

Рекомендации
по лечению болезни Бехчета.
З.С. Алекберова по поручению группы экспертов АРР.

Болезнь Бехчета (ББ) - системный васкулит неизвестной этиологии, характеризуется рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, суставов и других органов.

Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями.

Общие рекомендации

1. Основная цель фармакотерапии - достижение ремиссии или уменьшение числа рецидивов заболевания.

Уровень доказательности А

Комментарий: оценка эффекта терапии должны основываться на стандартизованных индексах.

Поддержано рекомендациями Eular (включающих клинико- лабораторные признаки воспаления и полиорганных поражений) и АРР (1, 2).

2. Лечение больных ББ должно проводиться врачами- ревматологами с привлечением специалистов других медицинских дисциплин: офтальмологов, гастроэнтерологов, неврологов, и др. при тесном взаимодействии врача с пациентом.
3. Каждый больной ББ с воспалительным процессом задних сегментов глаза должен быть на терапевтическом режиме, включающим:

- азатиоприн
- кортикостероиды (КС) системно.

Поддержано рекомендациями Eular (1,2,7).

4. При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения на >2 по шкале 10/10 или вовлечении сетчатки и макулы рекомендуются:

- циклоспорин А (ЦсА)
- ингибиторы ФНО - альфа (инфликсимаб) в сочетании с азатиоприном и КС

Уровень доказательности С, D.

Комментарии: Эффективность ингибиторов ФНО альфа подтверждена во многих исследованиях. Инфликсимаб рассматривают как препарат выбора при рецидивирующем резистентном увеите и васкулите сетчатки. На фоне этой терапии инфликсимабом быстро уменьшается воспаление глаз и повышается острота зрения (3,4,5,14,15,16,17).

Поддержано рекомендациями Eular (1,7,8,9,10,11,12,13).

В двойном слепом рандомизированном исследовании показана эффективность ритуксимаба у больных ББ с тяжелым поражением глаз, торпидным к терапии циклофосфаном, метотрексатом и КС.

Через 6 мес. лечения достоверно уменьшился отек сетчатки и макулы, повысилась острота зрения (6).

Категория доказательности **В**.

5. При васкуло - Бехчете с тромбозами артериального и венозного русла назначают:
- циклофосфан,
 - пульс-терапию КС.

При остром венозном тромбозе глубоких вен конечностей рекомендуют назначение иммуносупрессивных препаратов:

- азатиоприн;
- циклофосфамид;
- ЦсА;
- КС.

При аневризмах легочных и периферических артерий показаны:

- пульс- терапия КС
- циклофосфан,
- КС в высоких дозах в течение 2х лет с переходом на азатиоприн.

Категория доказательности **С**

Комментарии: использование системной иммуносупрессивной терапии уменьшает воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов, формирующих посттромбофлебитический синдром (18,19,20,21).

Поддержано рекомендациями Eular и APP (1,2).

Комментарии: доказательств эффективности лечения при патологии крупных сосудов нет. Нет контролируемых исследований эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном и артериальном тромбозах.

Категория доказательности С, D.

6. При желудочно-кишечной симптоматике ББ (преимущественно терминального отдела тонкого кишечника с кровотечениями и перфорацией эпизодического характера) назначают:

- КС
- сульфасалазин,
- азатиоприн,
- ингибиторы ФНО альфа (до хирургического вмешательства).

Уровень доказательности **С**.

Комментарии: в работах последних лет на больших когортах больных ББ с поражением кишечника эффективность инфликсимаба подтверждена как клиническими, так и эндоскопическими данными (7,8).

Поддержано рекомендациями Eular (1,22,23).

7. Артрит - носит транзиторный характер, чаще асимметричный моно - олигоартрит крупных суставов, без развития деформаций и эрозий.

Колхицин в рекомендациях рассматривается как базисный препарат. Однако нередко больные ББ нуждаются в назначениях НПВП и КС внутрисуставно.

Уровень доказательности А.

Поддержано рекомендациями Eular и APP (1,2,24,25,26).

8. При патологии ЦНС рекомендуются:

- КС,
- азатиоприн,
- циклофосфан.

При отсутствии эффекта от вышеназванных препаратов назначаются - ингибиторы ФНО альфа.

