

# РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА РЕВМАТОЛОГА: ДОЛГИЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Е. А. БЕЛЯЕВА

Тула, медицинский институт ТулГУ

*Диагностика редких заболеваний в клинической практике может вызывать трудности из-за недостаточной информированности врачей. В статье представлены клинические наблюдения пациентов с болезнью Бехчета, рецидивирующим полихондритом, синдромом Макла-Уэльса.*

**Ключевые слова:** диагностика, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета, аутовоспалительные заболевания, синдром Макла-Уэльса.

Проблема несвоевременной диагностики редких заболеваний во всех областях клинической медицины обусловлена с одной стороны недостаточной осведомленностью врачей о симптомах редких заболеваний (эта субъективная проблема устранима путем совершенствования программ непрерывного последипломного образования), а с другой стороны — отсутствием опыта врачей в курации таких больных по объективной причине — низкой частоте встречаемости этих патологий.

Предлагаю к рассмотрению собственные клинические наблюдения курируемых пациентов.

## Клиническое наблюдение 1.

Больная З., 32 лет. Направлена на прием к ревматологу сосудистым хирургом после повторного тромбоза глубоких вен нижних конечностей (без видимых предрасполагающих факторов) для исключения системного заболевания.

Из анамнеза выяснено, что после родов в 23 года у пациентки впервые появились и стали рецидивировать болезненные мелкие язвы в области наружных половых органов. Неоднократно обращалась к гинекологу, проводились бакпосевы, ПЦР-исследования на множество инфекций, в том числе герпетическую, хламидийную, микоплазменную и др. Исследования давали отрицательный результат, несмотря на это больной каждый раз проводилась антибактериальная терапия препаратами различных фармакологических групп. Связи между проводимым антибактериальным лечением и регрессом язв больная не отмечала.

В 25 лет появились и стали рецидивировать мелкие болезненные язвы в полости рта и на языке. Обращалась к стоматологу, был установлен диагноз

«стоматит», посевы с поверхности язв не давали роста бактериальной флоры, тем не менее проводилось лечение антибактериальными препаратами без эффекта. Язвы появлялись и исчезали самостоятельно.

В 28 лет отметила ухудшение зрения на один глаз, покраснение в области слизистых оболочек глаза, светобоязнь. Обратилась к офтальмологу, диагностирован увеит. После курса терапии с использованием стероидов — регресс офтальмологической симптоматики и заживление язв в ротовой полости. В дальнейшем увеит рецидивировал еще дважды.

В 30 лет впервые — тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. В 32 года — тромбоз глубоких вен правой нижней конечности.

При первичном обращении на консультацию больная предъявляла жалобы на периодические боли в суставах, небольшую припухлость лучезапястных и голеностопных суставов, слабость, утомляемость. Наличие болезненных язв в полости рта. В течение нескольких лет периодически повышалась температура до 37–37,2.

Выяснилось, что по национальности пациентка азербайджанка.

При первичном ревматологическом осмотре выявлены мелкие язвы в полости рта, болезненные при касании шпателем, артриты лучезапястных и голеностопных суставов, посттромбофлебитический синдром, субфебрильная лихорадка — температура тела 37,3.

После осмотра назначено лабораторное исследование. Выявлено ускоренное СОЭ до 64 мм/ч, анемия Нв 110 г/л, повышение уровня С-реактивного белка до 48,5 мг/л (более 8 норм), РФ 56 (более 3 норм), АНФ, АТ к ДНК, АНЦА — отрицательны.

С учетом национальности больной, клинических проявлений, данных лабораторного исследования установлен диагноз болезни Бехчета, представляющей собой разновидность васкулита, для которого характерна диагностическая триада: поражение глаз по типу увеитов, болезненные рецидивирующие язвы в полости рта и на гениталиях. Заболевание типично для лиц определенных национальностей, проживающих на протяжении Великого Шелкового Пути.

Главным признаком болезни Бехчета являются болезненные язвы в полости рта. Чаще всего язвы появляются на слизистой оболочке губ, десен, щек и языка. Как правило, они мелкие (менее 1 см в диаметре), имеют множественный характер (от 3 до 10 одновременно), склонны к рецидивированию и заживают в течение 1–3 недель. Этот симптом встречается практически у 100% пациентов. Также типично появление болезненных язвочек в области гениталий (наружных половых органов). У женщин чаще поражаются половые губы, у мужчин — мошонка. После заживления могут оставаться мелкие рубцы. Примерно у 5% мужчин развивается эпидидимит (неинфекционное воспаление придатка яичка), который может приводить к бесплодию.

Поражения кожи могут быть разнообразными и включают узловые образования, акнеподобные высыпания (напоминающие вульгарные угри), пиодермию (гнойничковые высыпания) и т. д. Типична повышенная чувствительность кожи (патергия). Диагностический тест патергии основан на этой особенности: поверхностное повреждение кожных покровов кончиком иглы приводит к формированию очага покраснения и воспаления.

