

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19  
<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases 105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Лисицына Татьяна Андреевна, talisitsyna@rambler.ru

**Contacts:** Tatiana Lisitsyna, talisitsyna@rambler.ru

**Поступила** 10.11.2020  
**Принята** 16.03.2021

# Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета

Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Г.А. Давыдова<sup>2</sup>, З.С. Алекберова<sup>1</sup>, Р.Г. Голоева<sup>1</sup>, Л.А. Катаргина<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

**Цель исследования** — оценить эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии текущего увеита, применяемых в реальной клинической практике у пациентов с болезнью Бехчета (ББ).

**Материал и методы.** В исследование включен 531 пациент с достоверным (критерии ICBBD 2014 г.) диагнозом ББ, наблюдающийся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2006 по 2020 г. Большинство (62,3%) пациентов были мужчинами. Средний возраст составил 32,9±10,0 года, медиана длительности ББ — 96 [48; 174] месяцев. 60,4% пациентов имели поражение глаз, в 70,7% случаев оно было представлено обострением увеита (ОУ). У 202 пациентов с ОУ активность увеита оценивалась по индексу BOS24 (Behçet's disease Ocular attack Score 24). Общая активность ББ оценивалась по индексу BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form). Глюкокортикоиды (ГК) системно получали 68,7% больных с ОУ, в том числе 51,5% — в виде пульс-терапии. 88,9% пациентов с ОУ получали цитотоксики: 33,5% — циклоспорин (ЦС), 20,7% — азатиоприн (АЗА), 11,4% — АЗА+колхицин (КОЛ), 8,8% — АЗА+ЦС, 7,5% — КОЛ, 3,9% — циклофосфамид (ЦФ). 11,9% пациентов с ОУ были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), преимущественно ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α) (11,4%: 8,8% — адалимумаб, 2,2% — инфликсимаб, 0,4% — голimumаб) и ритуксимаб (0,4%). Медиана промежутка до оценки эффективности терапии составляла 18,0 [8,0; 36,0] месяцев.

**Результаты.** Согласно динамике BDCAF, к концу наблюдения активность ББ статистически значимо снизилась во всех группах, за исключением пациентов, получавших КОЛ. Более значимое снижение активности заболевания отмечено в группах комбинированной терапии: АЗА+ЦС (ΔBDCAF=−4,08±3,60) и АЗА+КОЛ (ΔBDCAF=−3,57±2,50), а также в группе ЦС (ΔBDCAF=−3,57±3,39), однако статистически значимых различий по ΔBDCAF между группами не было, что не позволяет говорить о статистически значимом преимуществе того или иного препарата. Не отмечено существенных различий динамики BDCAF между пациентами, получавшими (ΔBDCAF=−3,41±3,89) и не получавшими (ΔBDCAF=−3,59±3,23) ГИБП. Согласно динамике BOS24, наиболее эффективными для купирования симптомов внутриглазного воспаления были ЦС, АЗА, комбинация ЦС+АЗА и ЦФ (медиана ΔBOS24 составляла −7,0 [−12,0; −3,0], −7,0 [−15,0; −2,0], −5,0 [−8,0; −2,0] и −4,0 [−14,0; −2,0] соответственно). Различия между BOS24 до и после лечения в этих группах были статистически значимыми. При назначении АЗА+КОЛ или КОЛ активность увеита на фоне терапии снижалась, но статистически не значимо (медиана ΔBOS24 составила −1,0 [−4,0; 0] и −0,5 [−2,0; 0] соответственно). Судя по динамике ΔBOS24, ЦС при увеите был статистически значимо более эффективен, чем АЗА+КОЛ и КОЛ; АЗА был более эффективен, чем КОЛ. ГИБП, преимущественно адалимумаб, более существенно и быстро снижают выраженность внутриглазного воспаления по сравнению с ГК и цитотоксиками (медиана ΔBOS24 составила −7,0 [−18,0; 0] и −4,0 [−9,0; −1,0] соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости, что может быть связано с малой численностью группы ГИБП.

**Заключение.** Более эффективными препаратами для купирования симптомов увеита у больных ББ являются ЦС, АЗА и их сочетание, а также иФНО-α (преимущественно адалимумаб). Индекс BOS24 является надежным инструментом, позволяющим количественно определить активность увеита у больных ББ и её динамику на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета, индекс активности увеита, эффективность иммуносупрессивной терапии  
**Для цитирования:** Лисицына ТА, Давыдова ГА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Катаргина ЛА, Насонов ЕЛ. Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):173–183.

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF VARIOUS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY REGIMENS FOR UVEITIS IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Galina A. Davydova<sup>2</sup>, Zemfira S. Alekberova<sup>1</sup>, Regina G. Goloeva<sup>1</sup>, Lyudmila A. Katargina<sup>2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,3</sup>

**The aim** — to evaluate the effectiveness of various immunosuppressive therapy schemes for current uveitis used in real clinical practice in patients with Behçet's disease (BD).

**Material and methods.** The study included 531 patients with a reliable (ICBD criteria 2014) diagnosis of BD, observed in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2006 to 2020. The majority were men (331 (62.3%)). The average age (M±SD) was 32.9±10.0 years, the median duration of BD (Me (25%; 75%)) — 96 (48; 174) months. 60.4% patients had uveitis, 70.7% — exacerbation of uveitis (EU). Uveitis activity was assessed by the BOS24 index (Behçet's disease Ocular attack Score 24) in 202 patients with EU. The total activity of BD was evaluated according to BDCAF index (Behçet's Disease Current Activity Form). Glucocorticoids (GC) was systematically received by 68.7% patients with EU, including 51.5% in the form of pulse therapy. 88.9% patients with EU received cytotoxics: 33.5% — cyclosporine (CS), 20.7% — azathioprine (AZA), 11.4% — AZA+COL, 8.8% — AZA+CS, 7.5% — colchicine (COL), 3.9% — cyclophosphamide (CPh). 11.9% patients with EU were prescribe Biologics, mainly i-TNF-α (11.4%: 8.8% — adalimumab, 2.2% — infliximab, 0.4% — golimumab) and rituximab (0.4%). The effectiveness of therapy was evaluated on average after 18.0 (8.0; 36.0) months.

**Results.** According to the dynamics of BDCAF, by the end of follow-up, BD activity significantly decreased in all groups, with the exception of patients who received COL. A more significant decrease in BDCAF was observed in the combination therapy groups: AZA+CS ( $\Delta\text{BDCAF} = -4.08 \pm 3.60$ ), AZA+COL ( $\Delta\text{BDCAF} = -3.57 \pm 2.50$ ), as well as in the CS group ( $\Delta\text{BDCAF} = -3.57 \pm 3.39$ ), but no statistically significant differences in  $\Delta\text{BDCAF}$  between the groups were obtained, which does not allow us to speak about a significant advantage of a particular drug. There were no significant differences in  $\Delta\text{BDCAF}$  between patients who received ( $\Delta\text{BDCAF} = -3.41 \pm 3.89$ ) and those who did not receive ( $\Delta\text{BDCAF} = -3.59 \pm 3.23$ ) Biologics. According to the dynamics of BOS24, the most effective for relieving symptoms of intraocular inflammation were CS ( $\Delta\text{BOS24} = -7.0 (-12.0; -3.0)$ ), AZA ( $\Delta\text{BOS24} = -7.0 (-15.0; -2.0)$ ), a combination of CS+AZA ( $\Delta\text{BOS24} = -5.0 (-8.0; -2.0)$ ) and CPh ( $\Delta\text{BOS24} = -4.0 (-14.0; -2.0)$ ). The differences between BOS24 before and after treatment in these groups were statistically significant. When assigning AZA+COL ( $\Delta\text{BOS24} = -1.0 (-4.0; 0)$ ) or COL ( $\Delta\text{BOS24} = -0.5 (-2.0; 0)$ ) uveitis activity decreased during therapy, but not significantly. According to  $\Delta\text{BOS24}$ , uveitis therapy by CS was statistically significantly more effective compared to AZA+COL and COL; and AZA treatment, compared to COL. Biologics, mainly adalimumab, significantly and rapidly reduce the severity of intraocular inflammation ( $\Delta\text{BOS24} = -7.0 (-18.0; 0)$ ) compared with GC and cytotoxics ( $\Delta\text{BOS24} = -4.0 (-9.0; -1.0)$ ), however statistically significant differences between the groups were not obtained due to the small number of Biologics groups.

