

# Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению болезни Бехчета и комментарии к ним (2008 г.)

З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В разработке рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению болезни Бехчета (ББ) принимал участие комитет экспертов, в состав которого вошли 9 ревматологов, 3 офтальмолога, 1 интернист, 1 дерматолог, 1 невролог и 1 специалист по доказательной медицине. Эксперты были из 6 европейских стран, Туниса и Кореи.

При разработке рекомендаций по лечению ББ были использованы и систематизированы данные Medlin и Кохрановской библиотеки, опубликованные до декабря 2006 г.

Каждое положение или рекомендация проходили голосование дважды по кругу Delphi.

Цель лечения больных ББ – предотвратить необратимые изменения в органах, которые могут произойти уже на ранних этапах заболевания, особенно в группах высокого риска (молодые люди мужского пола). Категории доказательности основывались на следующих данных (см. таблицу).

## Рекомендации

**1. Любому больному ББ с воспалительным процессом задних сегментов глаза назначают:**

- азатиоприн;
- глюкокортикоиды (ГК).

Поражение глаз при ББ имеет тенденцию к рецидивированию, следствием повторных атак могут стать необратимые повреждения вплоть до потери зрения. Локальная и системная терапия ГК быстро подавляет воспаление. Однако ее потенциальные побочные эффекты не исключают развития катаракты и глаукомы. Длительного применения высоких доз ГК следует избегать особенно при вовлечении в процесс задних сегментов глаза, поскольку может возникнуть стероидорезистентность, увеличивается риск тромбозов и других побочных явлений.

Азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг ежедневно уменьшает число обострений увеита, стабилизирует остроту зрения. Полагают также, что длительное применение азатиоприна способствует профилактике повторных обострений ББ.

**2. При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения на > 2 пункта по шкале 10/10 или поражении сетчатки (васкулит сетчатки или вовлечение макулы) назначают:**

- циклоспорин А (ЦсА) 2–5 мг/кг/сут;
- инфликсимаб в сочетании с азатиоприном и ГК;
- альтернатива – интерферон с/без ГК.

При тяжелом поражении при необходимости может быть присоединен другой иммуносупрессивный препарат.

ЦсА дает быстрый эффект и поэтому является препаратом выбора у больных ББ: улучшается зрение, снижается частота и тяжесть обострений.

ЦсА применяется при ББ с 1983 г. Его эффективность продемонстрирована во многих рандомизированных иссле-

дованиях, чаще его применяют при поражении глаз, но при этом уменьшаются и другие проявления ББ (кожно-слизистые, суставные). Побочные эффекты ЦсА – гипертензия и нефротоксичность.

Сообщения о первом применении инфликсимаба при ББ относятся к 2001 г. Основанием для использования моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  при ББ послужили данные о повышении у таких больных числа моноцитов и Т-клеток, избыточно продуцирующих ФНО  $\alpha$ , а также увеличение растворимых ФНО  $\alpha$ -рецепторов, особенно в активную фазу болезни. Современная позиция (по данным открытых и ретроспективных исследований отдельных случаев): инфликсимаб – многообещающий препарат при рефрактерном поражении глаз, особенно в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. На фоне введения инфликсимаба быстро снижается воспаление и повышается острота зрения, уменьшается частота обострений увеита.

Интерферон  $\alpha$  – изолированно или в комбинации с ГК рассматривается как второй препарат выбора при поражении глаз. Интерферон  $\alpha$ 2a более эффективен, чем интерферон  $\alpha$ 2b, но число наблюдений пока небольшое.

Интерферон  $\alpha$ 2a не используется с азатиоприном из-за возможного развития миелосупрессии. Приводятся разные схемы применения интерферона  $\alpha$ , чаще всего вводят 6 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 3 мес. Эта терапия уменьшает тяжесть и частоту обострений патологии глаза. В другом открытом исследовании после 14-дневного применения человеческого рекомбинантного

## Категории доказательности и основания для рекомендаций

Категории доказательности	Основания для рекомендаций
I a	Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний
I b	Рандомизированные контролируемые испытания
II a	Контролируемые исследования без рандомизации
II b	Квазиэкспериментальные исследования
III	Неэкспериментальные описательные исследования (сравнительные, корреляционные и исследования случай–контроль)
IV	Доклады и мнения экспертов комитета или клинические данные, представленные авторитетными специалистами

интерферона  $\alpha 2a$  достигнута ремиссия васкулита сетчатки. Необходимо дальнейшее накопление данных об эффективности этого препарата.

