

DOI: 10.15690/vsp.v15i4.1594

Н.В. Соболюк¹, А.В. Кононов¹, С.В. Бочанцев¹, С.А. Голочалова¹, Л.В. Макарова¹, Л.А. Устьян², Т.Г. Пертельс², Е.Э. Шлыкова², Т.Ф. Погодаева²

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

² Городская детская клиническая больница № 2 им. В.П. Бисяриной, Омск, Российская Федерация

Ювенильная болезнь Бехчета: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Соболюк Николай Васильевич, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии ОмГМУ

Адрес: 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 23-31-55, e-mail: sobolyuk@mail.ru

Статья поступила: 02.03.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Болезнь Бехчета относится к системным васкулитам неизвестной этиологии, характеризуется рецидивирующими эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта и половых органов, вовлечением в патологический процесс суставов, центральной нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта. Полисистемность клинических проявлений, относительно редкая встречаемость, особенно в детском возрасте, отсутствие патогномичных лабораторных признаков определяет трудность верификации заболевания. Диагноз болезни Бехчета особенно сложен в случаях, когда интестинальные симптомы представлены в качестве начального или преобладающего проявления заболевания, и они нередко ошибочно расцениваются как воспалительное заболевание кишечника. К этому следует добавить, что диагностика болезни Бехчета основывается на совокупности классификационных/диагностических признаков, развитие которых может быть растянутым на 5–6 и более лет. В статье представлен случай ювенильной болезни Бехчета, демонстрирующий сложность диагностического поиска. В коротком литературном обзоре обсуждается современный взгляд на проблему диагностики заболевания в педиатрической практике, патогенеза, клинической картины и лечения.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Бехчета, ювенильная болезнь Бехчета, интестинальная болезнь Бехчета.

(Для цитирования: Соболюк Н.В., Кононов А.В., Бочанцев С.В., Голочалова С.А., Макарова Л.В., Устьян Л.А., Пертельс Т.Г., Шлыкова Е.Э., Погодаева Т.Ф. Ювенильная болезнь Бехчета: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (4): 405–413. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1594)

ВВЕДЕНИЕ

Верификация воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) представляет для клинициста трудную диагностическую задачу. Это обусловлено схожестью клинических симптомов заболеваний кишечника, многообразием вариантов клинических проявлений, отсутствием определенных этиологических факторов, надежных лабораторных тестов и, в ряде случаев, отличия

тельных гистологических признаков [1]. Встречающиеся наиболее часто в клинической практике врача детского гастроэнтеролога язвенный колит и болезнь Крона даже при использовании современных методов диагностики не всегда удается разграничить. Это обусловлено тем, что у детей, в отличие от взрослых, болезнь Крона чаще ассоциируется с поражением толстого кишечника (колитом) и в меньшей степени — с илеитом [2]. Биоптаты,

Nikolai V. Sobotiuk¹, Alexei V. Kononov¹, Sergei V. Bochantsev¹, Svetlana A. Golochalova¹, Lidia V. Makarova¹, Lusine A. Ustian², Tatiana G. Pertels², Yevgenia E. Shlykova², Tatiana F. Pogodaeva²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² V.P. Bisiarina City Children Clinical Hospital No. 2, Omsk, Russian Federation

Juvenile Behcet's Disease: Clinical Observation

Behcet's disease is a type of systemic vasculitis of unknown etiology characterized by recurrent erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane in the mouth and genitals and pathological processes in the joints, central nervous system, and gastrointestinal tract. Polysystemic clinical manifestations, relatively rare occurrence, especially in childhood, and absence of pathognomonic laboratory signs make this disease difficult to verify. The diagnosis of Behcet's disease is especially complicated in cases where the intestinal symptoms are presented as initial or predominant manifestations of the disease, because they are often erroneously regarded as inflammatory bowel diseases. It should be added that the diagnosis of Behcet's disease is based on a set of classification/diagnostic signs that can develop for 5–6 years or more. The article presents a case of juvenile Behcet's disease demonstrating the complexity of the search for diagnosis. A brief literature review discusses the current view on the problem of diagnosis, pathogenesis, clinical presentation, and treatment of the disease in pediatric practice.

Key words: children, inflammatory bowel diseases, Behcet's disease, juvenile Behcet's disease, intestinal Behcet's disease.

(For citation: Sobotiuk Nikolai V., Kononov Alexei V., Bochantsev Sergei V., Golochalova Svetlana A., Makarova Lidia V., Ustian Lusine A., Pertels Tatiana G., Shlykova Yevgenia E., Pogodaeva Tatiana F. Juvenile Behcet's Disease: Clinical Observation. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (4): 405–413. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1594)

полученные при колоноскопии, нередко демонстрируют признаки хронического воспаления (с/без признаков острого воспаления) и могут определяться в слизистой оболочке прямой кишки, что создает трудности в дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита [3]. В этом случае используют термины «неопределенный (неясный) колит» (Indeterminate colitis) или «воспалительное заболевание толстого кишечника неклассифицированное» (Colonic inflammatory bowel disease type unclassified, IBD-U). Такая номенклатура была принята клиницистами, чтобы описать пациентов, у которых язвенный колит и болезнь Крона невозможно верифицировать, основываясь на стандартных клинических обследованиях, включая колоноскопию, данные рентгенологического и лабораторного исследований и результаты биопсии слизистой оболочки кишечника [4, 5]. В европейском согласительном документе [3] подчеркнута, что у пациентов, у которых есть клинические признаки воспалительного заболевания, но нет четких макро- и/или микроскопических признаков язвенного колита или болезни Крона, может использоваться термин «воспалительное заболевание кишечника неклассифицированное» (Inflammatory bowel disease unclassified, IBD-U). Ряд исследователей склонны считать, что вариант IBD-U является отдельным фенотипом заболевания с особенностями клинической манифестации симптомов в возрастном аспекте [6] распространенности патологического процесса в кишечнике [7], длительного (годами) сохранения фенотипа [8] и более неблагоприятного прогноза [9].