**Conclusion.** CS, AZA and their combination, as well as i-TNF- $\alpha$  (mainly adalimumab) are more effective for relieving uveitis symptoms in patients with BD. BOS24 is a reliable tool for quantifying the activity of uveitis in BD patients and its dynamics against the background of anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

**Key words:** Behçet's disease, uveitis activity index, effectiveness of immuno-suppressive therapy

**For citation:** Lisitsyna TA, Davydova GA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Katargina LA, Nasonov EL. Comparative effectiveness of various immuno-suppressive therapy regimens for uveitis in patients with Behçet's disease. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):173–183 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-173-183

Болезнь/синдром Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы и других органов [1]. Глаза вовлекаются в патологический процесс у 50–70% больных ББ, чаще у мужчин. Обычно поражение глаз развивается через 2–3 года после появления афтозного стоматита и/или язв гениталий, и только у 10–20% пациентов возможен дебют ББ с поражения глаз. Для ББ характерен рецидивирующий двусторонний негранулематозный увеит, чаще задний или генерализованный; изолированный передний увеит выявляется только у 10% пациентов. К другим, более редким, глазным проявлениям ББ относят эписклерит, склерит, язвы конъюнктивы, кератит, воспаление орбиты, изолированный оптический неврит и парез глазодвигательных мышц. Наиболее частыми осложнениями увеита у пациентов с ББ считаются отек и дегенерация макулы, атрофия сетчатки или зрительного нерва, неоваскуляризация и отслойка сетчатки, катаракта, задние синехии, вторичная глаукома, паралич экстраокулярных мышц [1–6].

Оценка степени активности и эффективности терапии увеита при ББ традиционно основывается на подсчете частоты обострений увеита (ОУ), оценке динамики остроты зрения, локализации воспалительного процесса (задний и генерализованный увеит более серьезны, чем передний), наличия или отсутствия тяжелых воспалительных проявлений (гипопион, вовлечение сетчатки, желтого пятна (макулы) или диска зрительного нерва) и мнения врача о тяжести каждого обострения (легкое, умеренное, тяжелое). Для оценки общей активности ББ используется индекс BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form) [7], который учитывает все новые клинические симптомы, в том числе офтальмологические, появившиеся у пациента за 4 недели, предшествующие врачебному осмотру. Определение активности увеита с помощью индекса BDCAF возможно, но зависит от ответа пациента на вопросы, касающиеся симптомов увеита (покраснение глаз, нечеткость зрения, боль в глазах), и поэтому эта оценка достаточно субъективна. С 2014 г. по предложению Японской исследовательской группы по изучению офтальмологических

проявлений ББ (The Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan) для количественной оценки активности текущего увеита используется индекс BOS24 (Behçet's disease Ocular attack Score 24). Он характеризует выраженность каждого ОУ на момент обращения к офтальмологу. Если ОУ отмечается в обоих глазах, то индекс BOS24 подсчитывается для каждого глаза в отдельности. При подсчете индекса учитываются только объективные данные, подтверждающие текущее воспаление, и не принимается во внимание острота зрения, которая часто не коррелирует с выраженностью ОУ. Не учитываются также признаки хронического воспаления, такие как «старые» клетки в передней камере глаза, деструкция стекловидного тела и макулярный отек. BOS24 может быть полезен в качестве дополнения к BDCAF при оценке состояния глаз. BOS24 уникально специализирован для характеристики глазных проявлений ББ и оптимален для оценки активности внутриглазного воспаления [8].

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. К настоящему времени известно более 80 исследований, но лишь менее 10 из них являются рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), в которых проводился сравнительный анализ эффективности синтетических иммуносупрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в отношении офтальмологических проявлений ББ. Результаты этих исследований легли в основу последних рекомендаций EULAR 2018 г. по лечению, согласно которым любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать азатиоприн (АЗА), циклоспорин (ЦС), интерферон- $\alpha$  (ИНФ- $\alpha$ ) или моноклональные антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Глюкокортикоиды (ГК) системно должны назначаться только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом. Пациенты с первичным или повторным эпизодом острого увеита, угрожающего потерей зрения, должны получать высокие дозы ГК, инфликсимаб или ИНФ- $\alpha$  [9, 10, 11].

**Целью** настоящей работы стала оценка эффективности различных схем иммуносупрессивной терапии текущего увеита, применяемых в реальной клинической практике, с использованием индекса обострения увеита BOS24 и индекса активности ББ BDCAF у пациентов с ББ.

### Материал и методы исследования

В исследование включен 531 пациент, соответствующий международным критериям ББ (ICBD, International Criteria for Behçet's Disease) 2014 г. [12]. Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2006 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем пациентам проведены комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследования в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России при включении их в исследование и после проведения назначенной терапии, медиана длительности которой составила 18,0 [8,0; 36,0] мес.

Среди пациентов преобладали мужчины (331 (62,3%) человек). Средний возраст по группе составил  $32,9 \pm 10,0$  года, медиана длительности ББ — 96 [48; 174] мес. (около 8 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 348 (65,5%) из них были уроженцами Северного Кавказа и Закавказья, большей частью этническими дагестанцами (126 (23,7%) человек), армянами (55 (10,6%) человек), азербайджанцами (49 (9,23%) человек), чеченцами (45 (8,5%) человек); представителей русской национальности было 117 (22,0%) человек, народов Средней Азии — 47 (8,85%) человек. Среди 363 пациентов, обследованных на носительство антигена HLA-B5 (51), ассоциирующегося с ББ, 219 (60,3%) имели положительный результат. У 10 (2,7%) пациентов выявлен антиген HLA-A10 (26), также ассоциирующийся с ББ в некоторых этнических группах. В большинстве случаев диагноз ББ устанавливался поздно — на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью трансформированного по шкале интервалов индекса BDCAF (максимальный счет по шкале — 20 баллов) [6, 7], степень тяжести ББ — согласно классификации Ch. Zouboulis [13]. На момент включения в исследование большинство пациентов (330 (62,1%) человек) имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания (среднее значение индекса BDCAF —  $7,15 \pm 2,21$  балла). Адекватная терапия ББ до обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, медиана длительности постоянной терапии ББ составила 0 [0; 3,0] лет.

У 321 из 531 (60,4%) пациента выявлено поражение глаз. У 186 (58,0%) диагностирован генерализованный увеит (панувеит), у 98 (30,5%) — задний, у 37 (11,5%) — передний. У 279 (86,9%) больных поражение глаз было двусторонним, у 261 (81,3%) — преимущественно рецидивирующим. Медиана длительности поражения глаз составила 2,0 [1,0; 6,0] года. Пониженное зрение выявлялось у 99 (30,8%) пациентов с поражением глаз, слабовидящими были 58 (18,1%), слепыми — 23 (7,2%). У 227 (70,7%) больных с поражением глаз было диагностировано ОУ. Обострением увеита считали острое развитие признаков внутриглазного воспаления с клиническими проявлениями увеита (перикорнеальная инъекция, плавающие помутнения перед глазами, снижение остроты зрения и т. п.) и характерными