**3. При тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда—Киари применяют:**

- циклофосфамид, пульс-терапию ГК.

При венозном тромбозе конечностей назначают:

- азатиоприн по 2,5 мг/кг/сут.

При аневризмах легочных и периферических артерий показаны:

- пульс-терапия ГК;
- циклофосфан;
- ГК, высокие дозы в течение 2 лет с переходом на азатиоприн.

Доказательств эффективности лечения при патологии крупных сосудов нет.

Каждый 4-й больной ББ имеет различные тромботические осложнения. Патогенез артериальных и венозных тромбозов до конца не ясен. Большинство авторов считают, что тромботические факторы не являются причиной тромбозов. Полагают, что первичной патологией, приводящей к венозному тромбозу при ББ, является воспаление сосудистой стенки.

Использование системной иммуносупрессивной терапии уменьшает это воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов и развития посттромбофлебитического синдрома.

**4. Доказательств эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном тромбозе нет.**

**5. Лечение желудочно-кишечных проявлений не базируется на доказательных рекомендациях.**

Используют:

- сульфасалазин;
- ГК;
- азатиоприн;
- ингибиторы ФНО  $\alpha$  (до хирургического вмешательства).

Поражение желудочно-кишечного тракта при ББ встречается относительно редко, но может сопровождаться серьезными осложнениями — кровотечением и перфорацией кишечника. Наиболее частая локализация язвенного процесса — терминальный отдел тонкого кишечника. Так как поражение может носить эпизодический характер, диагноз нередко уточняется в ходе хирургического вмешательства. Поскольку рандомизированных испытаний лекарственных препаратов у больных ББ не проводилось, категория доказательности низкая.

**6. При артрите (обычно носит транзиторный характер, без развития деформации и эрозий) назначают:**

- колхицин 1—2 мг/сут.

В этой рекомендации подчеркиваются особенности артрита при ББ. Можно добавить, что обычно это асиммет-

ричный моноолигоартрит. Чаще в процесс вовлекаются коленные и голеностопные суставы. Колхицин в рекомендациях рассматривается как базисный препарат, однако нередко больные нуждаются в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и ГК внутрисуставно.

**7. При поражении ЦНС (отсутствуют контролируемые исследования лекарственных препаратов) показаны:**

- ГК;
- азатиоприн;
- циклофосфамид;
- ингибиторы ФНО  $\alpha$ .

Доказательность категории низкая. Это определяется тем, что поражение ЦНС при ББ встречается редко (5—30%) и часто совпадает с другими системными проявлениями ББ. Различают два типа поражения ЦНС: 1) — паренхиматозное; 2) — тромбоз венозных синусов мозга и редко встречающиеся случаи поражения крупных церебральных артерий. В диагностике неврологических проявлений большое значение имеют методы нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансная томография головного мозга и вено-синусография. Прогноз зависит от ранней диагностики и адекватной терапии. Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфаном с последующим переводом на пероральный прием ГК является эффективной.

Ингибиторы ФНО  $\alpha$  рассматриваются как препараты выбора при рецидивирующем резистентном увеите и васкулите сетчатки. На фоне этой терапии (инфликсимаб) быстро уменьшается воспаление и повышается острота зрения. Помимо симптомов увеита, препарат быстро подавляет и другие проявления ББ.

**8. ЦСА не применяется у больных ББ при поражении ЦНС из-за возможной нейротоксичности.**

В рекомендациях отдельно рассматривается значение ЦСА в потенцировании поражения ЦНС у больных ББ. Этот факт подтверждается единичными наблюдениями. Однако высокая эффективность ЦСА при поражении глаз в случаях толерантности к другой терапии по-прежнему диктует необходимость применения этого препарата.

**9. Лечение кожных и сосудистых проявлений зависит от их тяжести и сводится к назначению:**

- локально ГК.

При узловой эритеме:

- колхицин.

При резистентных случаях:

- ингибиторы ФНО  $\alpha$ .

Локальная терапия, например ГК, используется как первая линия лечения. При резистентных формах слизисто-кожных проявлений показаны азатиоприн и даже антагонисты ФНО  $\alpha$ .

Эти рекомендации были обсуждены на 13-й Международной конференции по ББ (май 2008 г., Австрия). Предложено провести валидации их в разных странах.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

Hatemi G., Silman A., Bang D., Bodaghi B., Chamberlain A.M., Gü l A., Houman M.H., Kö tte I., Olivieri I., Salvarani C., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M.R., Stü biger N., Yurdaku S. and Yazici H. EULAR recommendation for the Behçet's disease report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studiesincluding Therapeutics.