Поражение глаз наиболее типично для молодых мужчин и проявляется скоплением воспалительных клеток в передней камере глаза (гипопион) или протекает в форме хронического рецидивирующего панuveита (воспаления всех отделов сосудистой оболочки глаза+поражение стекловидного тела). Поражение передних отделов глаза носит название передний увеит или иридоциклит (при этом в воспалительный процесс вовлечены радужка и реснитчатое тело), задних отделов — задний увеит или хориоретинит (типичны воспаление и тромбозы сосудов сетчатки). Редко встречается псевдоопухоль орбиты.

Примерно у половины больных возможно поражение суставов в виде недеформирующей артропатии с преимущественным вовлечением коленных, голеностопных, лучезапястных и локтевых суставов. В этих суставах возникает воспаление, может скапливаться воспалительная жидкость — это

называется экссудативный синовит, — в результате пациент испытывает боль и тугоподвижность в суставе.

Иногда возможно поражение сердца в виде миокардита, перикардита, воспаления коронарных артерий. Признаками вовлечения сердца могут быть боли за грудиной, одышка при физической нагрузке, реже в покое, перебои в работе сердца и др.

Одно из основных проявлений болезни Бехчета — поражение вен. Примерно у четверти пациентов развивается тромбофлебит. При этом перемещение тромбов из пораженных сосудов по кровеносному руслу и попадание их, например, в легкие (что может привести к смерти пациента) при этой болезни практически не встречается. Это связано с тем, что тромб прикрепляется на протяжении всей венозной стенки и не имеет подвижного «хвоста». Тромбозы полых, печеночной, портальной вен угрожают жизни. Поражение артерий сопровождается истончением и выбуханием стенки — формированием аневризм. Разрыв аневризм может быть смертельно опасным для пациента [1, 2, 9, 10, 11].

После установления диагноза пациентке начата терапия преднизолоном в стартовой дозе 15 мг/сут с последующим снижением до поддерживающей дозы 5 мг и дальнейшей отменой, колхицином в начальной дозе 1 мг в сутки. На этом фоне симптоматика полностью регрессировала.

Период наблюдения за больной к настоящему времени — 3 года. Получает колхицин 0,5 мг в сутки в постоянном режиме, рецидивов симптоматики нет.

### **Клиническое наблюдение 2.**

Больная Н., 54 лет, обратилась к отоларингологу с жалобами на припухлость, покраснение и резкую болезненность при прикосновениях к спинке носа, повышение температуры до 37,5. Был установлен диагноз «риносинусит», назначен амоксициллин, который больная принимала 7 дней без эффекта. В связи с прогрессированием болей и припухлости пациентка вновь обратилась к отоларингологу в другое лечебное учреждение. Был назначен общий анализ крови и выявлено ускоренное СОЭ до 54 мм/ч. На КТ придаточных пазух признаков синусита не выявлено. Назначен азитромицин и нимесулид. На фоне приема нимесулида больная отметила уменьшение боли и припухлости в области спинки носа. После отмены препарата симптоматика возвратилась. После обращения к отоларингологу в третье лечебное учреждение пациентка направлена на консультацию к ревматологу для исключения системного заболевания.

Больная осмотрена, с предварительным диагнозом рецидивирующий полихондрит направлена на лабораторные и иммунологические исследования.

Рецидивирующий полихондрит — редкое заболевание, одинаково часто поражающее мужчин и женщин и встречающееся в разных возрастных группах. Характерные признаки: острая гиперемия и отек хрящей носа, ушных раковин и хрящей гортани и трахеи. Также у больных может наблюдаться лихорадка и артрит. У 10% пациентов встречается васкулит и у такого же количества — гломерулонефрит. Поражение глаз могут проявляться склеритом, эписклеритом, кератитом, конъюнктивитом, увеитом.

В анализах крови выявляется анемия, ускоренное СОЭ, гипергаммаглобулинемия [3–8].

Для контроля заболевания используются НПВП и ГКС, в тяжелых случаях — цитостатические иммуносупрессанты.

При обследовании пациентки в общем анализе крови — СОЭ 62 мм/ч, СРБ 43,2 мг/л (более 8 норм), АНФ 1:160, АНЦА к МП и ПР3 — отрицательны. Назначен преднизолон 15 мг/сут. Через 7 дней симптоматика полностью регрессировала, больная находится под наблюдением. Новых жалоб нет.

### Клиническое наблюдение 3.

Больная Д., 29 лет, обратилась к ревматологу с жалобами на боль в спине и в коленных суставах, периодическое появление эритематозных высыпаний на теле в сочетании с болями в животе периодического характера каждые 4–8 недель, повышение температуры тела до 37,5.