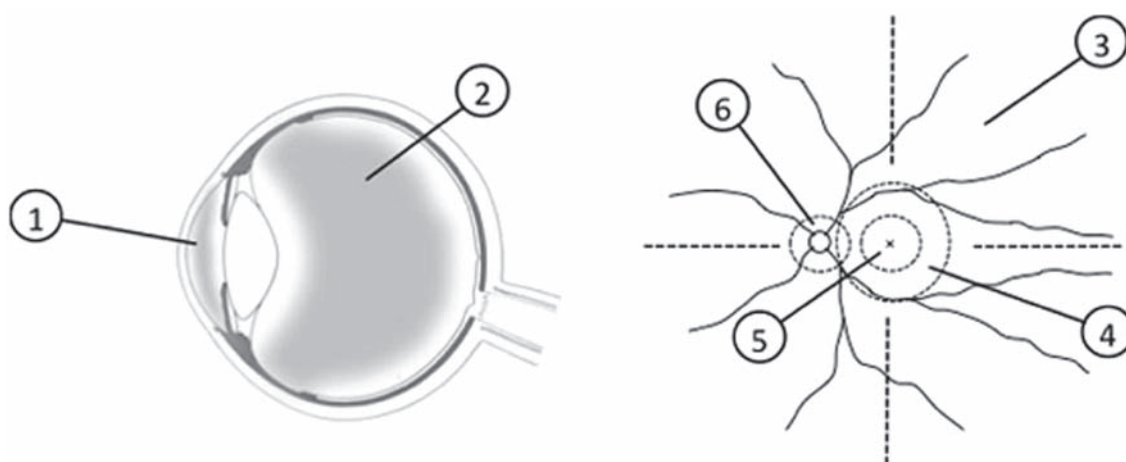
признаками, выявляемыми при биомикроскопии (исследовании с помощью щелевой лампы) и офтальмоскопии (исследовании глазного дна) (табл. 1).

Активность увеита оценивали с помощью индекса BOS24 у 202 пациентов с ОУ (357 глаз) [8]. Максимальный счет по этому индексу может составить 24 балла. Высокий счет BOS24 характерен для воспалительного поражения сетчатки, особенно её заднего полюса и фовеальной зоны. При подсчете индекса учитывается выраженность воспалительных изменений в 6 различных участках глаза — «свежие» клетки в передней камере (максимально 4 балла), прозрачность стекловидного тела (максимально 4 балла), периферические повреждения на глазном дне (максимально 8 баллов), повреждения заднего полюса (максимально 4 балла), фовеальные повреждения (максимально 2 балла) и повреждения диска зрительного нерва (максимально 2 балла) (рис. 1, табл. 2). Выраженность воспаления в передней камере глаза определяется в индексе по количеству клеток в соответствии с несколько модифицированными рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group) [14]. При этом число клеток в передней камере оценивается с помощью полуколичественного метода, предполагающего 6 степеней активности: 0 — нет клеток; 0,5+ — 1–5 клеток; 1+ — 6–15 клеток; 2+ — 16–25 клеток; 3+ — 26–50 клеток; 4+ — 51 и более клеток в поле зрения при исследовании с помощью щелевой лампы. Для удобства клетки в передней камере, чья активность по классификации рабочей группы SUN соответствует 0,5+ или 1+, в индексе BOS24 считаются как 1+. Прозрачность стекловидного тела (максимальное повреждение — 4 балла) оценивается по шкале, предложенной R. V. Nussenblatt и соавт. [15], с небольшой модификацией, а именно используется полуколичественная оценка по шести степеням активности, учитывающим четкость

**Таблица 1.** Частота и характер поражения глаз у пациентов с ББ (n=531)

Показатели	Число больных, n (%)
Всего пациентов с увеитом	321 (60,4%)
<i>Локализация воспаления:</i>	
Передний увеит	37 (11,5%)
Задний увеит	98 (30,5%)
Генерализованный увеит	186 (58,0%)
Активный увеит	227 (70,7%)
<i>Характер течения увеита:</i>	
Острый	35 (11,0%)
Рецидивирующий	261 (81,3%)
Хронический	25 (7,7%)
Односторонний/двусторонний увеит	42/279 (13,1%/86,9%)
<i>Острота зрения пациентов с увеитом:</i>	
Нет нарушения	141 (43,9%)
Пониженное зрение (>0,2)	99 (30,8%)
Слабовидящие (0,2–0,06)	58 (18,1%)
Слепые (<0,05)	23 (7,2%)
<i>Осложнения увеита:</i>	
Катаракта	296 (92,2%)
151 (47,0%)	
Частичная атрофия зрительного нерва	71 (22,1%)
Синехии	32 (9,96%)
Гипопион	21 (6,5%)
Вторичная глаукома	11 (3,4%)
Отслойка нейрорепителлия	5 (1,6%)
Тромбоз центральной вены сетчатки	3 (0,9%)
Неоваскуляризация	2 (0,6%)





**Рис. 1.** Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [8]: 1 – клетки в передней камере (0, 1, 2, 3, 4 балла); 2 – помутнение стекловидного тела (0, 1, 2, 3, 4 балла); 3 – повреждения периферической сетчатки (0, 2, 4, 6, 8 баллов); 4 – повреждения заднего полюса (0, 2, 3, 4 балла); 5 – повреждения в зоне фовеа – 0, 2 балла; 6 – повреждение диска зрительного нерва (0, 2 балла); максимально – 24 балла

**Таблица 2.** Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [8]

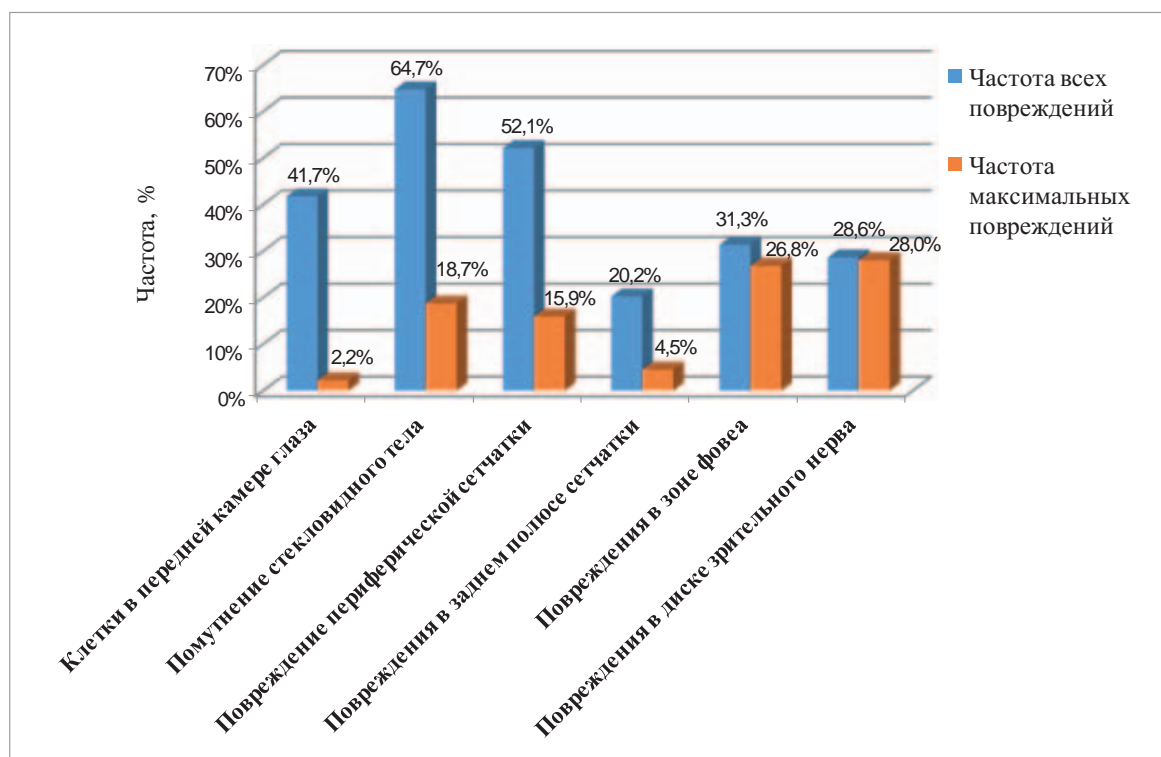
№ п/п	Показатель
1	Клетки в передней камере (максимально 4 балла; градация по SUN [14]) Активные клетки: 0–0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла; 3+ – 3 балла; 4+ или гипопион – 4 балла
2	Помутнение в стекловидном теле (максимально 4 балла; градация SUN и R. B. Nassenblatt [14, 15]) Помутнение: 0–0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла; 3+ – 3 балла; 4+ – 4 балла
3	Новые воспалительные изменения в периферической сетчатке (максимально 8 баллов): добавьте 2 балла для каждого квадранта периферической сетчатки, если в них отмечены новые воспалительные изменения (экссудат, геморрагии, васкулит) Новые воспалительные изменения в заднем полюсе сетчатки (максимально 4 балла)
4	Процент области, подверженной новым воспалительным изменениям в заднем полюсе сетчатки: 0% – 0 баллов; >0%, но <10% – 2 балла; ≥10%, но <25% – 3 балла; ≥25% – 4 балла
5	Новые воспалительные изменения в фовеальной зоне (максимально 2 балла): добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений (экссудат, геморрагии, васкулит) в фовеальной зоне.
6	Новые воспалительные изменения в диске зрительного нерва (максимально 2 балла): добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений в диске зрительного нерва (гиперемия, отек, иногда сопровождающиеся геморрагиями, экссудатом и отеком окружающей диск зрительного нерва сетчатки)