Необычным подтипом воспалительного заболевания кишечника является болезнь Бехчета. Относительно редко встречающееся заболевание, особенно в детском возрасте, проявляется широким спектром клинических симптомов, в т.ч. гастроинтестинальными, которые могут имитировать другие ВЗК, включая болезнь Крона [10, 11]. Диагноз болезни Бехчета особенно сложен в случаях, когда интестинальные симптомы представлены в качестве начального или преобладающего проявления заболевания, и они нередко ошибочно расцениваются как ВЗК [12]. Дифференциальная диагностика болезни Бехчета с болезнью Крона у детей становится чрезвычайно затруднительной в случае выраженного поражения толстого кишечника, характерного для болезни Крона [13]. Подчеркивается, что при отсутствии внекишечных симптомов заболевания невозможно отличить интестинальную форму болезни Бехчета от болезни Крона [1]. К этому следует добавить, что диагностика болезни Бехчета основывается на совокупности классификационных/диагностических признаков, развитие которых может быть растянутым на 5–6 и более лет [14, 15]. О сложности верификации диагноза свидетельствует описание 17 вариантов диагностических/квалификационных критериев болезни Бехчета [16].

Применительно к детскому возрасту, поздняя диагностика заболевания обусловлена относительно редкой встречаемостью патологии и недостаточной оценкой специалистами совокупности симптомов [17, 18].

По данным контролируемого многоцентрового исследования [19], начальные симптомы ювенильной болезни

Бехчета появляются в возрасте $12,29 \pm 3,54$ года и клинически схожи с картиной заболевания у взрослых, но частота органных, в т.ч. интестинальных, поражений у детей наблюдается чаще.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при болезни Бехчета впервые описано в 1940 г. Р. Bechgaard, а в 1964 г. группой японских исследователей был предложен термин «интестинальная форма болезни Бехчета» (Intestinal form of Behcet's disease) [20]. Этот вариант заболевания в детском возрасте встречается редко, и его дифференциальная диагностика с ВЗК представляет трудную задачу, что демонстрирует наше клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Д., 16 лет (02.01.1999 года рождения), поступил в Омскую городскую детскую клиническую больницу № 2 им. академика В.П. Бисяриной 23.01.2015 г. с жалобами на повышение температуры тела до $39-39,5^{\circ}\text{C}$ с ознобом, общую слабость, бледность кожного покрова, снижение массы тела на 12 кг за последние 3 мес. Масса тела при поступлении 66 кг, рост 185 см.

Из анамнеза заболевания: подъемы температуры отмечены с начала 2014 г., сопровождались болями в горле, появлением рецидивирующих афтозных язв на слизистой оболочке полости рта. Участковый врач назначал симптоматическое лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции — жаропонижающие и противовирусные препараты. Рецидивы афт на слизистой оболочке полости рта пациент объяснял ее травматизацией.

В начале декабря 2014 г. указанные симптомы вновь рецидивировали, симптоматическая терапия не давала положительной динамики, лихорадка сопровождалась ознобами, наблюдались общая слабость, выраженные признаки интоксикации. Антибактериальная терапия привела к временному уменьшению симптомов заболевания: во второй половине декабря состояние резко ухудшилось, наблюдались подъемы температуры с ознобами, общая сильная интоксикация.

Мальчик госпитализирован в один из стационаров Омска с диагнозом острого бронхита, синусита. Получал цефтриаксон и амикацин. Выписан с улучшением, однако в середине января 2015 г. та же симптоматика вновь обострилась.

Консультирован фтизиатрами; по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки патологии не обнаружено, туберкулез исключен, рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение для исключения системного заболевания. Семейный и генеалогический анамнез не отягощен. Привит по календарю. Редко болел простудными заболеваниями.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое, выражены симптомы общей интоксикации, бледность кожного покрова. На слизистой оболочке щек, на границе твердого и мягкого неба, имелись неправильной формы болезненные афты (рис. 1). На кожном покрове верхней половины туловища — акнеформные элементы (рис. 2). Органы грудной полости без отклоне-

Рис. 1. Пациент Д., 16 лет: афты на слизистой оболочке полости рта



Рис. 2. Пациент Д., 16 лет: акнеформные поражения кожного покрова



Рис. 3. Пациент Д., 16 лет: язвы венечной борозды полового члена



ний от нормы. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В клиническом анализе крови (23.01.2015): гемоглобин 143 г/л, эритроциты $4,30 \times 10^{12}$ /л, скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (лейкоциты $20,2 \times 10^9$ /л, базофилы 1%, эозинофилы 1%, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 81%, лимфоциты 9%, моноциты 5%), токсическая зернистость нейтрофилов ++, время свертывания крови 5 мин 30 с, время кровотечения 0 с, тромбоциты 259×10^9 /л.

Острофазовый С-реактивный белок > 100 мг/л (норма < 5); прокальцитонин 0,5 нг/мл (норма 0–0,1).

В биохимическом анализе сыворотки крови имелась диспротеинемия: альбумин 48,98% (норма 53,0–68,0), альфа-1 глобулин — 6,26% (норма 1,6–4,5), альфа-2 — 23,01% (норма 5,7–11,5), бета — 12,05% (норма 8,0–14,2), гамма — 9,70% (норма 10,5–19,5).

