

Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018)

Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115552

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; talisitsyna@rambler.ru

Contacts: Tatyana Lisitsyna; talisitsyna@rambler.ru

Поступила 11.02.19

Статья посвящена новым рекомендациям EULAR 2018 г. по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (ББ), которые включают 5 принципов и 10 конкретных рекомендаций, касающихся лечения различных органных поражений. Рассмотрены методология их создания, а также нерешенные вопросы ведения пациентов с ББ, которые планируется исследовать в будущем.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; рекомендации.

Для ссылки: Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):133-141.

NEW GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BEHCET'S DISEASE/SYNDROME (EULAR, 2018)

Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G.

The article is devoted to the new guidelines of EULAR on the management of patients with Behcet's disease/syndrome (BD), which include 5 principles and 10 specific recommendations for the treatment of various organ lesions. The methodology of their creation, as well as unresolved issues of management of patients with BD, which are planned to be investigated in the future, are considered.

Keywords: Behcet's disease; recommendations.

For reference: Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):133-141 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141

Болезнь/синдром Бехчета (ББ) представляет собой системный васкулит сосудов различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему (ЦНС) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В ведение пациентов с ББ вовлечены врачи различных специальностей. Клинические проявления и течение ББ различаются у представителей разных национальностей. Для оптимизации рекомендаций по ведению пациентов с ББ необходим консенсус между экспертами различных специальностей из разных стран мира.

Первые рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) по ведению пациентов с ББ, появившиеся в 2008 г., вызвали большой интерес и помогли врачам различных специальностей в лечении таких больных [1]. Девять рекомендаций 2008 г. были сформулированы после анализа данных литературы, применения метода Делфи и двух консенсусных совещаний экспертов рабочей группы, в состав которой вошли ревматологи, офтальмологи, дерматологи, невролог и пациент. Сила 5 из 9 рекомендаций была D, т. е. они целиком или частично основаны только на экспертном мнении. К настоящему времени назрела необходимость в обновлении существующих рекомендаций в связи с появлением новых публикаций о ведении больных ББ и лекарственных препаратах, используемых для их терапии. Особенно много работ в последние годы касается применения генно-инже-

нерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения ББ. Также появилось больше работ по лечению поражений ЖКТ при ББ и использованию антикоагулянтов у пациентов с тромбозами. Одним из недостатков предыдущих рекомендаций было отсутствие четких указаний относительно вариантов хирургического лечения поражения сосудов при ББ.

Целью рабочей группы EULAR 2018 г. было обновление и улучшение имеющихся рекомендаций в свете новых исследований и определения областей для будущих. Целевой аудиторией для данных рекомендаций являются врачи-терапевты всех специальностей и хирурги, занимающиеся лечением пациентов с ББ.

При подготовке рекомендаций были использованы стандартные, одобренные EULAR, подходы. Была создана рабочая группа, включающая 20 экспертов по лечению ББ из европейских стран и Кореи, одну медицинскую сестру, двух пациентов с ББ, двух стипендиатов, членов EMEUNET, ответственных за систематический обзор литературы, и одного старшего методиста. Экспертами были врачи различных специальностей, вовлеченные в лечение пациентов с ББ: терапевты, ревматологи, офтальмологи, дерматологи, неврологи, гастроэнтерологи, стоматологи и сосудистые хирурги. В результате анализа данных литературы и опыта экспертов были сформулированы пять всеобъемлющих принципов и 10 рекомендаций по ведению пациентов с ББ (табл. 1) [2]. Уровень доказательности и сила рекомендаций были определены в соответствии с Оксфордской системой оценки [3].

Таблица 1 Рекомендации EULAR 2018 г. по лечению болезни/синдрома Бехчета

Принципы и рекомендации	Уровень доказательности*	Сила рекомендации**	Уровень согласия экспертов
Всеобъемлющие принципы	н/п	н/п	9,5±0,7
1. Кожно-слизистые проявления	IB/IV IV IB	A/D D A	9,4±0,8
2. Поражение глаз	IB/IIA IIA	A/B B	9,5±0,6 9,4±0,7
3. Изолированный передний увеит	IV	D	9,0±0,8
4. Острый тромбоз глубоких вен	III	C	9,3±0,8
5. Рефрактерный венозный тромбоз	III	C	8,7±0,8
6. Поражение артерий	III III	C C	9,2±0,9 9,0±1,0
7. Поражение ЖКТ	III	C	9,2±0,9
8. Рефрактерное/тяжелое поражение ЖКТ	III	C	8,8±0,9
9. Поражение ЦНС	III III	C C	9,1±1,2 9,0±0,8
10. Поражение суставов	IB	A	9,0±1,0

Примечание. н/п – не применимо, * – уровень доказательности: IA – метаанализ РКИ; IB – как минимум одно РКИ; IIA – как минимум одно контролируемое исследование без рандомизации; IIB – как минимум один тип квази-экспериментального исследования; III – описательные исследования, такие как сравнительные, корреляционные, случай-контроль; IV – отчеты экспертных комиссий или мнения и/или клинический опыт авторитетных экспертов; ** – сила рекомендаций, основанная на доказательности: A – I категория доказательности; B – II категория доказательности или экстраполированные рекомендации из I категории доказательности; C – III категория доказательности или экстраполированные рекомендации из категорий I и II доказательности; D – IV категория доказательности или экстраполированные рекомендации из категорий II и III доказательности. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ГК – глюкокортикоиды, АЗА – азатиоприн, ЦСА – циклоспорин А, ЦФ – циклофосфамид, ИФН α – интерферон γ , ИФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли α , НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ИНФ – инфликсимаб.

