

doi: 10.17116/terarkh201789579-82

© Коллектив авторов, 2017

Болезнь Бехчета: внутрисердечный тромбоз (описание двух наблюдений и обзор литературы)

З.С. АЛЕКБЕРОВА, П.С. ОВЧАРОВ, Т.А. ЛИСИЦЫНА, А.В. ВОЛКОВ, Т.В. ПОПКОВА

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, чаще встречающийся в странах, расположенных по ходу Великого шелкового пути. Заболевание диагностируется при наличии у пациента 4 основных диагностических признаков: афтозного стоматита, язв в области гениталий, поражения глаз и кожи. Сосудистая патология, относимая к малым критериям ББ, характеризуется образованием аневризм и тромбозов, преимущественно в венозном русле. При венозных нарушениях тромбозы могут сформироваться в любом сосуде, включая полые, церебральные, легочные и другие вены. В статье приведены 2 клинических наблюдения ББ с внутрисердечным тромбозом. Первый случай — у пациента 24 лет с достоверным диагнозом ББ при эхокардиографии в полости левого желудочка обнаружен феномен спонтанного эхоконтрастирования, исчезновение которого произошло на фоне иммуносупрессивной терапии. Второе наблюдение — пациентка 34 лет, которой диагноз ББ установлен на основании международных критериев болезни: афтозного стоматита, поражения кожи (псевдопупулез, узловатая эритема) и язв в области гениталий. При компьютерной томографической ангиографии в полости правого предсердия обнаружено образование (тромб) размером 3,7×2,2 см. Кроме того, тромбы имелись в печеночной и нижней полой венах. В обоих случаях отклонений в свертывающей системе не найдено.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, внутрисердечный тромбоз, диагностика, терапия.

Behçet's disease: Intracardiac thrombosis (a description of two cases and a review of literature)

Z.S. ALEKBEROVA, P.S. OVCHAROV, T.A. LISITSYNA, A.V. VOLKOV, T.V. POPKOVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Behçet's disease (BD) is systemic vasculitis of unknown etiology, which is more common in the countries located along the Great Silk Road. The disease is diagnosed if a patient has 4 key diagnostic signs: aphthous stomatitis, genital sores, and eye and skin lesions. Vascular diseases referred to as minor criteria for BD are characterized by the formation of aneurysms and thrombosis, predominantly in the venous bed. In venous disorders, a blood clot can form in any vessel, including caval, cerebral, pulmonary, and other veins. The paper describes two clinical cases of BD with intracardiac thrombosis. In one case, a 24-year-old male patient with a documented diagnosis of BD, echocardiography revealed a left ventricular spontaneous echo contrast phenomenon that disappeared due to immunosuppressive therapy. The other case was a 34-year-old female patient, in whom the diagnosis was based on the international disease criteria: aphthous stomatitis, skin lesions (pseudopustulosis, erythema nodosum), and genital sores. Computed tomographic angiography showed a 3.7×2.2-cm mass (thrombus) in the right atrium. In addition, blood clots were present in the hepatic and inferior vena cava. No abnormalities in the coagulation system were found in both cases.

Keywords: Behçet's disease, intracardiac thrombosis, diagnosis, therapy.

ББ — Болезнь Бехчета
КТ-ангиография — компьютерная топографическая ангиография

ПП — правое предсердие
ЭхоКГ — эхокардиография

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, чаще встречающийся в странах, расположенных по ходу Великого шелкового пути [1]. Заболевание диагностируется при наличии у пациента четырех диагностических признаков: афтозного стоматита, язв в области гениталий, поражения глаз и кожи [2].

Сведения об авторах:

Алекберова Земфира Садуллаевна — в.н.с. лаб. системных ревматических заболеваний отд. сосудистой патологии

Овчаров Павел Сергеевич — асп. лаб. системных ревматических заболеваний отд. сосудистой патологии

Волков Александр Витальевич — зав. лаб. функциональной диагностики

Попкова Татьяна Валентиновна — рук. лаб. системных ревматических заболеваний отд. сосудистой патологии

Частота развития заболеваний сердца у больных ББ колеблется в пределах от 1 до 16,5%. Наиболее часто встречаются перикардит, поражение клапанов, коронарный артериит, аневризмы, инфаркт миокарда [3, 4]. Сосудистая патология, относимая к малым критериям ББ, характеризуется образованием аневризм и тромбозов, преимущественно в венозном русле [5, 6].