В связи с выраженными признаками интоксикации, повышенным уровнем прокальцитонина и С-реактивного белка назначена инфузионная терапия (Реамберин, Стерофундин, глюкоза + рибоксин + панангин) и антибиотик цефоперазон в дозе 1 г 2 раза в день внутривенно.

Несмотря на дезинтоксикационную и антибактериальную терапию, сохранялись подъемы температуры тела в первой и второй половине дня до 39°C, купируемые Ортофеном.

Дополнительный расспрос и осмотр юноши (на второй день госпитализации) в отсутствие женского персонала выявил, что на протяжении 2014 г. стул был не реже 2–3 раз в сут, умеренно разжиженный, без патологических примесей. При осмотре околоанальной зоны обнаружена округлая болезненная язва, о которой пациент «стеснялся» говорить. В области коронарной борозды полового члена также имелись язвы (рис. 3).

Консультирован дерматологами, которые расценили поражение слизистой оболочки полости рта и кожные изменения как многоформную экссудативную эритему, кандидозный баланопостит. Лабораторного подтверждения наличия грибковой инфекции не получено.

С учетом дополнительных сведений была назначена копрограмма, в которой обнаружена положительная реакция на скрытую кровь, при микроскопии определялись эпителиальные клетки 0–1–2 в поле зрения, лейкоциты и эритроциты в большом количестве. Рекомендовано проведение колоноскопического исследования.

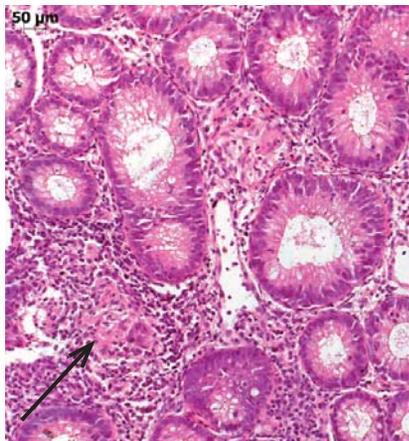
При подготовке к колоноскопии (пятый день пребывания в стационаре) появилось острое кишечное кровотечение, гемоглобин снизился до 10^9 г/л. Исследование коагулограммы не выявило нарушений гемостаза.

В связи с острым кишечным кровотечением пациент переведен в детское хирургическое отделение.

При колоноскопии выявлена умеренная очаговая гиперемия слизистой оболочки прямой кишки и нисходящего отдела толстого кишечника. В восходящем, поперечно-ободочном отделе толстого кишечника слизистая оболочка ярко диффузно гиперемирована, видны множественные эрозии до 5 мм в диаметре, дно выстлано грязно-серым налетом, выраженное перифокальное воспаление. При исследовании кровоточивость при минимальной эндоскопической травме отсутствовала. Источник кровотечения не выявлен. Заключение: «Эрозивный колит неясной этиологии».

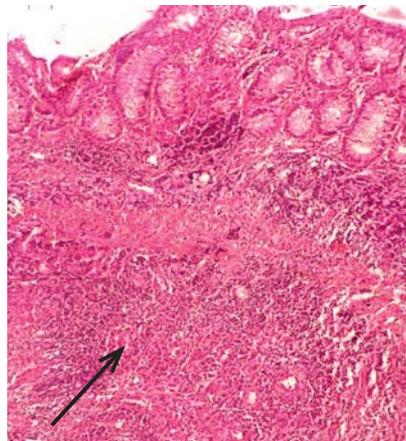
Морфологическое исследование биоптатов толстой кишки: в слизистой оболочке толстой кишки гистоархитектоника не нарушена, крипты располагаются регулярно, количество бокаловидных клеток не изменено (сохранено гликолизирование). В одном из фрагментов проксимальных отделов толстой кишки в собственной пластинке слизистой оболочки между лимфоидными фолликулами имеется эпителиоидноклеточная гранулема с хорошо очерченными границами, без некроза и нагноения (рис. 4). В биоптатах из восходящего отдела толстой кишки в подслизистой основе располагаются в большом количестве новообразованные сосуды капиллярного типа и мелкие вены, стенки которых инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами (рис. 5, 6). Рексис нейтрофильных лейкоцитов не обнаружен. Преобладающими воспалительными клетками, располагающимися довольно густо в подслизистой основе между сосудами, являются лимфоциты. Слизистая оболочка над мышечной пластинкой, ограничивающей распространение лимфоцитарного инфильтрата, сохраняет обычную архитектуру и градиент созревания эпителиальных клеток в компартменте. Встречаются фрагменты с зонами репаративных изменений, занимающими объем 3–4 крипт, характерные для эпителизации острых эрозий слизистой оболочки. Заключение: «Морфологическая картина в большей степени соответствует изменениям, характерным для болезни Крона. Сохранение гистоархитектоники слизистой оболочки, массивный воспалительный инфильтрат

Рис. 4. Гистоархитектоника слизистой оболочки толстой кишки пациента Д.



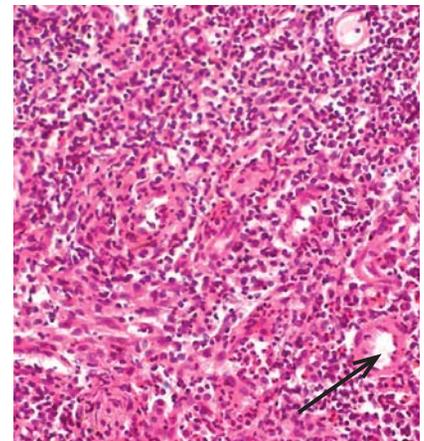
Примечание. Эпителиоидноклеточная гранулема в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Рис. 5. Биоптат восходящего отдела толстой кишки пациента Д.