Принципы ведения пациентов с болезнью/синдромом Бехчета

- ББ — хроническое заболевание, которое характеризуется чередованием обострений и ремиссий, и целью лечения ББ является быстрое подавление воспаления в период обострения, уменьшение числа рецидивов и предотвращение необратимых повреждений органов.
- Для оптимального ведения больных ББ необходим мультидисциплинарный подход.
- Лечение должно быть подобрано индивидуально в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести органных поражений, а также предпочтений пациента.
- Офтальмологические, сосудистые, неврологические и желудочно-кишечные проявления ББ могут ассоциироваться с более тяжелым прогнозом.
- Проявления болезни могут улучшаться со временем у многих пациентов.

Характерное для ББ чередование периодов обострения и ремиссии, различия в естественном течении заболевания с преимущественным поражением различных органов и систем, так же как и разница в течении заболевания у мужчин и женщин, предполагает индивидуальный подход к терапии ББ. Кожно-слизистые симптомы и поражение суставов при ББ приводят к ухудшению качества жизни, но не вызывают необратимых изменений, в то время как вовлечение глаз, сосудов, ЦНС и ЖКТ в отсутствие терапии может привести к тяжелым необратимым повреждениям и даже смерти. Если у пациента с ББ выявляются только кожно-слизистые симптомы и поражение суставов, то лечение может быть назначено в соответствии с потребностями пациента, степенью влияния этих симптомов на качество его жизни и возможными неблагоприятными реакциями (НР) рекомендуемых медикаментов. Когда хронические язвы слизистой оболочки полости рта и половых органов вызывают рубцевание, требуется более интенсивное лечение для предотвращения сужения ротоглотки, а также облитерирующего и деформирующего рубцевания половых органов. С другой стороны, если при ББ вовлекаются жизненно важные органы, необходимо быстро подавить воспаление и предотвратить рецидив с помощью иммуносупрессантов, не допустив нарушения функции данного органа. Учитывая более тяжелое течение болезни у мужчин с ранним возрастом начала ББ, необходимо назначать им более агрессивное лечение и проводить более тщательный контроль. Поскольку проявления болезни обычно уменьшаются со временем, у некоторых пациентов возможно уменьшение доз используемых препаратов и даже прекращение терапии.

Рекомендация 1. Кожно-слизистые проявления

Для лечения язв слизистых оболочек рта и гениталий местно следует использовать ГК. Для профилактики рецидивов кожно-слизистых проявлений, в первую очередь узловой эритемы и язв гениталий, должен применяться колхицин (уровень доказательности 1B, сила рекомендации A).

Местные и/или системные косметические средства, используемые при лечении аспе vulgaris, дополнительно рекомендованы при папулопустулезных и/или акнеподобных высыпаниях при ББ (уровень доказательности IV, сила рекомендации D).

Язвы на ногах при ББ могут быть обусловлены хронической венозной недостаточностью или облитерирующим васкулитом, в связи с чем ведение таких пациентов должно осуществляться совместно с дерматологами и/или сосудистыми хирургами (уровень доказательности IV, сила рекомендации D).

В отдельных случаях должны назначаться такие препараты, как АЗА, талидомид, ИФН α , иФНО α и апремиласт (уровень доказательности 1B, сила рекомендации A).

Отдельные РКИ продемонстрировали положительный эффект иммуносупрессантов и иммуномодуляторов для лечения кожно-слизистых проявлений ББ. Доказана эффективность колхицина в отношении узловатой эритемы и язв на половых органах, особенно у женщин, но в отношении язв на слизистой оболочке рта данные о его эффективности противоречивы [4–6]. Доказательства эффективности колхицина в отношении папулопустулезных и акнеформных поражений кожи при ББ ограничены. При легких их формах используются местные косметические средства, рекомендованные для лечения простых угрей (аспе vulgaris), однако хроническое рецидивирующее течение и тяжелые формы, подобные аспе conglobata и аспе cystica, требуют системного назначения ретиноидов, иногда совместно с физиотерапией и хирургическим вмешательством. Учитывая безопасность и хорошую переносимость колхицина, данный препарат рекомендован в первую очередь пациентам с изолированным кожно-слизистым поражением. В острую фазу кожно-слизистого поражения показаны также ГК местно. У пациентов с недостаточной эффективностью колхицина показано назначение иммуномодуляторов и иммуносупрессантов, таких как АЗА, талидомид, ИФН α , иФНО α и апремиласт [7–11]. Выбор препарата зависит от индивидуальных особенностей — переносимости, стоимости, доступности препарата в каждой стране и предпочтений пациента. Существуют работы, демонстрирующие эффективность и безопасность лактобактерий (lactobacilli lozenges), а также препаратов дапсон и азитромицин у отдельных пациентов с кожно-слизистыми проявлениями [12–14]. Что касается других ГИБП, то такие ингибиторы интерлейкина 1 (ИЛ1), как анакинра и канакинумаб, и ингибитор ИЛ12/ ИЛ23 устекинумаб дают частичный положительный эффект; блокатор ИЛ17 секукинумаб был неэффективен, а ингибитор ИЛ6 тоцилизумаб усугублял кожно-слизистые проявления при ББ [12–21].