Доказательная категория С, D (обусловлено редкостью патологии ЦНС у больных ББ- 5-30%).

Поддержано рекомендациями Eular и APP (1,2,27,28)

При поражении ЦНС больным ББ не применяют ЦсА из-за нейротоксичности препарата за исключением случаев тяжелого поражения глаз, торпидных к другой терапии (29).

Категория доказательности С.

9. Выбор терапии слизисто-кожных проявлений (афтозный стоматит, псевдопустуллез, узловатая эритема и др.) зависит от их тяжести и доминирующего повреждения.

Назначают:

- КС локально,
- колхицин.

Доказательная база (А,С).

Комментарии: локальное применение, например КС рассматривается как лечение первой линии при изолированных язвах во рту или на гениталиях. При акнеподобных высыпаниях используются косметические средства. Колхицину отдается предпочтение в случаях, когда доминирует узловатая эритема.

В резистентных случаях показаны:

- азатиоприн
- ингибиторы ФНО альфа.

Поддержано Eular и APP (1,2,24).

Литература:

1. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Eular Eular recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 12, 1656-1662.
2. Ревматология. Клинические рекомендации под редакцией Е.Л. Насонова М. ГЭОТАР - Медиа. 2010.
3. Ohno S. Anti-TNF therapy for intractable uveoretinitis in Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease. 13th-15th July 2012 Yokohama, Japan. Abstract Book p. 37.
4. Terauchi K, Uehara T, Yoshimi R. et al. Infliximab therapy for uveitis in Behcet's disease 15th International Conference on Behcet's Disease. 13th-15th July 2012 Yokohama, Japan. Abstract Book p. 75.
5. Leccese P.E, Padula A, Nigro A. et al. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease. 13th-15th July 2012 Yokohama, Japan. Abstract Book p. 48.
6. Davathi F, Shams H, Rezaipoor M. et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease: randomized single-blind control study (pilot-study). *International J. Rheumatic Disease* 2010, 13,246-252.
7. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A. et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-5.
8. Masuda K, Nakajima A, Urayama A. et al. Double -masked trial of cyclosporin versus colchicine and long- term open study of cyclosporine in Behcet's disease. *Lancet.* 1989; 1:1093-6.
9. Hawasaka S, Kawamoto K, Noda S, Kodama T. Visual prognosis in patients with Behcet's disease receiving colchicine, systemic corticosteroid or cyclosporin. *Ophthalmologica.* 1994; 208:210-3.
10. Sullu Y, Oge I, Erkan D, Ariturk N, Mohajeri F, Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; 76: 96-9.
11. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight- threatening uveitis in Behcet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118:39-45.
12. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. et al. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 671-9.
13. Diaz- Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of Behcet's disease: a long- term study. *Curr Eye Res.* 1990; 9 (Suppl): 17-23.
14. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsy E. et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease- review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 736-41.
15. Tugal- Tutkun I, Mudun A. et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-84.
16. Wechsler B, Sable- Fourtassou R, Bodaghi B et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22 4 (Suppl 34): S 14-6.
17. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG. et al. Effect of infliximab on sight- threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet.* 2001; 358: 295-6.
18. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L. et al. Treatment of thrombophlebitis of Behcet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 391-2.
19. Tuzun H, Besirli K, Vural FS. et al. Management of aneurysms in Behcet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery* 1997; 121: 150-6.
20. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F. et al, Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:48-51.
21. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C. et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med.* 2004; 117: 867-70.
22. Lee JH, Kim TN, Choi ST. et al. Remission of intestinal Behcet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (Infliximab). *Korean J Intern Med.* 2007; 22:24-7.
23. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti- tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001; 120:995-9.
24. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y. et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:2686-92.

25. Moral F, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H, Inefficacy of azapropazone in the acute arthritis of Behcet's syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995; 13:493-5.
26. Mat C, Yurdakul S, Uysal S. et al. A double- blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45:348-52.
27. Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A. et al. Successful treatment of refractory neuro-Behcet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:136-7.
28. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long- standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *J Rheumatol.* 2005; 32:181-3.
29. Kotter I, Gunaydin I, Batra M. et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications- results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol.* 2006; 25:482-6.