Кардиальные проявления при ББ не всегда диагностируются своевременно, вследствие чего назначается неадекватная терапия. Формирование аневризм и развитие тромбозов крупных сосудов существенно ухудшают про-

Контактная информация:

Лисицына Татьяна Андреевна — в.н.с. лаб. системных ревматических заболеваний отд. сосудистой патологии;
тел.: +7(910)426-3816; e-mail: talisitsyna@rambler.ru

гноз и повышают смертность при ББ [7]. Сравнительная частота сосудистой патологии в разных когортах пациентов с ББ колеблется в пределах от 14 до 39%, при этом венозное русло поражается чаще, чем артериальное [8, 9]. При венозных нарушениях тромбозы могут формироваться в любом сосуде, включая верхнюю и нижнюю полые вены, церебральные, легочные и др.

Тромботические массы могут мигрировать от места их образования по венам к правым отделам сердца — преобладающей локализации внутрисердечных тромбозов [10].

В левых отделах сердца тромбозы встречаются крайне редко, ошибочно могут трактоваться как миксома с последующим хирургическим вмешательством [11].

Целью публикации является улучшение диагностики редких проявлений ББ, для чего представляем описание двух клинических случаев внутрисердечных тромбозов при этом заболевании. В отечественной литературе мы не обнаружили публикаций, аналогичных представляемой.

Наблюдение 1. Больной 24 лет, узбек, начало заболевания в 18 лет, с артритов крупных и мелких суставов. С 19 лет присоединяются болезненные язвы в полости рта и на гениталиях, через год — двусторонний панувеит, а затем узловатая эритема. Диагноз ББ установлен на основании перечисленных признаков, а также положительного теста патергии и носительства HLA-B51 — генетического маркера заболевания в соответствии с международной классификацией [2].

Лабораторные показатели: скорость оседания эритроцитов 70 мм/ч, лейкоциты $12,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $346 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 10,05 г/л, D-димер 2,11 мг/л. Антифосфолипидные антитела, а также скрининг на наследственные тромбофилии отрицательные.

На электрокардиограмме синусовая тахикардия, дилатация левых отделов сердца и правого предсердия (ПП). При эхокардиографии (ЭхоКГ) в полости левого желудочка обнаруживался феномен спонтанного эхоконтрастирования. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей патологических изменений не обнаружено. В дальнейшем на фоне иммуносупрессивной терапии отмечалась нормализация лабораторных показателей, при ЭхоКГ — исчезновение феномена спонтанного эхоконтрастирования.

Наблюдение 2. Больная 34 лет (мать русская, отец украинец), в течение года страдала афтозным стоматитом. Почти одновременно появились болезненные, множественные язвочки на гениталиях, герпетическая инфекция исключена. При осмотре в клинике на коже спины определялись множественные псевдопустулы, узловатая эритема нижних третей голеней. В лабораторных показателях, включая свертывающей системы крови, патологических сдвигов не обнаружено. Больной проведены магнитно-резонансная томография сердца и компьютерная топографическая ангиография (КТ-ангиография) грудной клетки и брюшной полости.

В нижних отделах ПП с распространением на нижнюю полую вену определяется незначительное подвижное объемное образование, состоящее из нескольких узлов. Большой по размерам узел расположен в ПП, на заднем фоне нижней полую вены, прикрывает устье коронарного синуса. Меньший узел расположен в терминальных отделах нижней полую вены, маленькие узлы распространяются на устья печеночных вен.

Для уточнения характера поражения сосудов проведена КТ-ангиография органов грудной и брюшной полости. В полости ПП определяется образование, состоящее из нескольких узлов диаметром от 0,5 до 1 см, общим размером $3,7 \times 2,2$ см. Большая часть узла расположена в нижней части ПП с распространением в нижнюю полую вену по заднемедиальной стенке на протяжении и далее в левую печеночную вену на протяжении 5 см. Пациентке установлен следующий диагноз: ББ: рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, поражение кожи (узловатая эритема, псевдопустулез), поражение сердечно-сосудистой системы (тромбоз ПП, нижней полую вены, печеночных вен).

Приведенные 2 случая ББ заслуживают внимания, поскольку с такой сосудистой патологией могут столкнуться специалисты разных профилей, при этом современная диагностика позволит избежать тяжелых органических смертельно опасных осложнений.

По данным французских исследователей, из 807 пациентов с ББ у 55 (6%) имелись сердечно-сосудистые осложнения и лишь у 10 обнаружены внутрисердечные тромбы [12].

В другой работе, в которой изучалась распространенность кардиальных осложнений у 469 больных с ББ, только у 2 из 18 выявлялся внутрисердечный тромбоз [13].