Лечение язв голеней у пациентов с ББ может быть проблематичным, если они ассоциируются с хронической венозной недостаточностью на фоне тромбоза глубоких вен и/или облитерирующим поражением артерий нижних конечностей и связанной с ним хронической артериальной ишемии. Иногда язвы голеней при ББ могут быть проявлением гангренозной пиодермии и требуют назначения иммуносупрессантов. При подготовке систематического обзора литературы не удалось найти исследования, посвященные ведению пациентов с хроническими язвами голеней при ББ, поэтому данная часть рекомендаций базировалась исключительно на мнении экспертов. Для каждого пациента лечение должно согласовываться с дерматологом и сосудистым хирургом, имеющими опыт лечения таких больных, и может включать иммуносупрессанты, антибиотики (при наличии инфекции), хирургическую обработку раны и компрессионное бинтование.

Рекомендация 2. Поражение глаз

Лечение увеита у больных ББ требует тесного сотрудничества с офтальмологами, целью терапии является достижение и поддержание ремиссии. Любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать АЗА (уровень доказательности IV, сила рекомендации А), ЦсА (уровень доказательности IV, сила рекомендации А), ИФН α (уровень доказательности IIА, сила рекомендации В) или моноклональные антитела к ФНО α (уровень доказательности IIА, сила рекомендации В). ГК системно должны назначаться только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом (уровень доказательности IIА, сила рекомендации В).

Пациенты с первичным или повторным эпизодом острого увеита, угрожающего потерей зрения, должны получать высокие дозы ГК, ИНФ или ИФН α . Дополнительно к системному лечению возможно назначение интравитреальных инъекций ГК у пациентов с односторонним обострением увеита (уровень доказательности IIА, сила рекомендации В).

Лечение увеита при ББ подразумевает особое внимание к своевременной диагностике и оценке тяжести поражения глаз, мониторингирование эффективности проводимой терапии с целью предотвращения необратимых изменений, приводящих к снижению остроты зрения и слепоте. Обязательным является постоянное сотрудничество с офтальмологами.

Системное назначение высоких доз ГК необходимо для быстрого уменьшения выраженности воспаления при обострении увеита. Однако у пациентов с задним увеитом ГК не должны назначаться без иммуносупрессантов. У таких пациентов следует использовать АЗА, ЦсА, ИФН α , ИНФ и адалимумаб (АДА). Многочисленные РКИ показали эффективность АЗА и ЦсА в отношении сохранения остроты зрения и предупреждения обострений у пациентов с увеитом [7, 22–24]. Однако не проводилось РКИ, посвященных лечению больных ББ с увеитом, рефрактерных к терапии АЗА и ЦсА. Некоторые эксперты рекомендуют использовать у таких пациентов ИФН α и моноклональные антитела к ФНО α . Имеющаяся литература демонстрирует быстрый терапевтический ответ, значительное улучшение остроты зрения и высокую частоту ремиссий на фоне терапии ИНФ и ИФН α [2, 25–45]. Выбор препарата зависит от индивидуального риска инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза, на фоне лечения ИФНО α , переносимости ИФН α , опыта врача в использовании данных препаратов и медицинского обеспечения в каждой стране.

Несмотря на большой опыт использования ИНФ для лечения увеита при ББ, АДА является эффективной альтернативой [46–49]. У пациентов с первичной или вторичной неэффективностью и НР возможно «переключение» между ИНФ и АДА. В работе P. Stifakis и соавт. [50] показана возможность достижения длительной безлекарственной ремиссии после отмены ИФНО α и АЗА после 2 лет терапии у пациентов с тяжелым увеитом. С 2017 г. на основании данных двух РКИ [46, 51] АДА был официально одобрен в США (Food and Drug Administration) и Европе (European Medicines Evaluation Agency) в качестве средства для лечения неинфекционного промежуточного, заднего и генерализованного увеита. Однако необходимо отметить, что доля пациентов с ББ в этих исследованиях была небольшой.

До сих пор обсуждается вопрос о необходимости одновременного с ИФНО α назначения иммуносупрессантов – АЗА и ЦсА. Несмотря на отсутствие РКИ, многие эксперты рекомендуют одновременное с ИФНО α использование АЗА и/или ЦсА для улучшения исходов. Необходимо помнить, что плазменная концентрация ЦсА снижается при одновременном назначении с АЗА [52].

Единичные исследования продемонстрировали неэффективность ингибитора ИЛ1 гевекизумаба [53] и ингибитора ИЛ17 секукинумаба [18] в отношении увеита у больных ББ.

Интравитреальные инъекции ГК могут применяться у отдельных пациентов с односторонним обострением увеита, но только в сочетании с системной иммуносупрессивной терапией [54–56].