визуализации диска зрительного нерва, сосудов сетчатки, слоя нервных волокон при офтальмоскопии: 4+ – нечеткая визуализация диска зрительного нерва; 3+ – диск зрительного нерва виден, но границы его выглядят нечеткими; 2+ – более четкая визуализация сосудов сетчатки; 1+ – более четкая визуализация диска зрительного нерва и сосудов сетчатки; следы – незначительная размытость контуров диска зрительного нерва, но слои нервных волокон не видны; 0 – нет помутнения. Для удобства помутнение стекловидного тела, расцененное как «следы» и 1+ в классификации R. B. Nussenblatt, в индексе BOS24 подсчитывается как 1+.

Для оценки воспалительных изменений сетчатки ее условно делят на задний полюс (зону между височных сосудистых аркад) и периферическую сетчатку (зону снаружи от височных сосудистых аркад), причем последняя делится на 4 зоны для каждого квадранта – верхне-височную, нижне-височную, верхне-назальную, нижне-назальную. При оценке периферической сетчатки 2 балла добавляется для каждого квадранта с новыми воспалительными изменениями, а именно экссудатом или геморрагиями (максимально – 8 баллов). Отек сетчатки часто бывает проявлением хронического воспаления, в связи с чем он не учитывается при подсчете в случае отсутствия других признаков воспаления. Когда оценивается задний полюс

сетчатки, определяется процент области новых воспалительных изменений (кровоизлияния, экссудат) без включения зон отека сетчатки. Фовеа (центральная часть макулы) считается прогностически наиболее важной зоной для пациентов с ББ, поэтому любые новые кровоизлияния или экссудат в этой области добавляют 2 балла к общему счету. Новые воспалительные изменения в области диска зрительного нерва (отек диска зрительного нерва, сопровождающийся кровоизлияниями, экссудацией, отеком перипапиллярной сетчатки) расцениваются как дополнительные 2 балла при оценке повреждений диска зрительного нерва.

Медиана общего счета по индексу BOS24 для 357 глаз с ОУ на момент включения пациентов в исследование составила 5,0 [2,0; 11,0] баллов. Медиана счета для каждого из шести параметров индекса BOS24 была следующей: 1) клетки в передней камере – 0 [0; 1,0] баллов; 2) помутнение стекловидного тела – 1,0 [0; 2,0] балл; 3) повреждение периферической сетчатки – 2 [0; 4,0] балла; 4) повреждения заднего полюса – 0 [0; 1] баллов; 5) повреждения в зоне фовеа – 0 [0; 2,0] баллов; 6) повреждения диска зрительного нерва – 0 [0; 2,0] баллов. Интересно, что наиболее часто, согласно BOS24, активный воспалительный процесс отмечался в стекловидном теле (231 глаз – 64,7%), в зоне периферической сетчатки (186 глаз – 52,1%) и передней



**Рис. 2.** Частота воспалительных изменений, согласно индексу BOS24, в различных отделах глаза у больных ББ с обострением увеита при включении в исследование

камере глаза (149 глаз — 41,7%). Повреждения зоны фовеа встречались в 112 (31,3%) глазах, области диска зрительного нерва — в 102 (28,6%), заднего полюса — в 72 (20,2%). Максимальная выраженность воспалительных изменений по BOS24 была выявлена преимущественно в зонах, хроническое повреждение которых наиболее значимо для стойкого снижения остроты зрения — в диске зрительного нерва (по 2 балла в 100 глазах — 28,0%) и в зоне фовеа (по 2–4 балла в 96 глазах — 26,8%), а также в стекловидном теле (по 3–4 балла в 67 глазах — 18,7%). Максимальный счет воспалительных повреждений в зоне периферической сетчатки (8 баллов) отмечался в 57 (15,9%) глазах, в заднем полюсе сетчатки (4 балла) — в 16 (4,5%), в передней камере глаза (4 балла) — в 8 (2,2%) (рис. 2). Воспалительная активность увеита по BOS24 положительно коррелировала с числом параболульбарных инъекций ГК за последний год ( $R=0,32$ ) и реактивацией хронической герпесвирусной инфекции ( $R=0,32$ ), отрицательно коррелировала с остротой зрения ( $R=-0,49$ ), возрастом поражения глаз ( $R=-0,41$ ), возрастом пациента ( $R=-0,23$ ), возрастом постановки диагноза ББ ( $R=-0,29$ ), возрастом начала ББ ( $R=-0,28$ ) и текущим поражением ЖКТ ( $R=-0,35$ ).

Всем пациентам при включении в исследование была назначена/скорректирована противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия. ГК и цитотоксики назначались в зависимости от преобладающего клинического симптома, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений ББ и проводимой ранее терапии, переносимости препаратов, а также доступности лекарств для конкретных пациентов. ГК системно получал 361 (67,9%) больной. Пульс-терапия метил-преднизолоном была проведена 200 (37,7%) пациентам. Всем пациентам с обострением увеита проводилась местная терапия ГК (бетаметазон 0,7–1 мл параболульбарно 1 раз в 7–10 дней № 3–5; дексаметазон 0,5–1 мл