Примечание. Массивный лимфоцитарный инфильтрат в подслизистой основе в сочетании с васкулитом мелких сосудов (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Рис. 6. Биоптат восходящего отдела толстой кишки пациента Д.



Примечание. Увеличенный фрагмент изображения на рис. 6: мелкие сосуды, стенка которых инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами (стрелка). Признаков распада ядер зернистых лейкоцитов (лейкоклазия) нет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

в подслизистой основе, наличие эпителиоидноклеточной гранулемы». Однако выраженный васкулит и капиллярит, сочетающиеся с эрозивными повреждениями слизистой оболочки (в биоптатах только косвенные признаки эрозии — репаративные изменения собственной пластинки и крипт), могут свидетельствовать о наличии васкулита с переменным поражением сосудов либо сочетании васкулита, характерного для болезни Бехчета, с болезнью Крона.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным усилением не принесла дополнительных дифференциально-диагностических находок: в нисходящей ободочной кишке определялось утолщение стенки до 7 мм с умеренным накоплением контраста, в большей степени в слизистой оболочке; толщина стенки восходящей ободочной кишки — до 4 мм, сигмовидной кишки — до 3 мм. Заключение: «Косвенные признаки колита нисходящей ободочной кишки».

Расширенное иммунологическое исследование не выявило отклонений от нормы, маркеры аутоиммунных заболеваний отсутствовали. Антитела к Эпштейн–Барр вирусной инфекции, хламидиям, микоплазме, токсоплазме, токсокарам, лямблиям, описторхам, аскаридам отсутствовали.

Проконсультирован специалистами: ревматолог — болезнь Бехчета (?), язвенный колит (?); фтизиатр — данных за специфический процесс нет; офтальмолог — спазм аккомодации; хирург — данных за острое хирургическое заболевание нет.

Дифференциально-диагностический алгоритм включал ювенильную болезнь Бехчета, болезнь Крона и язвенный колит.

При язвенном колите, даже на ранней его стадии, воспалительный процесс обычно поражает прямую, сигмовидную, нисходящую кишку и уменьшается в проксимальном направлении. Ведущим эндоскопическим маркером

заболевания во всех возрастных группах является повышенная контактная кровоточивость, которой не наблюдалось у нашего пациента. При морфологическом исследовании типичные морфологические признаки язвенного колита у пациента отсутствовали.

В клиническом аспекте наиболее сложно дифференцировать болезнь Бехчета от болезни Крона. Оба заболевания имеют схожие кишечные и экстраинтестинальные симптомы — оральные язвы, увеит, артрит и узловатую эритему. Специалисты подчеркивают, что оральные язвы и увеит чаще встречаются при болезни Бехчета, а генитальные язвы являются отличительной ее чертой и крайне редко наблюдаются при болезни Крона [11].

Диагностические критерии международных групп. При постановке диагноза болезни Бехчета используются критерии, разработанные Международной группой по изучению этого заболевания (International Study Group for Behcet's Disease, ISGBD). Диагноз считается достоверным, если афтозный стоматит сочетается по крайней мере с двумя из 4 следующих признаков: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз, поражение кожи, положительный тест патергии, свидетельствующий о кожной гиперчувствительности [21]. В отношении теста патергии считается, что его отсутствие не опровергает диагноза [22].

По критериям ISGBD у нашего больного имелись 3 признака — рецидивирующие язвы полости рта, язвы гениталий и кожные изменения.

В 2004 г. была создана Международная группа исследователей для разработки новых классификационных/диагностических критериев болезни Бехчета (International Criteria for Behcet's Disease, ICBBD) с участием представителей 27 стран, включая Россию. В 2006 г. международные критерии болезни Бехчета были представлены на международной конференции в Лиссабоне (Португалия). Диагностические критерии ISGBD были

дополнены сосудистыми поражениями, которые характерны для болезни Бехчета: поверхностный флебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз крупных венозных сосудов, артериальные тромбозы и аневризмы [23]. ICBBD-критерии подчеркивают диагностическую значимость при болезни Бехчета оральных, генитальных язв и поражений глаз. Каждый из этих признаков оценивается двумя баллами, тогда как кожные симптомы, сосудистые, неврологические проявления заболевания и положительный тест патергии — одним баллом. При болезни Бехчета у пациента должно быть 4 и более баллов.

В силу недостаточно высокой чувствительности наблюдаемые при болезни Бехчета такие признаки, как артралгии, артриты, эпидидимит, поражение легких, ЖКТ, экспертами ISGBD и ICBBD отнесены к малым критериям заболевания.

Валидность ICBBD и ISGBD была оценена на когорте пациентов в Германии, Китае и Иране. Чувствительность и точность ICBBD-критериев оказалась выше ISGBD, в т.ч. и в странах, не относящихся к региону «шелкового пути» [24].

Таким образом, в соответствии с ICBBD-критериями, пациент нашего клинического наблюдения получил 5 баллов по основным клиническим признакам болезни Бехчета: оральные язвы — 2 балла, генитальные — 2 балла, кожные изменения — 1 балл, что явилось основанием диагностировать ювенильную болезнь Бехчета.

В приведенном нами клиническом случае наряду с системными проявлениями заболевания имел место кишечный синдром, и обсуждался вариант интестинальной формы заболевания. Однако в нашем случае не наблюдалось «типичных» язвенных изменений слизистой оболочки кишечника и их локализации [11]. По данным большинства исследователей, наиболее часто при болезни Бехчета поражается илеоцекальный отдел кишечника [25, 26], хотя в ряде публикаций указывается, что в патологический процесс может вовлекаться любой сегмент желудочно-кишечного тракта [14, 27].