Витректомия должна применяться только при таких осложнениях увеита, как выраженная деструкция стекловидного тела, массивное кровоизлияние в стекловидное тело, тракционная отслойка сетчатки, витреоретинальная или эпиретинальная мембрана. Эти процедуры не оказывают противовоспалительного эффекта в отношении увеита [2].

Рекомендация 3. Изолированный передний увеит

Системное назначение иммуносупрессантов показано пациентам с изолированным передним увеитом, имеющим плохие прогностические факторы – молодой возраст, мужской пол и ранний возраст начала ББ (уровень доказательности IV, сила рекомендации D).

Изолированный передний увеит при ББ можно лечить местными лекарственными препаратами. Однако у некоторых больных передний увеит может сопровождаться развитием гипопиона, или со временем может развиваться задний увеит. Предугадать течение увеита невозможно, однако отмечено, что наиболее тяжело он протекает у молодых мужчин с началом ББ в более раннем возрасте. Системное назначение иммуносупрессантов, таких как АЗА, может оказывать протективный эффект у этих пациентов.

Рекомендация 4. Острый тромбоз глубоких вен

В случае острого тромбоза глубоких вен при ББ рекомендовано назначение ГК и иммуносупрессантов, таких как АЗА, ЦФ или ЦсА (уровень доказательности III, сила рекомендации С).

Считается, что тромбоз глубоких вен при ББ является результатом воспаления стенки сосуда, а не гиперкоагуляции. Посттромботический синдром, особенно часто встречающийся у больных ББ с повторными тромбозами глубоких вен, может привести к формированию язв голени, трудно поддающихся терапии. Одним из наиболее спорных вопросов лечения ББ является вопрос о том, что назначать пациентам с тромбозом глубоких вен – иммуносупрессанты, антикоагулянты или и те, и другие препараты [2].

Метаанализ трех ретроспективных исследований показал эффективность иммуносупрессантов и/или антикоагулянтов для профилактики повторных эпизодов тромбоза при ББ. Риск повторных тромбозов был меньше в группе пациентов, получавших иммуносупрессанты в сочетании с антикоагулянтами, по сравнению с теми, кто получал только антикоагулянты, и не отличался от пациентов, которым проводилась монотерапия иммуносупрессантами [2].

Нет данных, доказывающих преимущество какого-то определенного иммуносупрессанта при лечении тромбоза у больных ББ. Таким пациентам следует назначать АЗА, ЦФ или ЦсА. Учитывая потенциальные НР, ЦФ предпочтительно назначать пациентам с тяжелым тромбозом больших вен, например нижней полой вены [2].

Рекомендация 5. Рефрактерный венозный тромбоз

Пациентам с рефрактерным к терапии венозным тромбозом должны назначаться моноклональные антитела к ФНО α . Антикоагулянты могут использоваться, если риск кровотечения низкий, а аневризмы легочной артерии исключены (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Получены данные, демонстрирующие эффективность иФНО α в отношении рефрактерного поражения артерий при ББ. В отдельных случаях показано назначение иФНО α .

Несмотря на то что данные метаанализа не продемонстрировали значимого уменьшения риска повторного тромбоза при добавлении к иммуносупрессантам антикоагулянтов, ретроспективное исследование E. Seyahi и соавт. [57] показало, что отказ от применения антикоагулянтов в 4 раза увеличивает риск развития посттромботического синдрома [относительный риск (ОР) 3,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–14,1]. Отсутствие рекомендации, регламентирующей назначение антикоагулянтов, обусловлено отсутствием проспективных контролируемых исследований, оценивающих влияние антикоагулянтов на риск повторных тромбозов и частоту посттромботического синдрома при ББ.

Однако, учитывая высокий риск кровотечений, требуется большая осторожность при назначении антикоагулянтов больным ББ. Это особенно актуально в связи с известными данными об ассоциации тромбозов глубоких вен с артериальными аневризмами при ББ. В связи с этим все пациенты перед началом антикоагулянтной терапии должны быть скринированы на наличие артериальных аневризм, а врачи должны знать о высоком риске развития аневризм уже на фоне терапии, так как многие больные с аневризмами имели тромбозы в анамнезе [58].

Рекомендация 6. Поражение артерий

Для лечения аневризм легочной артерии при ББ рекомендовано назначение высоких доз ГК и ЦФ. В рефрактерных случаях должны использоваться иФНО α . У пациентов с легочным кровотечением или высоким риском кровотечения должна применяться эмболизация артерий, а не открытая операция (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

У пациентов с аневризмами периферических артерий или аорты консервативное лечение ГК и ЦФ должно предшествовать хирургическому вмешательству. В случае появления жизнеугрожающих симптомов должны применяться хирургические методы и стентирование артерий (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

В случае выявления аневризмы либо тромбоза легочной артерии сразу же должны назначаться высокие дозы ГК и ЦФ. ЦФ необходимо назначать в виде ежедневных внутривенных инфузий, а ГК (метилпреднизолон) сначала назначают в виде внутривенной пульс-тера-

пии в течение трех последовательных дней с последующим назначением ГК внутрь (в пересчете на преднизолон – 1 мг/кг в день). В рефрактерных случаях назначают иФНО α (ИНФ). Хирургические методы должны использоваться только в жизнеугрожающих ситуациях, так как смертность значительно выше у пациентов с ББ, получивших только хирургическую помощь. Эмболизация артерии показана в случае высокого риска кровотечения [2, 59–61].