субконъюнктивально ежедневно № 3–5). 484 (91,1%) пациента с ББ получали цитотоксики: 131 (24,7%) — КОЛ в дозе 1 мг/сут.; 107 (20,2%) — АЗА в дозе 2–2,5 мг/кг/сут.; 94 (17,7%) — комбинацию АЗА и КОЛ; 92 (17,3%) — ЦС в дозе 3–5 мг/кг/сут.; 29 (5,5%) — комбинацию АЗА и ЦС; 15 (2,8%) — циклофосфамид (ЦФ) в дозе 800–1000 мг/мес.; 6 (1,1%) — метотрексат (МТ) в дозе 10–15 мг/нед.; по 5 (0,9%) больных — сульфасалазин/месалазин в дозе 2 г/сут. и хлорамбуцил в дозе 4 мг/сут. 45 (8,5%) пациентам были назначены ГИБП в стандартных дозировках, преимущественно (41 (7,7%) пациент) и-ФНО- $\alpha$  (29 (5,5%) — адалимумаб; 11 (2,1%) — инфликсимаб; 1 (0,2%) — голимумаб) и 4 (0,75%) — ритуксимаб.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом ( $Me$  [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (для таблиц  $2 \times 2$  — в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Больные ББ с увеитом и без него не различались по возрасту, который в среднем составлял соответственно  $32,7 \pm 9,72$  и  $33,5 \pm 10,6$  года, возрасту дебюта ББ —  $22,3 \pm 9,73$  и  $22,0 \pm 10,8$  года, возрасту установления диагноза ББ —  $30,1 \pm 9,03$  и  $31,3 \pm 10,1$  года, длительности ББ — медиана  $94,0$  [48,0; 168,0] и  $96,0$  [48,0; 192,0] мес. соответственно. Длительность ББ у пациентов с активным увеитом была статистически значимо меньше, чем у больных без увеита (медиана —  $84,0$  [36,0; 156,0] и  $96,0$  [48,0; 192,0] мес. соответственно;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов с увеитом и ОУ было статистически значимо больше мужчин, чем среди больных без увеита (70% и 50,5%, 74,4% и 50,5% соответственно;  $p < 0,001$ ). Представители народов Северного Кавказа и Закавказья преобладали как среди пациентов с увеитом, так и без него; русских среди пациентов с увеитом и ОУ было значимо меньше (18% и 28,5%, 17% и 28,5% соответственно;  $p < 0,01$ ). Число ОУ за предшествовавший год в группе пациентов, имевших ОУ на момент осмотра, было статистически значимо больше, чем у больных без ОУ (медиана —  $2,0$  [1,0; 3,0] и  $0$  [0; 1,0] обострений соответственно;  $p < 0,001$ ). Общая активность ББ в группе больных с увеитом и ОУ была статистически значимо выше, чем при отсутствии поражения глаз (средние значения BDCAF —  $7,39 \pm 2,42$ ,  $7,78 \pm 2,07$  и  $6,77 \pm 1,78$  соответственно;  $p = 0,003$  и  $p < 0,001$  соответственно). Не отмечено ассоциации увеита с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови (табл. 3).

Длительность терапии ББ на момент включения в исследование, как правило, не превышала 3 лет и у большинства пациентов была существенно меньше, чем длительность ББ. Пациенты с увеитом получали более агрессивную противовоспалительную терапию. ГК внутрь при включении в исследование принимали 73,5% больных с увеитом и 59,5% без увеита ( $p < 0,001$ ). Пульс-терапия ГК проводилась 45,5% пациентов с увеитом и 25,8% — без увеита ( $p < 0,001$ ). При этом в группе пациентов с увеитом отмечалась статистически значимо большая, чем у больных без увеита, длительность непрерывной терапии ГК (медиана —  $1,5$  [0; 18,0] и  $0$  [0; 11,0] мес.;  $p = 0,005$ ), суточная ( $8,0$  [5,0; 15,0] и  $6,75$  [0; 10,0] мг/сут. соответственно;  $p = 0,022$ ) и кумулятивная ( $2,88$  [0; 9,6] и  $0$  [0; 5,4] г соответственно;  $p < 0,001$ ) дозы ГК; статистически значимо чаще использовались ЦС (в 26,4% и 3,33% случаев соответственно;  $p < 0,001$ ) и комбинация АЗА+ЦС (в 8,1% и 1,42% случаев соответственно;  $p < 0,001$ ), но реже применялись комбинация АЗА+КОЛ (в 23,3% и 14,0% случаев соответственно;  $p = 0,004$ ) и монотерапия КОЛ (в 41,9% и 13,4% случаев соответственно;  $p < 0,001$ ). АЗА пациенты с увеитом также получали несколько чаще (в 22,4% и 16,7% случаев соответственно;  $p = 0,064$ ), но эти различия между группами не достигали статистической значимости. ЦФ получали 9 (2,8%) пациентов с увеитом и 6 (2,8%) — без него. Больным ББ с увеитом ГИБП назначались несколько чаще, а пациентам с активным увеитом — статистически значимо чаще (11,9% и 6,2% пациентов соответственно;  $p = 0,038$ ), чем при отсутствии увеита, преимущественно за счет более частого использования адалимумаба (8,8% и 4,3% пациентов соответственно;  $p = 0,043$ ) (табл. 4).

Эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии оценивали по динамике индекса активности ББ BDCAF у всех пациентов и дополнительно у пациентов с ОУ при включении в исследование — по динамике индекса активности увеита BOS24. Медиана промежутка

от начала терапии до оценки эффективности составляла  $18,0$  [8,0; 36,0] мес. Необходимо отметить, что изначально наиболее высокая активность ББ отмечалась в группах пациентов, получавших ЦФ (среднее значение BDCAF —  $9,2 \pm 1,92$ ), комбинированную терапию: АЗА+ЦС (среднее значение BDCAF —  $8,53 \pm 3,35$ ) или АЗА+КОЛ (среднее значение BDCAF —  $7,76 \pm 2,07$ ), а также в группе ЦС (среднее значение BDCAF —  $7,27 \pm 1,96$ ). У больных, которые в последующем получали КОЛ, активность также была достаточно высока (среднее значение BDCAF —  $7,0 \pm 2,64$ ). Общая активность ББ у пациентов, которым были назначены ГИБП, и у тех, кто продолжал лечение только ГК и цитотоксиками, существенно не различалась (среднее значение BDCAF —  $7,55 \pm 2,25$  и  $7,46 \pm 2,23$  соответственно).

Индекс BDCAF характеризующий общую активность ББ, в процессе наблюдения статистически значимо снизился во всех группах за исключением пациентов, получавших КОЛ (в сочетании с ГК или в виде монотерапии). Наибольшее снижение BDCAF отмечено на фоне комбинированной терапии АЗА+ЦС ( $\Delta$ BDCAF =  $-4,08 \pm 3,60$ ), АЗА+КОЛ ( $\Delta$ BDCAF =  $-3,57 \pm 2,50$ ), а также при лечении ЦС ( $\Delta$ BDCAF =  $-3,57 \pm 3,39$ ), однако различия между группами не достигали статистической значимости, что не позволяет говорить о статистически значимом преимуществе того или иного препарата. Интересно, что среди пациентов, получавших ЦФ, положительная динамика индекса активности ББ была наименьшей ( $\Delta$ BDCAF =  $-2,50 \pm 2,12$ ). Не отмечено существенных различий динамики BDCAF у пациентов, получавших ( $\Delta$ BDCAF =  $-3,41 \pm 3,89$ ) и не получавших ( $\Delta$ BDCAF =  $-3,59 \pm 3,23$ ) ГИБП. Необходимо, однако, отметить, что группа пациентов, получавших ГИБП, была существенно меньше (рис. 3).

Судя по индексу BOS24, наиболее выраженное внутриглазное воспаление при включении в исследование отмечалось у пациентов, которым назначались ЦС и комбинация ЦС+АЗА, применявшаяся в случае недостаточной эффективности ЦС (медиана BOS24 —  $8,0$  [3,0; 14,5] и  $5,0$  [4,5; 11,0] соответственно). Пациентам с активным увеитом и плохой переносимостью ЦС, а также в случае поражения центральной нервной системы (ЦНС) или крупных сосудов назначался ЦФ (медиана BOS24 —  $11,0$  [4,0; 14,0]) или АЗА (медиана BOS24 —  $7,0$  [4,0; 10,0]), а больным с умеренной активностью увеита в случае преобладающих кожно-слизистого, суставного синдромов, при нетяжелом поражении сосудов — комбинация АЗА+КОЛ (медиана BOS24 —  $4,0$  [2,0; 5,0]) или КОЛ (медиана BOS24 —  $3,0$  [2,0; 9,0]). Судя по динамике индекса активности увеита ( $\Delta$ BOS24), наиболее эффективными для купирования симптомов внутриглазного воспаления были ЦС (медиана  $\Delta$ BOS24 —  $-7,0$  [−12,0; −3,0]), АЗА (медиана  $\Delta$ BOS24 —  $-7,0$  [−15,0; −2,0]), комбинация ЦС+АЗА (медиана  $\Delta$ BOS24 —  $-5,0$  [−8,0; −2,0]) и ЦФ (медиана  $\Delta$ BOS24 —  $-4,0$  [−14,0; −2,0]). Динамика BOS24 на фоне лечения в этих группах была статистически значимой. При назначении АЗА+КОЛ (медиана  $\Delta$ BOS24 —  $-1,0$  [−4,0; 0]) или КОЛ (медиана  $\Delta$ BOS24 —  $-0,5$  [−2,0; 0]) в сочетании с ГК активность увеита снижалась, но статистически не значимо. Различия эффективности терапии увеита по  $\Delta$ BOS24 были статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами ЦС и АЗА+КОЛ; ЦС и КОЛ; АЗА и КОЛ. ГИБП, преимущественно адалимумаб, также назначались пациентам с более активным увеитом (в группе ГИБП медиана BOS24 —  $7,0$  [2,0; 14,0], в группе стандартной терапии —  $4,0$  [2,0; 11,0]) при недостаточной эффективности ГК и цитотоксиков. Назначение