Из анамнеза известно, что подобные высыпания, сопровождающиеся болями в животе, появились после наступления менархе в 13 лет. Неоднократно обращалась к педиатрам, затем к терапевтам и аллергологам. Устанавливался диагноз «крапивница».

При осмотре выявлены несимметричные артриты суставов нижних конечностей: правого коленного, левого голеностопного. Боль в спине классифицирована как воспалительная. Больной рекомендовано обследование, в ходе которого выявлен положительный HLA-B27 антиген, на обзорной рентгенограмме таза — сакроилеит, 1–2 рентгенологической стадии.

В связи с наличием болей в животе, нарушением стула, имеющимися признаками серонегативного артрита не исключалась болезнь Крона.

Периодические кожные высыпания в сочетании с болями в животе и артралгиями также не исключали из круга дифференциальной диагностики периодическую болезнь.

Для уточнения диагноза пациентка была направлена в клинику гастроэнтерологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Первая госпитализация не позволила полностью исключить предполагаемые нозологии. После второй госпитализации диагноз периодической болезни и болезни Крона отвергнут.

При диспансерном наблюдении было отмечено, что иногда приступы высыпаний и болей в животе прерываются после в/м применения дексаметазона и урежаются на фоне приема НПВП.

С учетом анализа клинической симптоматики заподозрено аутовоспалительное криопириноссоциированное заболевание. Аутовоспалительные заболевания отличаются наличием периодической симптоматики, склонной к самоограничению и напоминающей ревматические или инфекционные заболевания, но при них отсутствует инфекционные и аутоиммунные процессы. Диагностика этих заболеваний сложна, поэтому бывает осуществлена через годы от дебюта клинических проявлений. Ведущее значение в диагностике этих заболеваний имеет генетическое тестирование [6–8].

Больная направлена на генетическое обследование в медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова. Выявлен синдром Макла-Уэльса или синдром CINSA. Аутосомно-доминантный тип наследования. Синдром включает в себя высыпания по типу крапивницы, повышение температуры тела, припухлость суставов, боли в животе, конъюнктивит, снижение слуха, отложение амилоида в почке.

Больной показано применение ГИБП — ингибиторов ИЛ-1.

Данные клинические наблюдения демонстрируют необходимость информирования врачей о клинических проявлениях редких заболеваний. Во всех случаях путь к диагнозу у пациентов был долгим, и правильное направление диагностического поиска было задано специалистами высокой квалификации, в первых двух случаях — хирургами, далекими от проблем ревматологии, но имеющими широкий медицинский кругозор.

В последнем случае диагностика заболевания могла бы быть осуществлена еще врачом педиатром при условии знания о редких аутовоспалительных заболеваниях, имеющих периодический характер течения.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова, М., ГЭОТАР-медиа, 2019. — 464 с.
2. З.С. Алекберова. Болезнь Бехчета (лекция) // Научно-практическая ревматология, 2013, 51(1), С. 52–58.

3. Справочник по ревматологии/А. Хахим, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. Н. И. Татаркиной; под ред. О. М. Лесняк. — М., ГЭОТАР-медиа, 2010. — 560 с.
4. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход./Кевин Пайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. под ред. Н. А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. — 368 с.
5. Ревматология. Национальное руководство/под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М: ГЭОТАР-медиа, 2008. — 720 с.
6. Ревматические заболевания в 3 т., том III. Заболевания мягких тканей./под ред. Дж. Х. Клиппела и др./пер. с англ. под ред. Насонова Е. Л. и др. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. — 336 с.
7. Ревматические болезни/под. ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. М.: Медицина., 1997. — 520 с.
8. Ревматология. Клинические лекции/под. ред В. В. Бадюкина — М., Литтерра, 2012. — 592 с.
9. Ohno S. Anti-TNF therapy for intractable uveoretinitis in Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease. 13 th-15 th July 2012 Yokohama, Japan. Abstr p. 37
10. Yazici H., Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. Clin Exp Rheumat 2008;26(Suppl 51):138–40.
11. Zouboulis Ch. Epidemiology of Adamantiades — Behcet's disease. Immunology of Behcet's disease. Eds M. Zierhut, S. Ohno. Lisse, 2003;1–16.

## RARE DISEASES IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST: A LONG WAY TO DIAGNOSIS

E. A. BELYAEVA

*Diagnosis of rare diseases in clinical practice can cause difficulties due to insufficient awareness of doctors. The article presents clinical observations of patients with Behcet's disease, recurrent polycondritis, and Macle-Wales syndrome.*

**Keywords:** *diagnosis, recurrent polyhedric, Behcet's disease, hereditary autoinflammatory disease, syndrome Macle Wales.*