Классификационные критерии в других литературных источниках. J. H. Cheon с соавт. [28] предложили четыре категории классификационных критериев интестинальной формы заболевания с использованием модифицированного процесса Делфи — интестинальная, определенная, вероятная, возможная и недиагностическая (рис. 7). Используя этот алгоритм, первые 3 категории имели чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения, соответственно, 98,6; 83; 86,1 и 98,2%.

Согласно этим критериям, пациент Д. из нашего клинического наблюдения соответствовал диагнозу «Ювенильная болезнь Бехчета, интестинальная форма, вероятная». Можно предположить, что типичные признаки интестинальной формы заболевания не сформировались в силу достаточно короткого периода манифестации симптомов заболевания (6–7 мес).

Поскольку в приведенном клиническом наблюдении кишечный синдром сопровождался кровотечением и выраженными признаками колита, мы сочли возможным оценить активность и тяжесть заболевания по шкале активности болезни именно с учетом кишечного

проявления (Disease Activity Index For Intestinal Behcet's Disease, DAIBD), разработанной J. H. Cheon с соавт. [29] для интестинальной формы болезни Бехчета (табл.). Согласно подсчету, у нашего больного было 65 баллов, что соответствовало средней степени тяжести заболевания (см. табл.).

Принято считать, что обнаружение в биоптате слизистой оболочки кишечника эпителиоидноклеточных гранул с хорошо очерченными границами, без некроза и нагноения является отличительным признаком болезни Крона. Однако в ряде публикаций отмечено, что эпителиоидноклеточные гранулы встречаются при интестинальном варианте болезни Бехчета [30–32]. Очевидно, следует согласиться с мнением E. L. Grigg с соавт. [1], что при отсутствии внекишечных симптомов практически невозможно отличить болезнь Бехчета от болезни Крона. Болезнь Бехчета и ВЗК имеют схожие генетические предпосылки, патогенез и клинические проявления. Во многом совпадают современные подходы к лечению интестинальной формы патологии со стратегией терапии ВЗК. В силу этого некоторые эксперты классифицируют интестинальный вариант болезни Бехчета и ВЗК как одно и то же заболевание, но с различным спектром клинических симптомов [33].

С учетом изложенного, совокупность клинических, эндоскопических и морфологических признаков позволила нам в приведенном клиническом случае сформулировать диагноз: «Ювенильная болезнь Бехчета с поражением кожи (акнеподобные пустулы, язва околоанальной области), слизистых оболочек (рецидивирующий афтозный стоматит), гениталий (язвы венечной борозды полового члена), вероятная интестинальная форма (атипичный вариант), средней степени тяжести и активности».

Лечение. Назначена гипоаллергенная, механически и химически щадящая диета с повышенным содержанием белка, витаминов; исключены молочные продукты.

Медикаментозная терапия включала преднизолон в дозе 40 мг/сут (2 нед) с последующим снижением суточной дозы на 2,5 мг/нед; месалазин в дозе 500 мг 3 раза в день.

Через 3 дня от начала терапии не отмечалось фебрильных подъемов температуры тела, к 6-му дню температура тела стойко нормализовалась, купировались признаки интоксикации, стул стал оформленным, 1 раз в сут. В динамике эпителизовались оральные афты (рис. 8). На фоне лечения на месте заживших околоанальных и генитальных язв остались рубцы (рис. 9).

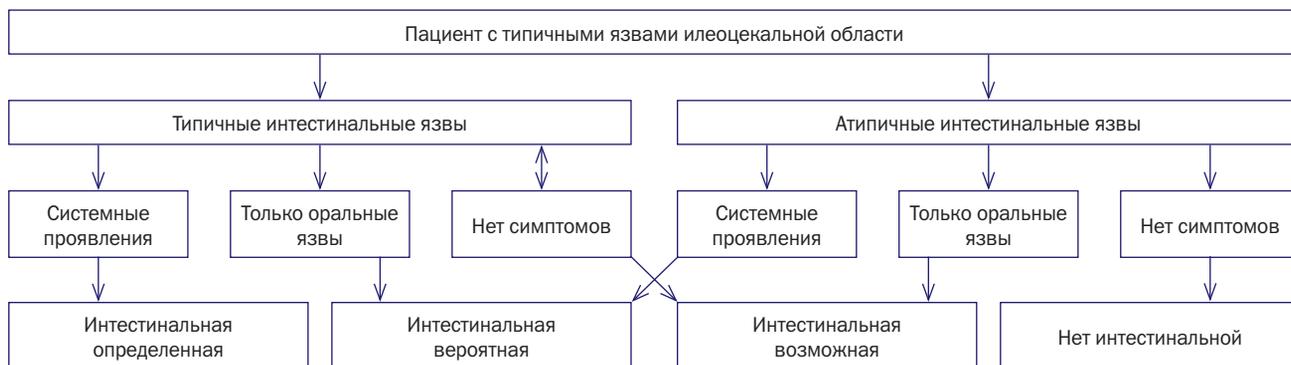
Выписан домой через 4 нед с рекомендацией соблюдения диеты, продолжения приема месалазина, преднизолона с постепенным снижением его дозы (2,5 мг/нед).

Через 3 мес состояние оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявлял, прибавил в массе тела 13 кг (рост 185 см, вес 79 кг). К этому моменту суточная доза преднизолона составляла 5 мг/сут, Салофальк получал в прежней дозировке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Бехчета относится к числу хронических воспалительных состояний с поражением многих органов и систем, в т.ч. ЖКТ (у 10–15% больных), с периодическими ремиссиями и обострениями слизисто-кожных,

Рис. 7. Алгоритм диагностики кишечной формы болезни Бехчета (адаптировано из [32])



Примечание. Типичные язвы овальной формы, глубокие, с четко очерченными краями локализуются в илеоцекальной зоне, количеством менее 5. Атипичные язвы — это язвы, которые не соответствуют «типичным».