Аневризмы периферических артерий требуют экстренной хирургической помощи или стентирования, если они не являются маленькими, бессимптомными и не имеют риска разрыва. Небольшие аневризмы требуют консервативного лечения высокими дозами ГК и ЦФ. Наблюдательные исследования продемонстрировали положительный эффект консервативной терапии в сочетании с хирургическим лечением или стентированием в отношении частоты послеоперационных осложнений или рецидива [61–63]. Оптимально начинать консервативную медикаментозную терапию до хирургического лечения или стентирования.

При наличии аневризм легочной артерии и периферических артерий выбор хирургической тактики (протезирование, перевязка, шунтирование) также зависит от их размера, локализации и личного опыта хирурга. Синтетические протезы артерий предпочтительнее венозных ауто-трансплантатов в связи с меньшим риском их тромбирования у больных ББ.

Рекомендация 7. Поражение желудочно-кишечного тракта

Поражение ЖКТ при ББ должно быть подтверждено эндоскопическими и/или другими методами визуализации. Должны быть исключены язвы, связанные с приемом НПВП, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и инфекции, такие как туберкулез (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Одним из самых сложных вопросов, связанных с поражением ЖКТ у больных ББ, является правильная своевременная диагностика, так как боль в животе, диарея и язвы ЖКТ могут быть связаны с другими причинами, такими как прием НПВП, желудочно-кишечные инфекции, в том числе туберкулез, особенно у пациентов, находящихся на терапии иммуносупрессантами. Подтверждение диагноза необходимо для предотвращения ненужного назначения иммуносупрессантов, которые могут быть особенно опасными у пациента с инфекцией [2].

Рекомендация 8. Рефрактерное/тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта

Срочная консультация хирурга настоятельно рекомендована в случае перфорации, кишечной непроходимости и желудочно-кишечного кровотечения у пациента с ББ. В период обострения поражения ЖКТ у больных ББ показано назначение ГК в сочетании с болезнь-модифицирующими препаратами, такими как производные 5-аминосалициловой кислоты или АЗА. В тяжелых и/или рефрактерных случаях должны назначаться иФНО α и/или талидомид (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Имеющиеся рекомендации по лечению поражений ЖКТ при ББ основываются на данных ретроспективных исследований. Контролируемых исследований по лече-

нию этого относительно редкого типа поражения при ББ не проводилось [64]. Выбор тактики лечения зависит от тяжести этих изменений. Считается, что ГК способствуют быстрому заживлению язв во время обострения. Существует некоторая настороженность при назначении потенциально ulcerогенных высоких доз ГК у пациентов с язвенным поражением ЖКТ при ББ, однако нет данных, доказывающих этот риск. При более легком поражении ЖКТ у больных ББ рекомендовано назначение производных 5-аминосалициловой кислоты — сульфасалазина или месалазина, при тяжелом поражении — АЗА [64–66]. Ретроспективные исследования показывают, что в тяжелых случаях, рефрактерных к АЗА, эффективны ИНФ, АДА и талидомид [2, 67–69]. В отдельных случаях ИНФ и талидомид могут быть использованы одновременно. Результаты когортного исследования I. Hatemi и соавт. [64] продемонстрировали, что почти треть пациентов с ББ и поражением ЖКТ нуждаются в неотложной хирургической помощи в связи с перфорацией, желудочно-кишечным кровотечением или кишечной непроходимостью. Своевременное распознавание этих осложнений очень важно, так как они могут быть смертельными при отсутствии терапии. Иммуносупрессанты, по-видимому, снижают риск послеоперационных рецидивов и осложнений у таких пациентов.

Рекомендация 9. Поражение нервной системы

При остром паренхиматозном поражении ЦНС при ББ должны назначаться высокие дозы ГК с последующим медленным их уменьшением, совместно с иммуносупрессантами, например АЗА. Следует избегать назначения ЦсА у этих пациентов. Моноклональные антитела к ФНО α назначаются в качестве препаратов первой линии при тяжелом поражении ЦНС или у рефрактерных пациентов (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Первый эпизод тромбоза венозных синусов головного мозга требует назначения высоких доз ГК с последующим медленным их снижением. Антикоагулянты следует назначать на короткий срок, при этом должен проводиться скрининг на вовлечение экстракраниальных сосудов (уровень доказательности III, сила рекомендации C).

Для пациентов с ББ характерно два варианта вовлечения ЦНС — паренхиматозное поражение и тромбоз венозных синусов головного мозга. Последний можно считать также сосудистым поражением в рамках ББ. Существуют различия в подходах к терапии этих двух вариантов патологии ЦНС, и рекомендации по лечению основываются только на результатах неконтролируемых наблюдательных исследований.

При выявлении паренхиматозного варианта поражения ЦНС необходимо назначать высокие дозы ГК в сочетании с иммуносупрессантами, такими как АЗА. ГК используются в стандартном режиме — ежедневная внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном по 1 г/сут (до 7 дней) с последующим назначением преднизолона/метилпреднизолона по 1 мг/кг в день в течение месяца с дальнейшим снижением дозы на 5–10 мг каждые 10–15 дней. Пациентам с тяжелым паренхиматозным поражением ЦНС в начале заболевания, частыми рецидивами, несмотря на прием ГК и АЗА, и при наличии хронического прогрессирующего варианта паренхима-

тозного поражения нервной системы показано лечение иФНО α [45, 70–74]. Ограниченные наблюдения показывают эффективность тоцилизумаба в отношении «нейро-Бехчета» [75].