Таблица 3. Общая характеристика больных ББ с увеитом и без него при включении в исследование (n=531)

Показатели	Всего (n=531)	Увеит есть (n=321)	Активный увеит (n=227)	Увеита нет (n=210)	p
	1	2	3	4	
Возраст, M±SD (годы)	32,9±10,0	32,7±9,72	32,0±9,20	33,5±10,6	n/з
Возраст дебюта ББ, M±SD (годы)	22,2±10,2	22,3±9,73	22,6±9,38	22,0±10,8	n/з
Возраст постановки диагноза ББ, M±SD (годы)	30,6±9,48	30,1±9,03	30,2±8,66	31,3±10,1	n/з
Пол мужчины/женщины, n (%)	331/200 (62,3/37,7)	225/96 (70,0/30,0)	169/58 (74,4/25,6)	106/104 (50,5/49,5)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Представители Северного Кавказа, Закавказья/русские, n (%)	348/117 (65,5/22,0)	216/58 (67,3/18,0)	152/39 (66,9/17,1)	129/60 (61,5/28,5)	$p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}=0,003$
Длительность ББ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мес.)	96 [48; 174]	94 [48; 168]	84 [36; 156]	96 [48; 192]	$p_{3-4}<0,001$
BDCAF, M±SD	7,15±2,21	7,39±2,42	7,78±2,07	6,77±1,78	$p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}<0,001$
СРБ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/л)	3,5 [1,3; 14,3]	2,95 [1,3; 10,3]	3,3 [1,4; 11,6]	5,6 [0,8; 18,6]	n/з
СРБ>10 мг/л, n (%)	156 (29,3)	80 (25,0)	62 (27,3)	82 (39,0)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,006$

Примечание: н/з – различия статистически не значимы

Таблица 4. Терапия больных ББ с увеитом и без него при включении в исследование (n=531)

Показатели	Всего (n=531)	Увеит есть (n=321)	Активный увеит (n=227)	Увеита нет (n=210)	p
	1	2	3	4	
Длительность лечения ББ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (годы)	0 [0;3,0]	0,5 [0;3,0]	0 [0; 2,0]	0 [0;1,0]	n/з
Принимают ГК, n (%)	361 (67,9)	236 (73,5)	156 (68,7)	125 (59,5)	$p_{2-4}<0,001$
Средняя суточная доза ГК, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/сут.)	8,0 [0; 12]	8,0 [5,0; 15,0]	10,0 [0; 15,0]	6,75 [0; 10]	$p_{2-4}=0,022$ $p_{3-4}<0,001$
Кумулятивная доза ГК, Ме [25-й; 75-й процентиля] (г)	0 [0; 5,76]	2,88 [0; 9,6]	1,8 [0; 7,2]	0 [0; 5,4]	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Длительность приема ГК, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мес)	0 [0; 12,0]	1,5 [0; 18,0]	0 [0; 7,0]	0 [0; 11,0]	$p_{2-4}=0,005$
ГК внутривенно, n (%)	200 (37,7)	146 (45,5)	117 (51,5)	54 (25,8)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
БПВП, n (%)	484 (91,1)	290 (90,3)	202 (88,9)	194 (92,4)	n/з
– циклоспорин	92 (17,3)	85 (26,4)	76 (33,5)	7 (3,33%)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,047$
– азатиоприн	107 (20,2)	72 (22,4)	47 (20,7)	35 (16,7)	n/з
– азатиоприн + циклоспорин	29 (5,5)	26 (8,1)	20 (8,8)	3 (1,42)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
– колхицин	131 (24,7)	43 (13,4)	17 (7,5)	88 (41,9)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,019$
– азатиоприн + колхицин	94 (17,7)	45 (14,0)	26 (11,4)	49 (23,3)	$p_{2-4}=0,004$ $p_{3-4}<0,001$
– циклофосфан	15 (2,8)	9 (2,8)	9 (3,9)	6 (2,8)	n/з
– метотрексат	6 (1,1)	4 (1,2)	3 (1,3)	2 (0,9)	n/з
– хлорамбуцил	5 (0,9)	3 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	n/з
– сульфасалазин/месалазин	5 (0,9)	3 (0,8)	2 (0,9)	2 (0,9)	n/з
ГИБП, n (%)	45 (8,5)	32 (9,9)	27 (11,9)	13 (6,2)	$p_{3-4}=0,038$
– адалимумаб	29 (5,5)	20 (6,2)	20 (8,8)	9 (4,3)	$p_{3-4}=0,043$
– инфликсимаб	11 (2,1)	9 (2,8)	5 (2,2)	2 (0,9)	n/з
– ритуксимаб	4 (0,75)	2 (0,6)	1 (0,4)	2 (0,9)	n/з
– голимумаб	1 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,4)	0	n/з

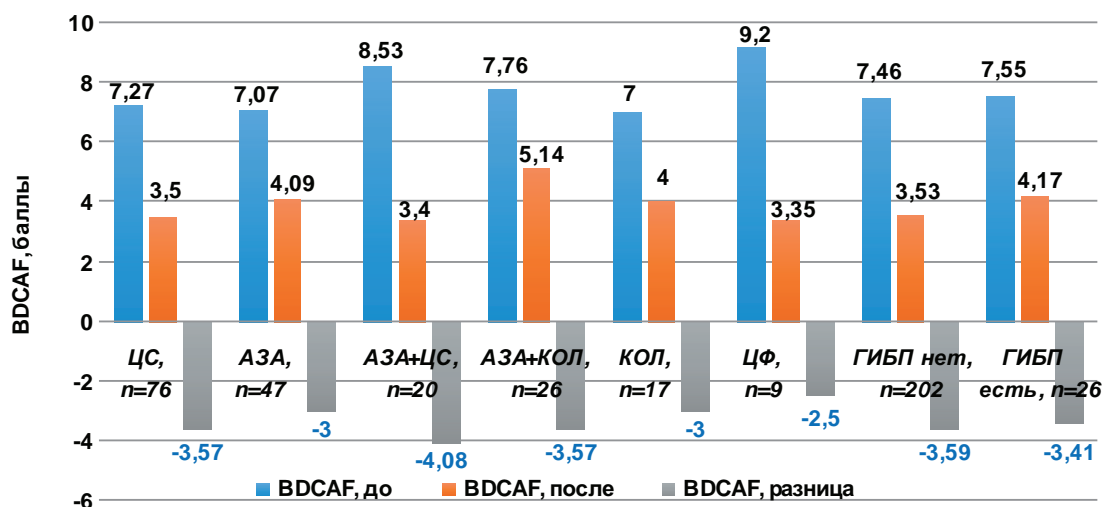
Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; н/з – различия статистически не значимы

ГИБП приводило к более существенному и быстрому снижению выраженности внутриглазного воспаления (медиана ΔBOS24 – –7,0 [–18,0; 0]) по сравнению с традиционной терапией увеита (медиана ΔBOS24 – –4,0 [–9,0; –1,0]), однако статистически значимых различий между группами не выявлено, что может быть связано с малой численностью группы ГИБП (рис. 4).