Таблица. Оценка степени активности кишечного варианта болезни Бехчета

Симптомы и объективные признаки болезни	Оценка, баллы	Пациент Д.
Общее состояние: • хорошее • удовлетворительное • средней тяжести • тяжелое • очень тяжелое	0 10 20 30 40	- - - 30 -
Лихорадка: • < 38°C • ≥ 38°C	0 10	- 10
Внекишечные симптомы: • язвы слизистой оболочки рта • генитальные язвы • поражение глаз • кожные изменения или артралгии	5 5 5 5	5 5 - 5
Сосудистые изменения или неврологические симптомы	15	0
Абдоминальная боль за предшествующую неделю: • нет • легкая • умеренная • сильная	0 20 40 80	0 - - -
Абдоминальные опухолевидные массы: • нет • пальпируются	0 10	0 -
Напряжение стенки живота: • нет • легкое • среднее или выраженное	0 10 20	0 - -
Кишечные осложнения: • фистула • перфорация • абсцесс или непроходимость	10 10 10	0 - -
Частота жидкого стула за предшествующую неделю: • 0 • 1–7 • 8–21 • 22–35 • ≥ 36	0 10 20 30 40	- 10 - - -
Оценка тяжести заболевания: • ремиссия • легкое • средней степени тяжести • тяжелое течение	≤ 19 20–39 40–70 ≥ 75	- - 65 -

Примечание. Оригинальная шкала описана в [32].

суставных, глазных симптомов [12]. По определению З.С. Алекберовой [22], болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз, суставов, органов ЖКТ, центральной нервной системы.

Болезнь Бехчета обычно манифестирует между II и IV декадами жизни. Если начальные симптомы аномалии возникают в возрасте 16 лет и раньше, говорят о ювенильной форме заболевания [34].

Распространенность интестинальных симптомов при болезни Бехчета у детей достаточно вариабельна. В многоцентровом исследовании особенностей заболевания у детей с ювенильной формой подчеркивалось более частое поражение ЖКТ в сравнении со взрослыми пациентами [18]. По данным международной группы исследователей [35], удельный вес ювенильной формы заболевания составляет 1–2% от числа больных всех возрастов, и гастроинтестинальные симптомы при этом наблюдаются редко. Японские исследователи поражение ЖКТ наблюдали у 69% детей с болезнью Бехчета [36]. З.С. Алекберова, наблюдавшая наибольшую когорту российских пациентов с ювенильной болезнью Бехчета (65 человек), поражение ЖКТ выявила в 32,7% случаев [22]. Очевидно, противоречия в оценке частоты кишечных симптомов при болезни Бехчета у детей обусловлены тем, что были обследованы пациенты различных этнических групп, при этом не исключается длительное, маломанифестное и даже бессимптомное течение воспалительного процесса в кишечнике. F. Marchetti с соавт. [37] наблюдали 9 детей с болезнью Бехчета: лишь у одного из них имелись гастроинтестинальные симптомы, у остальных 8 гастроинтестинальные жалобы отсутствовали. Тем не менее при проведении скинтиграфии (с использованием радиофармпрепарата с технецием-99м) с моноклональными лейкоцитарными антителами авторы выявили признаки воспаления в дистальных отделах ЖКТ, которые затем были подтверждены эндоскопическим и гистологическим исследованием. Исследователи из Тайваня [34] провели ретроспективный анализ 87 детей (1990–2010 гг.), у которых первоначально имелись лишь рецидивирующие оральные язвы. За период наблюдения состояние 20 из 87 пациентов соответствовало диагностическим критериям болезни Бехчета. Оральные язвы встречались в 100% случаев, генитальные — в 70%, кожные симптомы — в 65%; у половины пациентов (50%) имелись гастроинтестинальные проявления.

Этиология болезни Бехчета остается невыясненной. В качестве триггерных факторов рассматриваются стрептококки (*Streptococcus sanguis*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*), вирусы простого герпеса 1-го типа (HSV), вирусы гепатита А, В, С и Е, *Helicobacter pylori* и др. Клинические наблюдения свидетельствуют об усилении выраженности афтозных поражений слизистой оболочки рта и гиперчувствительности стрептококкового кожного теста после стоматологических манипуляций. У пациентов отмечают доминирование атипичных стрептококков в ротовой полости и определенный положительный эффект при применении антибактериальной терапии [38]. Однако суще-

Рис. 8. Пациент Д., 16 лет, после лечения: язвы слизистой оболочки рта эпителизовались



Рис. 9. Пациент Д., 16 лет, после лечения: заживление язв венечной борозды с рубцеванием



ственным недостатком «инфекционной» теории является доказанная эффективность антагонистов фактора некроза опухоли альфа в лечении заболевания, тогда как при активно текущей инфекции они противопоказаны [39].

В патогенезе обсуждается аутоиммунная природа заболевания, но характерные для аутоиммунных заболеваний антинуклеарные антитела (anti-Ro и anti-La) при болезни Бехчета не найдены [39, 40]. Кроме того, известно, что аутоиммунные заболевания ассоциируются с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Human leukocyte antigens, HLA) II класса, тогда как болезнь Бехчета — с антигеном I класса (HLA-B5) [41]. В пользу аутоиммунной природы болезни свидетельствуют активация В лимфоцитов и обнаружение аутоантител против поверхностных клеточных антигенов — антиэндотелиальных, антилимфоцитарных [42], антител против альфа-тропомиозина, альфа-энолазы, кинектина [43, 44] и белка теплового шока (HSP60) [45].