В случае острого эпизода тромбоза венозных синусов головного мозга также рекомендовано назначать высокие дозы ГК, однако отсутствуют доказательства эффективности добавления иммуносупрессантов в случае первого эпизода тромбоза и для предупреждения рецидивов, так как при данном типе поражения рецидивы обычно возникают не часто. Антикоагулянты могут назначаться для ускорения реканализации тромба, а также в случае сопутствующих протромботических состояний.

Метаанализ наблюдательных исследований продемонстрировал, что прием ЦсА при ББ значительно увеличивает риск поражения ЦНС (ОР 12,7; 95% ДИ 4,75–33,7) [2]. В связи с этим рекомендовано избегать назначения ЦсА пациентам с ББ и поражением ЦНС, даже в том случае, если это поражение не активное.

Рекомендация 10. Поражение суставов

Пациентам с острым артритом при ББ показано, в первую очередь, назначение колхицина. Для лечения острого моноартрита можно использовать внутрисуставное введение ГК. В случае рецидивирующего или хронического артрита следует назначать АЗА, ИФН α или иФНО α (уровень доказательности IV, сила рекомендации A).

Согласно данным РКИ, колхицин является эффективным средством профилактики артрита у больных ББ. В случае недостаточной эффективности колхицина показано дополнительное назначение малых доз ГК, АЗА, ИФН α или иФНО α [2].

В некоторых случаях острого моноартрита показано внутрисуставное введение ГК, однако чаще это не требуется, так как артрит проходит самостоятельно через 2–3 нед [2].

Обсуждение

Рекомендации EULAR 2018 г. по ведению пациентов с ББ представляют собой обновленные рекомендации EULAR 2008 г., в которые также были добавлены пять всеобъемлющих принципов ведения больных ББ и одна рекомендация по хирургическому лечению артериальных аневризм. Кроме того, авторы изменили термин «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета», так как некоторые эксперты считают, что определение «синдром» более точно отражает сущность заболевания, представляющего собой совокупность симптомов. Географические различия в выраженности заболевания, частоте отдельных симптомов, семейной агрегации некоторых из них, а также в ответной реакции на лекарственные средства, особенно на ингибиторы цитокинов, при различных клинических проявлениях подтверждают это [76]. Вопросы терминологии вызвали горячее обсуждение среди авторов рекомендаций. Несогласные эксперты предположили, что синдромом можно назвать также системную красную волчанку, системную склеродермию и васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-васкулиты). Однако в ходе голосования 10 из 23 человек, участвовавших в создании рекомендаций, поддержали термин «синдром Бехчета», 7 из 23 — «болезнь Бехчета», а 6 из 23 соблюдали нейтралитет, что под-

твердило актуальность данного вопроса и необходимость его рассмотрения в будущем.

Новые рекомендации особенно актуальны для случаев ББ, требующих взаимодействия врачей различных специальностей. Цель рекомендаций – стандартизировать подходы к ведению пациентов с ББ. Однако неизбежно сохраняются различия в ведении пациентов с ББ между странами в связи с географической изменчивостью заболевания, различиями в системах здравоохранения, культурными различиями. Примеры таких различий касаются доз и продолжительности использования ГК, возможности более частого использования иФНО α , выбора между ИФН α и иФНО α , назначения антикоагулянтов пациентам с тромбозом глубоких вен, типа хирургического вмешательства при поражении артерий. Включение в состав рабочей группы экспертов из нескольких стран, представителей всех дисциплин, участвующих в лечении пациентов с ББ, позволило учитывать существующие на сегодняшний день представления о лечении данного заболевания. Привлечение двух пациентов с ББ, которые активно участвовали на всех этапах, включая отбор вопросов для систематического обзора, дало возможность более корректно отразить интересы больных. Авторы выразили надежду, что новые рекомендации могут быть полезными в тех частях мира, где ББ менее распространена и врачи редко сталкиваются с такими пациентами, или когда заболевание протекает не типично.

Несмотря на постоянное накопление научных данных по ведению больных ББ, основным ограничением этих рекомендаций является то, что они, в большинстве своем, основаны на данных наблюдательных/неконтролируемых исследований и экспертных заключениях для лечения поражения сосудов, ЖКТ, ЦНС; как следствие, уровень доказательности и сила рекомендаций, касающихся поражения этих органов, не очень высоки. Несмотря на то что существуют РКИ, посвященные терапии кожно-слизистых, офтальмологических и суставных проявлений при ББ, прямых сравнительных исследований пока очень мало. Более того, гетерогенность дизайна исследований, методов оценки исходов, подбора пациентов не позволяют сравнивать полученные в этих работах данные об эффективности проводимой терапии. Также не хватает исследований, оценивающих эффективность различных стратегий лечения ББ, таких как «step up» (постепенное увеличение дозы препарата) и «step down» (постепенное уменьшение изначально высоких доз препарата). Еще одно ограничение этих рекомендаций в том, что не учитывалась экономическая составляющая, которая может принципиально различаться и быть основополагающей при выборе препаратов для лечения ББ в определенных странах.