По данным литературы, посвященной хирургическим вмешательствам на сердце при ББ с 2000 по 2013 г., представленным в Китае, из 221 вмешательства на сердце только 23 (10,4%) выполнены в связи с внутрисердечным тромбозом [14].

При ББ внутрисердечный тромбоз встречается преимущественно у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Так, в исследовании, проведенном в Турции, средний возраст 22 пациентов составил 29,1 года [15]. В другой работе средний возраст больных с внутрисердечным тромбозом составлял 28,5 года [16]. Анализ литературы, проведенный в 2000 г., показал, что ББ с осложненным внутрисердечным тромбозом чаще встречается у лиц, проживавших в средиземноморском бассейне и на Ближнем Востоке [17].

Развитие тромбозов у большинства больных ББ ассоциируется с высокими уровнями антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, нарушениями в системе гемостаза, что наблюдается при антифосфолипидном синдроме. Уровень протеинов С и S, антитромбина и гомоцистеина у больных ББ также, как правило, нормальный. Основной вклад в развитие тромбозов при ББ вносят воспаление сосудистой стенки, влияние медиаторов воспаления, дисфункция эндотелия и окислительный стресс [18].

В большинстве случаев внутрисердечные тромбы обнаружены в правых отделах сердца. Так, в Турции у 17 из 22 пациентов тромб обнаружен в правых отделах сердца, у 3 находили как в правых, так и в левых отделах сердца, у 2 — только в левых отделах. Наши наблюдения зафиксировали тромбоз левых отделов сердца в одном случае, во втором — у женщины с ББ в ПП. Следует отметить, что у 9 пациентов внутрисердечный тромбоз явился первым симптомом ББ за 6–12 мес до появления других симптомов заболевания [15]. Причины, по которым поражение правых отделов сердца преобладает над левыми, неясны. Характерными симптомами поражения правых отделов сердца при ББ являются лихорадка, одышка, боль в грудной клетке и кровохарканье. Неспецифичность симпто-

матики может вести к ошибочным диагнозам. Нередко таким пациентам устанавливали диагноз инфекционного эндокардита, и в этом случае в отсутствие ответа на антибактериальную терапию диагноз должен быть пересмотрен. Кроме того, внутрисердечный тромбоз вначале может протекать бессимптомно и быть случайной находкой при ЭхоКГ. В Турции описан пациент с жалобами на рецидивирующие язвы в полости рта, субфебрильную температуру тела, потерю массы тела и усталость, у которого на ЭхоКГ в правом желудочке оказалась «масса», которую расценили как миксому необычной локализации. При хирургическом вмешательстве из сердца извлечен тромб. Пациенту назначена антикоагулянтная терапия, но через 5 мес при повторной ЭхоКГ вновь обнаружен тромб в ПП. Верифицирован диагноз ББ, проведено лечение иммуносупрессивной терапией. Еще через 5 мес признаки тромбоза ПП отсутствовали [19].

Помимо внутрисердечных тромбов у пациентов с ББ диагностируют аневризмы легочных артерий или других легочных сосудов; изредка встречаются аневризмы аорты, в частности ее брюшного отдела. Эта сердечно-сосудистая патология — частая причина летальных исходов вследствие разрыва аневризмы. Кроме того, при сравнении двух групп — из 93 больных ББ с внутрисердечным тромбозом с популяцией пациентов с ББ в целом, у первых чаще выявлялись поражение легких (56 и 0,7% соответственно), венозный тромбоз — у 42 и 10% и артерий — у 38 и 0,8%, поэтому в случае выявления внутрисердечных тромбов у пациентов с ББ необходимо проведение КТ органов грудной клетки и сканирование

вен нижних конечностей для предупреждения возможных осложнений [20, 21].

Вторая проблема — выбор тактики лечения. Применение антикоагулянтов без иммуносупрессивной терапии неэффективно. Это демонстрируют не только наши, но и наблюдения других авторов [4, 6], которые подчеркивают, что назначение антикоагулянтной терапии пациентам с внутрисердечным тромбозом при ББ без сопутствующей иммуносупрессивной терапии не приводит к исчезновению тромбов. В исследовании с участием 22 пациентов [15] всем без исключения проводилась пульс-терапия преднизолоном в течение 3 дней с последующим приемом глюкокортикостероидов в высоких дозах (1 мг/кг/сут); 18 пациентов получали циклофосфамид, 3 — азатиоприн. После разрешения аневризмы легочной артерии 8 пациентам проводилась антикоагулянтная терапия варфарином. В результате иммуносупрессивной терапии на протяжении 6–12 мес в 13 случаях тромбозы полностью исчезли, а в 7 уменьшились их размеры. По данным исследования, проведенного в Китае, из 7 больных в результате терапии преднизолоном и иммуносупрессантами в течение 6–42 мес (в среднем 14,8±9,9 мес) у 5 пациентов тромбы исчезли, а у 2 оставались стабильными [22].