В последние годы внимание исследователей привлечено к новой линии Т лимфоцитов — провоспалительным Th17, играющим важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний [46]. По данным F. Deknuydt с соавт. [47], стимуляция естественных Treg клеток человека в присутствии IL 2 преобразует их в провоспалительные Th17 типа, что определяет функциональную связь между воспалением и аутоиммунитетом. Исследование Th17 лимфоцитов при активном течении болезни Бехчета [48] выявило их экспансию и влияние на степень воспаления в тканях, увеличение уровня IL 17A, индуцирующего сигнальные пути молекул адгезии мРНК в сосудах.

Многие исследователи болезнь Бехчета относят к аутовоспалительным заболеваниям. При этих заболеваниях чаще всего поражается кожный покров, серозные оболочки, суставы, ЖКТ, глаза; воспалительный процесс сопровождается повышенным уровнем белков острой фазы воспаления, но относительно низким уровнем аутоантител или антигенспецифичных Т клеток [49]. В пользу аутовоспалительной природы болезни Бехчета свидетельствуют повышение активности нейтрофилов и уровня интерлейкина 1β [50], периодические эпизоды ремиссии и обострения, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов [51]. Более того, имеются сведения, что при болезни Бехчета нередко встречаются некоторые варианты гена периодической болезни [52].

С позиций современных знаний, аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания характеризуются своеоб-

разной хронической активацией иммунной системы, что приводит к воспалению тканей. Однако в основе этого повреждения при аутовоспалительных заболеваниях лежит активация врожденных звеньев иммунной системы, в то время как при аутоиммунных патологиях воспалительный процесс обусловлен активацией адаптивной иммунной системы [53].

Не изученные до конца сложные патогенетические механизмы полиорганных изменений при болезни Бехчета ставят под сомнение правомерность однозначного определения этого заболевания как аутовоспалительного или аутоиммунного. Так, согласно наблюдению Н. Direskeneli [39], очевидно, следует говорить об определении новой категории природы заболевания, которая вряд ли имеет классические признаки аутоиммунного или аутовоспалительного заболевания. Инфекционный агент необходим для инициации воспаления, но в отличие от классического аутовоспалительного заболевания ответ адаптивного звена иммунитета также поддерживается персистенцией бактерий, аутоантигенактивированными дендритными клетками, Т или В лимфоцитами. В обстоятельном обзоре по болезни Бехчета М. Pineton de Chambrun с соавт. [54] также сообщается, что заболевание следует рассматривать как находящееся на перекрестке между аутоиммунными и аутовоспалительными синдромами.

Лечение болезни Бехчета, в т.ч. ее ювенильной формы, носит эмпирический характер [55], рандомизированных испытаний лекарственных препаратов не проводилось [56]. Большинство специалистов при лечении интестинальной формы заболевания придерживаются рекомендаций, предложенных японскими исследователями. Первый консенсус по диагностике и лечению интестинальной формы болезни Бехчета (2007) [57] в качестве стандартной терапии рекомендовал препараты

5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные средства, диетические мероприятия, по показаниям полное парентеральное питание и хирургическое лечение. Генно-инженерные моноклональные антитела (анти-TNF α), колхицин, талидомид, эндоскопическая терапия и плазмаферез рассматривались как средства экспериментальной терапии.

Во втором издании консенсуса по этой проблеме (2014) [58] стандартная терапия интестинальной формы болезни Бехчета дополнена анти-TNF α моноклональными антителами (адалimumаб и инфликсимаб). Остальные методы лечения (колхицин, талидомид, эндоскопическая терапия и плазмаферез) так и остались в качестве экспериментальных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Бехчета проявляется широким спектром клинических симптомов, которые могут имитировать другие системные заболевания. При постановке диагноза болезни Бехчета требуется участие широкого круга специалистов — ревматологов, клинических иммунологов, гастроэнтерологов, дерматологов и др. Следует иметь в виду, что в ряде случаев может иметь место сочетанное проявление болезни Бехчета и болезни Крона, что еще больше затрудняет диагностику.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н.В. Соболюк <http://orcid.org/0000-0003-0006-1674>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grigg EL, Kane S, Katz S. Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal behcet disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(2):103–112.
- Levine A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis*. 2009;27(3):212–214. doi: 10.1159/000228552.
- Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827–851. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.
- Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept—what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):850–857. doi: 10.1002/ibd.20361.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A–36A. doi: 10.1155/2005/269076.
- Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD — a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4):277–281. doi: 10.1016/j.crohns.2009.07.001.
- Romano C, Famiani A, Gallizzi R, et al. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1278–1281. doi: 10.1542/peds.2008-2306.
- Malaty HM, Mehta S, Abraham B, et al. The natural course of inflammatory bowel disease-indeterminate from childhood to adulthood: within a 25 year period. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:115–121. doi: 10.2147/CEG.S44700.
- Ruel J, Ruane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):88–98. doi: 10.1038/nrgastro.2013.240.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590–1605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
- Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behcet's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3801–3812. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3801.
- Wu QJ, Zhang FC, Zhang X. Adamantiades-Behcet's disease-complicated gastroenteropathy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(7):609–615. doi: 10.3748/wjg.v18.i7.609.
- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):823–833. doi: 10.1007/s10067-010-1430-6.
- Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(2):144–154. doi: 10.1097/00004836-200003000-00006.
- de Albuquerque PR, Terreri MT, Len CA, Hilario MO. [Behcet's disease in childhood]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(2):128–132. doi: 10.2223/jped.827.
- Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):594–605. doi: 10.1111/1756-185X.12520.
- Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федорова Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое

- пособие. — М.; 2012. — С. 63–64. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorova ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow; 2012. p. 63–64. (In Russ).]
18. Алекберова З.С., Елонаков А.В., Ермакова Н.А. Опыт многолетнего применения сандиммуна неорала у пациентов с болезнью Бехчета (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Современная ревматология*. — 2008. — № 2. — С. 57–62. [Alekbberova ZS, Elonakov AV, Ermakova NA. Opyt mnogoletnego primeneniya sandimmuna neorala u patsientov s boleznyu Bekhcheta (obzor literatury i sobstvennyye nablyudeniya). *Sovremennaya revmatologiya*. 2008;2:57–62. (In Russ).]
 19. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):579–584. doi: 10.1016/j.jaad.2007.10.452.
 20. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):24–31. doi: 10.1097/BOR.0000000000000125.
 21. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–1080.
 22. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8. — № 6. — С. 64–70. [Alekbberova Z. Behcet's disease in children. *Current pediatrics*. 2009;8(6):64–70. (In Russ).]
 23. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shahram F, Faridar A. Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ICBD). *Int J Rheum Dis*. 2010;13(1):55–60. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01455.x.
 24. Davatchi F. Diagnosis/classification criteria for Behcet's disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:607921. doi: 10.1155/2012/607921.
 25. Lee CR, Kim WH, Cho YS, et al. Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):243–249.
 26. Koklu S, Yuksel O, Onur I, et al. Ileocolonic involvement in Behcet's disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion*. 2010;81(4):214–217. doi: 10.1159/000264643.
 27. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54(2):201–207. doi: 10.1007/s10620-008-0337-4.
 28. Cheon JH, Kim ES, Shin SJ, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behcet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2492–2499. doi: 10.1038/ajg.2009.331.
 29. Cheon JH, Han DS, Park JY, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):605–613. doi: 10.1002/ibd.21313.
 30. Naganuma M, Iwao Y, Kashiwagi K, et al. A case of Behcet's disease accompanied by colitis with longitudinal ulcers and granuloma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(1):105–108. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02573.x.
 31. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(3):291–311. doi: 10.1016/j.berh.2004.02.008.
 32. Kim ES, Chung WC, Lee KM, et al. A case of intestinal Behcet's disease similar to Crohn's colitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22(5):918–922. doi: 10.3346/jkms.2007.22.5.918.
 33. Kim DH, Cheon JH. Intestinal Behcet's Disease: A True Inflammatory Bowel Disease or Merely an Intestinal Complication of Systemic Vasculitis? *Yonsei Med J*. 2016;57(1):22–32. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.22.
 34. Hung CH, Lee JH, Chen ST, et al. Young children with Behcet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(2):225–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182936ec4.
 35. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr*. 1998;132(4):721–725. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70368-3.
 36. Tabata M, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Intestinal Behcet's disease: a case report and review of Japanese reports in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(4):477–481. doi: 10.1097/00005176-199910000-00021.
 37. Marchetti F, Trevisiol C, Ventura A. Intestinal involvement in children with Behcet's disease. *Lancet*. 2002;359(9323):2115. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08923-7.
 38. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):S27–33.
 39. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(12):1461–1465. doi: 10.1093/rheumatology/kei329.
 40. Yazici H. The place of Behcet's syndrome among the autoimmune diseases. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):1–10. doi: 10.3109/08830189709116840.
 41. Yazisiz V. Similarities and differences between Behcet's disease and Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):228–238.
 42. Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol*. 1999;26(4):826–832.
 43. Mor F, Weinberger A, Cohen IR. Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behcet's syndrome. *Eur J Immunol*. 2002;32(2):356–365. doi: 10.1002/1521-4141(200202)32:2<356::aid-immu356>3.0.co;2-9.
 44. Lu Y, Ye P, Chen SL, et al. Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1133–1139. doi: 10.1186/ar1798.
 45. Direskeneli H, Gul A. ISBD basic research perspectives. A preliminary "outline" for basic research workshop studies. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:293–299. doi: 10.1007/0-306-48382-3_59.
 46. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2006;177(1):566–573. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.566.
 47. Deknuydt F, Bioley G, Valmori D, Ayyoub M. IL-1beta and IL-2 convert human Treg into T(H)17 cells. *Clin Immunol*. 2009;131(2):298–307. doi: 10.1016/j.clim.2008.12.008.
 48. Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I, et al. Expression of Th-17 and RORgammat mRNA in Behcet's Disease. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):CR227–234. doi: 10.12659/msm.881720.
 49. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med*. 2012;44(7):664–673. doi: 10.3109/07853890.2011.598546.
 50. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):241–245. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.005.
 51. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):81–83.
 52. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, et al. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):56–58. doi: 10.1080/03009740510017931.
 53. Zen M, Gatto M, Domeneghetti M, et al. Clinical guidelines and definitions of autoinflammatory diseases: contrasts and comparisons with autoimmunity—a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):227–235. doi: 10.1007/s12016-013-8355-1.
 54. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, et al. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):687–698. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.026.
 55. Alexoudi I, Kapsimali V, Vaiopoulos A, et al. Evaluation of current therapeutic strategies in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):157–163. doi: 10.1007/s10067-010-1566-4.
 56. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1656–1662. doi: 10.1136/ard.2007.080432.
 57. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol*. 2007;42(9):737–745. doi: 10.1007/s00535-007-2090-4.
 58. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNFalpha monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014;49(1):156–162. doi: 10.1007/s00535-013-0872-4.