После разработки рекомендаций были определены направления дальнейших исследований (табл. 2). В частности, необходимо изучение таких спорных вопросов, как назначение антикоагулянтов пациентам с тромбозом и сравнительная оценка эффективности ИФН α и иФНО α у пациентов с поражением глаз.

Таблица 2 Программа исследований

Симптомы ББ	Исследования
Поражение глаз	Прямое сравнительное исследование ИФН α и иФНО α Контролируемые исследования ингибиторов ИЛ1 и ИЛ6 Контролируемые исследования, в которых сравниваются эффективность и безопасность различных иФНО α Определение сроков продолжения терапии иФНО α или ИФН α после достижения ремиссии Определение понятия «ремиссии» для решения вопроса о переходе на поддерживающую терапию или прекращении лечения Контролируемые исследования, определяющие, снижают ли ГК эффективность ИФН α
Поражение сосудов	Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения антикоагулянтов для предотвращения рецидивов венозных тромбозов, артериальных окклюзий и посттромботического синдрома Наблюдательные исследования для выявления индивидуальных особенностей аневризматического поражения артерий (саккулярные / диффузные веретенообразные / большие и малые), определяющих выбор хирургического вмешательства Определение оптимальной дозы и длительности приема иммуносупрессантов после хирургического вмешательства при аневризмах периферических артерий Определение оптимального лечения рецидивирующих послеоперационных аневризм анастомозов (обход анастомозов или оперативное лечение аневризмы) Определение оптимального лечения внутрисердечного тромбоза
Поражение ЦНС	Контролируемые исследования для определения оптимальной тактики лечения острого, рефрактерного или рецидивирующего паренхиматозного поражения ЦНС и тромбоза венозных синусов головного мозга Определение роли магнитно-резонансной томографии и других лабораторных тестов при выборе метода лечения и тактики дальнейшего наблюдения за пациентами с поражением ЦНС
Поражение ЖКТ	Контролируемые исследования для определения оптимального метода лечения острого, рефрактерного или рецидивирующего поражения ЖКТ Определение роли, оптимальной дозы и продолжительности терапии ГК при обострениях поражения ЖКТ и повышенном риске развития перфорации на фоне их приема Определение необходимости контрольной колоноскопии у пациентов с клинической ремиссией и оптимальных сроков ее проведения
Общие вопросы	Контролируемые испытания для оценки эффективности иммуносупрессантов, назначаемых совместно с иФНО α Контролируемые испытания, оценивающие эффективность различных методов лечения по важным для пациентов исходам, таким как усталость

Заключение

Экспертами EULAR было сформулировано пять всеобъемлющих принципов и 10 рекомендаций, касающихся лечения различных органов поражения, обусловленных ББ. По мнению авторов, их внедрение в клиническую практику является важнейшей задачей, а распространению могут способствовать перевод их на разные языки и презентация на национальных совещаниях врачей различных специальностей, посвященных ведению пациентов с ББ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62. doi: 10.1136/ard.2007.080432
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Aktulga E, Altac M, Müftüoğlu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica*. 1980;65:399-402.
- Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2686-92. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2686::AID-ART448>3.0.CO;2-H
- Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19:542-9. doi: 10.1007/s10165-009-0200-2
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med Overseas Ed*. 1990;322:281-5. doi: 10.1056/NEJM199002013220501
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:443-50. doi: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00004
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138:467-71. doi: 10.1001/archderm.138.4.467
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32:98-105.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med Overseas Ed*. 2015;372:1510-8. doi: 10.1056/NEJMoa1408684
- Tasli L, Mat C, De Simone C, et al. Lactobacilli lozenges in the management of oral ulcers of Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):S83-6.
- Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghib AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29:267-79. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00263.x
- Mumcu G, Inanc N, Ezdemir FT, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behcet's disease. *Int J Dermatol*. 2013;52:1561-6. doi: 10.1111/ijd.12144
- Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behcet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:69. doi: 10.1186/s13075-017-1222-3
- Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1293-301. doi: 10.1007/s10067-013-2443-8
- Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1281-6. doi: 10.1007/s10067-015-3004-0
- Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120:777-87. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040
- Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology*. 2013;52:1923-4. doi: 10.1093/rheumatology/ket130
- Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1141-3. doi: 10.1007/s10067-014-2589-z
- Mirouse A, Barete S, Monfort J-B, et al. Ustekinumab for Behcet's disease. *J Autoimmun*. 2017;82:41-6. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002
- Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:241-3. doi: 10.1136/bjo.76.4.241
- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet*. 1989;1:1093-6. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92381-7
- Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgançoglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2478-84. doi: 10.1002/art.21231
- Tugal-Tutkun I, Güneş-Tefekli E, Urgançoglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1692-5. doi: 10.1007/s00417-006-0346-y
- Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:335-9. doi: 10.1136/bjo.2006.101550
- Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology*. 2007;46:1161-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem101
- Krause L, Altenburg A, Pleyer U, et al. Long-term visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol*. 2008;35:896-903.
- Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha-2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:837-44. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.038
- Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behcet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology*. 2010;117:1430-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.022
- Deuter CM, Zierhut M, Möhle A, et al. Long-term remission after cessation of interferon-γ treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2796-805. doi: 10.1002/art.27581
- Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, et al. Comparison of infliximab versus cyclosporin during the initial 6-month treatment period in Behcet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:284-8. doi: 10.1136/bjo.2009.158840
- Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, et al. Timing of recurrent uveitis in patients with Behcet's disease receiving infliximab treatment. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:205-8. doi: 10.1136/bjo.2009.168856
- Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behcet uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:288-94. doi: 10.1001/archophthol.2011.3
- Handa T, Tsunekawa H, Yoneda M, et al. Long-term remission of ocular and extraocular manifestations in Behcet's disease using infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S58-63.
- Keino H, Okada AA, Watanabe T, et al. Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behcet's disease on infliximab therapy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1245-50. doi: 10.1136/bjo.2010.194464
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Efficacy of infliximab in refractory Behcet's disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients. *Biologics*. 2012;6:5-12. doi: 10.2147/BTT.S27343

