют колхицин.

При поражении ЦНС используют глюкокортикоиды, азатиоприн, циклофосфамид, ингибиторы ФНОα. Лечение кожных и сосудистых проявлений, поражения слизистых оболочек зависит от степени тяжести. Так, при узловой эритеме препаратом выбора является колхицин, при резистентных случаях – ингибиторы ФНОα [2].

В настоящее время наша пациентка находится в ремиссии в течение 6,5 месяцев.

Таким образом, диагностика ББ является сложной задачей для врача-педиатра, поскольку заболевание в детской популяции встречается редко, имеет мультиорганное, неспецифическое поражение.

Литература

1. *Алекберова З.С.* Болезнь Бехчета (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (1): 52–58.
2. *De Albuquerque PR, Terreri MT, Len CA, Hilario MO.* Behcet's disease in childhood. J. Pediatr. (Rio J.). 2002; 78 (2): 128–132.
3. *Алекберова З.С., Елонаков А.В., Голоева Р.Г.* Болезнь Бехчета у детей. Русский медицинский журнал. 2006; 25: 1783–1785.
4. *Akoglu T.* New perspectives in the pathogenesis of Behcet's disease. 8th International Congress on Behcet's Disease. Reggio Emilia, 1998: 63.
5. *Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS.* Autoreactivity in patients with Behcet's disease. Rheumatology. 1993; 32: 908–910.
6. *Ермакова Н.А.* Клиника, диагностика, этиопатогенез и лечение глазных проявлений болезни Бехчета. Вопросы современной педиатрии. 2009; 81 (6): 64–70.

Final_6_15.indd 188 26.11.2015 14:44:15