Таким образом, прогноз у больных ББ с тромботическими осложнениями в целом неблагоприятный в отсутствие терапии основного заболевания. Применение при ББ иммуносупрессивной терапии ведет к исчезновению тромбов даже без антикоагулянтов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford M, Chams H. Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(12):1579-1582. doi:10.1136/bjo.2007.123554
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;5;335(8697):1078-1080. doi:10.1016/0140-6736(90)92643-v
- Lakhanpal S, Tani K, Lie J, Katoh, K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Human Pathology*, 1985;16(8):790-795. doi:10.1016/s0046-8177(85)80250-1
- Zhang Z, He F, Shi Y. Behçet's disease seen in China: analysis of 334 cases. *Rheumatology International*. 2012;33(3):645-648. doi:10.1007/s00296-012-2384-6
- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52-58. doi:10.14412/1995-4484-2013-1202
- Regina M. Behçet's Disease as a Model of Venous Thrombosis. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2010;4(1):71-77. doi:10.2174/1874192401004010071
- Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(9):2806-2812. doi:10.1002/art.27568
- Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzen D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(8):919-921. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02832.x
- Düzgün N, Ateş A, Aydıntuğ OT, Demir O, Olmez U. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(1):65-68. doi:10.1080/03009740500255761
- Emmungil H, Yaşar Bilge NŞ, Küçükşahin O, Kılıç L, Okutucu S, Gücenmez S, Kalyoncu U, Kaşifoğlu T, Turgay M, Aksu K. A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32(4,Suppl.84):S87-S92.
- Madanat WY, Prokaeva TB, Kotelnikova GP, Alekberova ZS. Endocarditis with left atrial thrombus formation in Behçet's disease mimicking myxoma. *Journal of Rheumatology*. 1993;20(11):1982-1984.
- Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):25-34. doi:10.1097/MD.0b013e3182428f49
- Tounsi A., Frikha F, El Aoud S, Abid L, Ben Salah R, Snoussi M, Kammoun S, Bahloul Z. Cardiac involvement in Behçet disease: 18 cases in a cohort of 469 patients. *16 International Conference of Behçet disease*. 2014 Sep:P-129.
- Yuan SM. Cardiothoracic interventions in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32(4,Suppl.84):S130-S139.

15. Emmungil H, Yaşar Bilge NŞ, Küçükşahin O, Kılıç L, Okutucu S, Gücenmez S, Kalyoncu U, Kaşifoğlu T, Turgay M, Aksu K. A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32(4,Suppl.84):S87-S92.
16. Luo L, Ge Y, Liu ZY, Liu YT, Li TS. A report of eight cases of Behçet's disease with intracardiac thrombus and literatures review. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011;50(11):914-917.
17. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest*. 2000;118(2):479-487. doi:10.1378/chest.118.2.479
18. Алекберова З.С., Герасимова Е.В., Голосова Р.Г., Насонов Е.Л. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(1):65-71. doi:10.14412/1995-4484-2012-507
19. Dincer I, Dandachi R, Atmaca Y, Erol C, Caglar N, Oral D. A Recurrent Right Heart Thrombus in a Patient with Behçet's Disease. *Echocardiography*, 2001;18(1):15-18. doi:10.1046/j.1540-8175.2001.00015.x
20. Mesloub D, Hakem D, Ouadahi N, Berrah A. Right ventricular thrombus and pulmonary aneurysm in Behçet's disease: Unusual association? A case report. *16 International Conference of Behçet disease*. 2014 Sep:P-128.
21. Aksu T, Tufekcioglu O. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: four new cases and a comprehensive literature review. *Rheumatology International*. 2015;35(7):1269-1279. doi:10.1007/s00296-014-3174-0
22. Zhu YL, Wu QJ, Guo LL, Fang LG, Yan XW, Zhang FC, Zhang X. The clinical characteristics and outcome of intracardiac thrombus and aortic valvular involvement in Behçet's disease: an analysis of 20 cases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30(3,Suppl.72):S40-S45.

Поступила 22.12.16