39. Okada AA, Goto H, Ohno S, et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(5):592-8. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.2698
40. Capella MJ, Foster CS. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:198-202. doi: 10.3109/09273948.2012.670360
41. Al Rashidi S, Al Fawaz A, Kangave D, et al. Long-term clinical outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet disease treated with infliximab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:468-74. doi: 10.3109/09273948.2013.779727
42. Kawaguchi T, Kawazoe Y, Kamoi K, et al. Clinical course of patients with Behcet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58:75-80. doi: 10.1007/s10384-013-0283-3
43. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behcet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014;121:1877-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.042
44. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF-therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014;53:2223-31. doi: 10.1093/rheumatology/keu266
45. Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.005
46. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med Overseas Ed*. 2016;375:932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852
47. Bawazeer A, Raffia LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:226-32. doi: 10.3109/09273948.2010.483314
48. Perra D, Alba MA, Callejas JL, et al. Adalimumab for the treatment of Behcet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology*. 2012;51:1825-31. doi: 10.1093/rheumatology/kes130
49. Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, et al. Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S58-62.
50. Sfikakis PP, Arida A, Panopoulos S, et al. Brief report: drug-free long-term remission in severe Behcet's disease following withdrawal of successful anti-tumor necrosis factor treatment. *Arthritis Rheum*. 2017;69:2380-5. doi: 10.1002/art.40235
51. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1183-92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3
52. Grekas D, Nikolaidis P, Karamouzis M, et al. Effects of azathioprine on ciclosporin metabolism. *Nephron*. 1992;60:489. doi: 10.1159/000186816
53. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, et al. Use of gevokizumab in patients with Behcet's disease uveitis: an international, randomized, double-masked, placebo-controlled study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;25:1-11. doi: 10.1080/09273948.2017.1421233
54. Ohguro N, Yamanaka E, Otori Y, et al. Repeated intravitreal triamcinolone injections in Behcet disease that is resistant to conventional therapy: one-year results. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:218-20. doi: 10.1016/j.ajo.2005.08.013
55. Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, et al. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:395-401. doi: 10.1089/jop.2007.0015
56. Park UC, Park JH, Yu HG. Long-term outcome of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of uveitis attacks in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:27-33. doi: 10.3109/09273948.2013.829109
57. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: an observational study. *Medicine*. 2015;94:e1899. doi: 10.1097/MD.0000000000001899
58. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014;53:2018-22. doi: 10.1093/rheumatology/keu233
59. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Pulmonary artery involvement in Behcet's syndrome: Effects of anti-TNF treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:369-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.008
60. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behcet disease: a series of 47 patients. *Medicine*. 2012;91:35-48. doi: 10.1097/MD.0b013e318242ff37
61. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22:2103-13.
62. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease: a series of 101 patients. *Medicine*. 2012;91:18-24. doi: 10.1097/MD.0b013e3182428126
63. Park M-C, Hong B-K, Kwon HM, et al. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1475-80. doi: 10.1007/s10067-006-0530-9
64. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Characteristics, treatment, and longterm outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a strobecompliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine*. 2016;95:e3348. doi: 10.1097/MD.0000000000003348
65. Jung YS, Hong SP, Kim TI, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:e38-e45. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182431d56
66. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:750-7. doi: 10.1002/ibd.21757
67. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, et al. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behcet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S129-37.
68. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behcet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1833-8. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828f19c9
69. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:940-8. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.042
70. Giardina A, Ferrante A, Ciccia F, et al. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behcet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int*. 2011;31:33-7. doi: 10.1007/s00296-009-1213-z
71. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behcet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008;59:285-90. doi: 10.1002/art.23345
72. Borhani Haghighi A, Safari A, Nazarinia MA, et al. Infliximab for patients with neuro-Behcet's disease: case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1007-12. doi: 10.1007/s10067-011-1726-1
73. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e258. doi: 10.1212/NXI.0000000000000258
74. Al-Araji ASA, Saip S. Treatment of NeuroBehcet's disease with infliximab: an international multi-centre case-series of 18 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(Suppl 60):S119.
75. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, et al. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:472-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.08.004
76. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behcet syndrome: is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:275-80. doi: 10.1007/s12016-012-8319-x