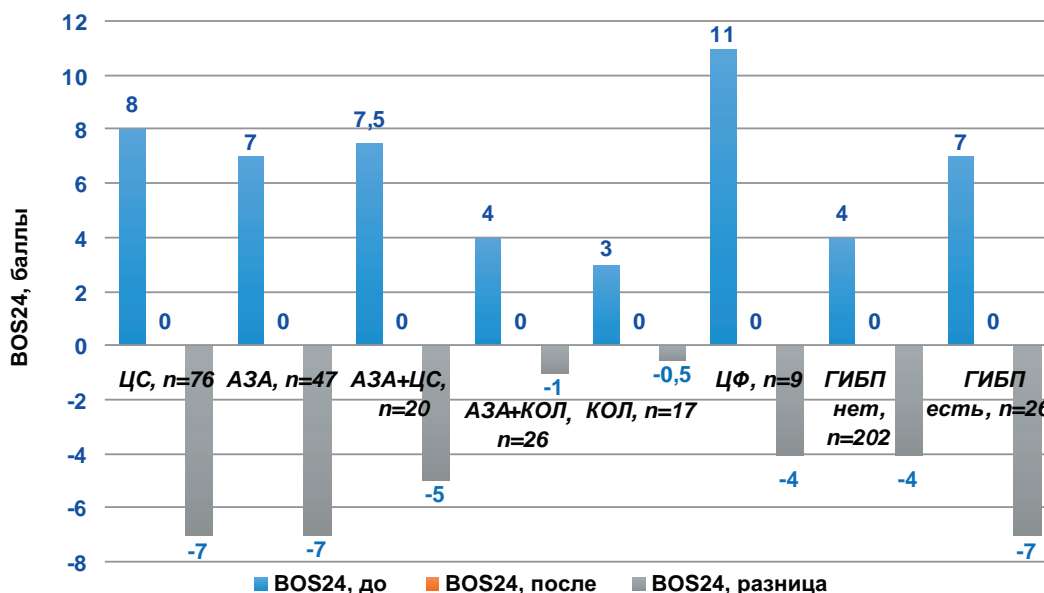
## Обсуждение

Увеит при ББ является одним из основных проявлений заболевания, характеризуется прогрессирующим течением и при отсутствии своевременной иммуносупрессивной терапии в течение нескольких лет может привести к значительному необратимому снижению остроты зрения или слепоте [1–6]. Традиционно оценка активности увеита





**Рис. 3.** Динамика индекса BDCAF ( $M \pm SD$ ) у пациентов с ОУ на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии: различия по BDCAF до и после терапии статистически значимы ( $p < 0,05$ ) во всех группах, кроме пациентов, получавших колхицин; различия по  $\Delta BDCAF$  между группами статистически не значимы



**Рис. 4.** Динамика индекса активности увеита BOS24, Ме [25-й; 75-й процентиля] у больных ББ на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии: различия по BOS24 до и после терапии статистически значимы ( $p < 0,05$ ) во всех группах, кроме пациентов, получавших КОЛ и АЗА+КОЛ; различия по  $\Delta BOS24$  статистически значимы ( $p < 0,05$ ) между группами ЦС и АЗА+КОЛ; ЦС и КОЛ; АЗА и КОЛ

у больных ББ основывается на определении частоты ОУ, локализации воспалительных изменений и остроты зрения, что всегда субъективно, так как зависит от мнения пациента и врача. Кроме того, снижение остроты зрения не всегда связано с текущим воспалением и может быть проявлением необратимых изменений, обусловленных осложнениями увеита. Учитывая преимущественное поражение заднего сегмента глаза, включая сетчатку, при ББ использование стандартных инструментов оценки активности увеита, предложенных SUN для передней камеры глаза [14] и R. V. Nussenblatt [15] для стекловидного тела, как правило, недостаточно для понимания выраженности имеющихся у пациента проявлений внутриглазного воспаления, особенно в случае частого у больных ББ ретиноvasкулита. Поэтому разработка и внедрение количественных

индексов оценки активности увеита при ББ, основанных на подсчете числа воспалительных проявлений в различных отделах глаза, предпринятые в Японии и Иране, являются перспективными направлениями и могут быть полезны для всех офтальмологов, использующих рутинные методы диагностики увеита (биомикроскопию и офтальмоскопию) у больных ББ [8, 16, 17].

Наиболее удобным в реальной клинической практике, на наш взгляд, является индекс BOS24, предложенный японскими авторами для количественной и качественной оценки активности увеита у больных ББ. Он представляет собой сумму баллов по 6 параметрам, характеризующим основные воспалительные изменения, встречающиеся при ОУ у больных ББ, и максимально может составить 24 балла. Так как этот индекс складывается только из объективных



данных и не учитывает субъективные, основанные на мнении пациента, он является предпочтительным при проведении научного анализа. Более того, BOS24 предлагается использовать как дополнение к BDCAF для оценки активности внутриглазного воспаления [8]. Т. Kaburaki и соавт. [8] доказали надежность и достоверность индекса BOS24 и впервые применили его для оценки эффективности терапии инфликсимабом в отношении активности увеита, отметив, что данный инструмент позволяет объективизировать положительный эффект терапии. Это особенно важно, так как большинство исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности разных препаратов при ББ-ассоциированном увеите, до настоящего времени основываются на достаточно субъективном анализе числа ОУ и динамики остроты зрения. В нашей работе мы также продемонстрировали возможность с помощью индекса BOS24 объективизировать выраженность внутриглазных воспалительных изменений у пациентов с ББ при ОУ, а также количественно оценить и сравнить эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии в отношении проявлений внутриглазного воспаления, что крайне важно для клинической работы.

Согласно литературным данным, нашедшим свое отражение в последних рекомендациях EULAR по терапии ББ, активный увеит является показанием к назначению высоких доз ГК в комбинации с цитотоксиками, наиболее эффективными из которых являются АЗА, ЦС и их комбинация, а также и-ФНО- $\alpha$  [9]. Однако, несмотря на это, сравнительных РКИ, доказывающих преимущество того или иного цитотоксика и ингибиторов ФНО- $\alpha$  в отношении контроля внутриглазного воспаления, крайне мало. Так, в работе Н. Yazıcı и соавт. [18] в двойном слепом двухлетнем РКИ показана эффективность АЗА, назначаемого в стандартной дозе (2,5 мг/кг/сут.), по сравнению с плацебо в отношении уменьшения частоты ОУ и предотвращения снижения остроты зрения. Кроме того, авторы отметили, что в группе пациентов без увеита, принимавших АЗА, частота развития увеита была статистически значимо меньше. D. Ben Ezra и соавт. [19] в трехлетнем РКИ продемонстрировали лучшую эффективность ЦС в сравнении с ГК и лейкокераном в отношении уменьшения симптомов увеита. В РКИ, проведенном У. Ozuazgan и соавт. [20], после 6 месяцев наблюдения отмечено преимущество ЦС в дозе 5 мг/кг/сут. по сравнению с ежемесячной пульс-терапией ЦФ в дозе 1000 мг в отношении улучшения остроты зрения. К. Masuda и соавт. [21] в РКИ также показали большую эффективность ЦС в дозе 10 мг/кг/сут. в сравнении с КОЛ в дозе 1 мг/сут. F. Davatchi и соавт. анализировали данные иранского регистра больных ББ с увеитом, наблюдающихся в течение 10–15 лет. Авторы продемонстрировали, что наиболее эффективными в отношении заднего увеита были ЦС в дозе 5 мг/кг/сут., МТ в дозе 7,5–15 мг/нед. и комбинация пульс-терапии ЦФ (1000 мг ежемесячно) с АЗА (в дозе 2–3 мг/кг/сут.), а в отношении ретиноваскулита, улучшения остроты зрения и иранского индекса активности увеита TADAI (Total Adjusted Disease Activity Index) – комбинация пульс-терапии ЦФ с АЗА [16, 17]. Необходимо отметить, что ни в одном из приведенных исследований, за исключением работ F. Davatchi и соавт. [16, 17], для оценки эффективности терапии увеита не использовались количественные индексы. F. Davatchi и соавт. [16, 17] для оценки активности увеита использовали разработанные ими количественные индексы – TIAI (Total Inflammatory Activity Index) и TADAI.

Несмотря на то, что в последние годы в терапии пациентов с рефрактерным к стандартной терапии ГК и цитотоксиками увеитом при ББ все чаще используются ГИБП, более половины пациентов по-прежнему успешно лечатся классическими иммуносупрессантами, что особенно актуально в связи с высокой стоимостью и зачастую недостаточной обеспеченностью ГИБП [22]. Наиболее эффективными в отношении купирования симптомов увеита при ББ ГИБП считаются ингибиторы ФНО- $\alpha$ , в первую очередь инфликсимаб и адалимумаб. В многоцентровом наблюдательном исследовании, проведенном в Испании, 103 из 177 пациентов с ББ и рефрактерным к стандартным иммуносупрессантам увеитом получали инфликсимаб в дозе 3–5 мг/кг внутривенно на неделях 0, 2 и 6 и затем каждые 4–8 недель, и 74 пациента получали адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели в течение года. 77% пациентов в группе инфликсимаба и 70% в группе адалимумаба продолжали прием цитотоксиков. Через 1 год у пациентов обеих групп отмечено значительное уменьшение воспаления в передней камере глаза и стекловидном теле, а также улучшение остроты зрения. Восстановление остроты зрения было более значимым в группе адалимумаба, но терапевтический эффект наступал быстрее в группе инфликсимаба, вероятно, в связи с более интенсивным режимом введения первых доз. Профиль безопасности в группах был сравнимым. Авторы сделали вывод, что, несмотря на неконтролируемый дизайн исследования, оба препарата эффективны при рефрактерном увеите у больных ББ в течение года, причем терапия адалимумабом ассоциировалась с лучшим восстановлением остроты зрения [23]. Итальянское многоцентровое исследование, проведенное С. Fabiani и соавт. [24], также было посвящено сравнительной оценке эффективности стандартных доз адалимумаба и инфликсимаба у 107 пациентов с неинфекционным увеитом, 74 из которых имели ББ. Оба препарата показали сравнимую эффективность в отношении контроля обострений увеита, однако в группе инфликсимаба ГК применялись статистически значимо реже, и число больных с макулярным отеком после 12 месяцев наблюдения было меньше, чем в группе адалимумаба. Таким образом, оба препарата эффективны у больных ББ с увеитом, и выбор для конкретного пациента зависит, как правило, от переносимости, предпочтений врача и лекарственного обеспечения. Необходимо отметить, что до настоящего времени практически все исследования эффективности ГИБП в отношении увеита при ББ не относятся к РКИ [25], и в них, за исключением отдельных работ японских [8, 26, 27] и иранских [28] авторов, не использовались количественные индексы оценки активности увеита.

Проведенное нами исследование не является РКИ и по дизайну больше напоминает иранские работы [16, 17], так как основано на анализе российской когорты больных ББ, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики. Так же, как и работы зарубежных авторов [22], наше исследование показало, что стандартные цитотоксики, используемые при ББ, в сочетании с ГК позволяют эффективно купировать все симптомы заболевания, в том числе увеит, но наиболее существенно уменьшают выраженность внутриглазного воспаления ЦС в дозе 3–5 мг/кг/сут., АЗА в дозе 2–2,5 мг/кг/сут. и их комбинация. Эффективность ЦФ в дозе 800–1000 мг/мес. в отношении купирования симптомов увеита была несколько меньше, но сравнима с вышеперечисленными препаратами. Необходимо отметить, что, учитывая его

большую токсичность, ЦФ назначался достаточно редко, наиболее тяжелым пациентам, имеющим, помимо увеита, поражение крупных сосудов и ЦНС. Назначение ГИБП, преимущественно адалимумаба, в рефрактерных случаях в нашем исследовании всегда приводило к более быстрому и существенно уменьшению симптомов увеита и позволяло быстрее снизить дозы ГК и цитотоксиков, избегая нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, на большой когорте российских больных ББ с увеитом показано статистически значимое преимущество назначения ЦС, АЗА или их комбинации для купирования симптомов увеита по сравнению с КОЛ, а для ЦС — по сравнению с АЗА+КОЛ и КОЛ. Назначение ГИБП, преимущественно адалимумаба, приводит к более существенному снижению выраженности внутриглазного воспаления по сравнению с традиционной терапией увеита, позволяет быстрее снизить дозы ГК и цитотоксиков и избежать связанных с их приемом нежелательных

явлений. Проведенное исследование позволяет рекомендовать использование индекса BOS24 для объективизации симптомов и оценки эффективности терапии увеита у больных ББ в реальной клинической практике и в научных исследованиях.

### 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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научной темы, регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Болезнь Бехчета (ББ): клинические рекомендации. 2018. [Behçet's disease (BD): Clinical guidelines. 2018 (In Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (Дата доступа: 2020).
2. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373–380. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022
3. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular involvement of Behçet's syndrome: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):298–306. doi: 10.1007/s12016-014-8425-z
4. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: A contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016;7(1):4. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1
5. Ksiaz I, Abroug N, Kechida M, Zinaa S, Jelliti B, Khohtali S, et al. Eye and Behçet's disease. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2019;42(4):e133–e146. doi: 10.1016/j.jfo.2019.02.002
6. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):553–563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behçet's disease: Clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):553–563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563
7. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: Evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:728–733. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
8. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, et al. Behçet's disease Ocular attack Score 24: Evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):120–130. doi: 10.1007/s10384-013-0294-0
9. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
10. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2200–2212. doi: 10.1093/rheumatology/key242
11. 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. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behçet'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
12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338–347. doi: 10.1111/jdv.12107
13. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Macromichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thousas B, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantides — Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheum*. 2003;21(Suppl 30):S19–S26.
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
15. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92(4):467–471. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0
16. Davatchi F, Shams H, Shahram F, Nadjai A, Chams-Davatchi C, Sadeghi Abdollahi B, et al. Methotrexate in ocular manifestations of Behçet's disease: A longitudinal study up to 15 years. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):568–577. doi: 10.1111/1756-185X.12139
17. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, Shahram F, Nadjai A, Chams-Davatchi C, et al. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behçet's disease: Longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):444–452. doi: 10.1111/1756-185X.12248
18. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281–285. doi: 10.1056/NEJM199002013220501
19. Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3) (Suppl 4):136–143.
20. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, İşçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):241–243. doi: 10.1136/bjo.76.4.241
21. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and

- long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989;1(8647):1093-1096. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92381-7
22. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2019: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 121):3-17.
  23. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative study of infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to Behçet's disease: National multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2081-2089. doi: 10.1002/art.41026
  24. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Bitossi A, Lopalco G, et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: A retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):407-415. doi: 10.1007/s10067-018-4228-6
  25. Uke P, Gorodkin R, Beare N. Biologic therapy for Behçet's uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1045-1051. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314154
  26. Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H. Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(3):390-397. doi: 10.1007/s10384-018-0589-2
  27. Katsuyama A, Kusuhara S, Nishisho R, Matsumiya W, Azumi A, Nakamura M. Long-term efficacy and safety of infliximab and cyclosporine combination therapy for refractory uveoretinitis in Behçet's disease. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:521-527. doi: 10.2147/OPTH.S198648
  28. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):246-252. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01546.x

**Лисицына Т.А.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

**Давыдова Г.А.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4215-7084>

**Алекберова З.С.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6619-718X>

**Голоева Р.Г.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

**Катаргина Л.А.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1598-8360>