

Обновленные рекомендации EULAR 2025 по ведению пациентов с синдромом/болезнью Бехчета

Т.А. Лисицына¹, Т.М. Решетняк¹, Г.А. Давыдова², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases 105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, talitsyna@rambler.ru
Contacts: Tatiana Lisitsyna, talitsyna@rambler.ru

Поступила 04.06.2026
Принята 30.06.2026

Статья посвящена обновленным рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2025 года по ведению пациентов с синдромом/болезнью Бехчета, которые включают 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций, касающихся лечения различных органных поражений, а также комментарии к ним. Рассмотрены методология создания рекомендаций, а также нерешенные вопросы ведения пациентов с синдромом/болезнью Бехчета, которые планируется исследовать в будущем.

Ключевые слова: синдром/болезнь Бехчета, рекомендации

Для цитирования: Лисицына ТА, Решетняк ТМ, Давыдова ГА, Насонов ЕЛ. Обновленные рекомендации EULAR 2025 по ведению пациентов с синдромом/болезнью Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(4):358–371.

UPDATED EULAR 2025 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BEHCET SYNDROME/DISEASE

Tatiana A. Lisitsyna¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Galina A. Davydova², Evgeny L. Nasonov¹

The article is devoted to the updated recommendations of the European Alliance of Rheumatology Associations (EULAR) in 2025 on the management of patients with Behcet's syndrome/disease, which include 5 fundamental principles and 12 recommendations related to the treatment of various organ lesions, as well as comments to them. The methodology of creating recommendations is considered, as well as unresolved issues of managing patients with Behcet syndrome/disease, which are planned to be investigated in the future.

Key words: Behcet's syndrome/disease, recommendations

For citation: Lisitsyna TA, Reshetnyak TM, Davydova GA, Nasonov EL. Updated EULAR 2025 guidelines for the management of patients with Behcet syndrome/disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(4):358–371 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-358-371

Введение

Синдром/болезнь Бехчета (ББ) представляет собой системный васкулит вариабельного типа, при котором поражаются сосуды различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему (ЦНС) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Неоднородность по типу и тяжести проявлений у каждого отдельного пациента требует применения индивидуальных стратегий лечения для сохранения функции органов и качества жизни [1–3].

За последние десятилетия ведение ББ существенно изменилось, хотя глюкокортикоиды (ГК) и традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), модифицирующие течение болезни, включая иммунодепрессанты, такие как азатиоприн (АЗА), циклоспорин-А (ЦсА), циклофосфамид (ЦФ) и метотрексат, по-прежнему остаются основой лечения поражений органов, рефрактерных поражений кожи, слизистых оболочек и суставов. Первым биологическим препаратом, модифицирующим заболевание, успешно примененным при ББ, был интерферон-альфа (ИФН-α), за которым последовали первые генно-инженерные биологические препа-

раты (ГИБП) — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α). Однако ИФН-α, который, в отличие от России, с успехом применялся в странах Европы, особенно у больных ББ с поражением глаз, слизистых оболочек и суставов, больше не доступен во многих частях мира. В то же время в последние годы с разной степенью доказательности при ББ начали применяться другие антицитокиновые препараты, в том числе ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-12/23, а также таргетные синтетические (тс) БПВП, в том числе апремиласт (АПР) и ингибиторы Янускиназ [4].

Первые рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по ведению ББ были опубликованы в 2008 г. [5] и обновлены в 2018 г. [6]. После этого обновления стали доступны новые данные, в том числе результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивали эффективность и безопасность сБПВП и ГИБП. Также появились данные прямых РКИ, где сопоставляли два разных ГИБП. Кроме того, проведены наблюдательные исследования,

в которых рассматриваются такие вопросы, как: польза одновременного применения СБПВП и иФНО-α у пациентов с обострением ББ; эффективность различных вариантов поддерживающей терапии для предупреждения обострений при длительном наблюдении; возможность отмены терапии у пациентов, достигших стойкой ремиссии. Эти новые данные послужили основной причиной для обновления рекомендаций EULAR по ведению пациентов с ББ.

Авторы обновленных рекомендаций стремились объединить самые последние данные, основанные на доказательствах, с мнениями экспертов различных специальностей, включая ревматологов, дерматологов, офтальмологов, гастроэнтерологов и неврологов, а также специалистов в области здравоохранения и пациентов-исследователей. Целевая аудитория этих рекомендаций включает: врачей всех специальностей и медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с ББ; врачей-стажеров; пациентов с ББ и представителей пациентских организаций; представителей фармацевтической промышленности.

Методы

Создание обновленных рекомендаций по ведению пациентов с ББ было одобрено комитетом EULAR по качеству медицинской помощи. После одобрения была сформирована рабочая группа в составе руководящего комитета (2 руководителя), методиста и его помощника, 2 научных сотрудников, которые проводили систематические обзоры литературы, а также 13 ревматологов, 2 офтальмологов, 1 дерматолога, 1 гастроэнтеролога, 1 невролога, 1 работника здравоохранения, 2 пациентов-исследователей и 2 членов EMEUNET (Emerging EULAR NETWORK) — активного сообщества молодых ревматологов и исследователей в Европе, созданного под эгидой EULAR. 16 (55%) из 29 членов рабочей группы из 11 стран были новыми. Члены рабочей группы сообщили о своих потенциальных конфликтах интересов в начале проекта. На протяжении всего процесса применялись обновленные стандартные операционные процедуры (СОП) EULAR [7, 8].

Исследовательские вопросы, которые касались областей, не охваченных предыдущими рекомендациями, либо были включены ранее, но нуждались в обновлении либо были предложены членами рабочей группы в ходе опроса Delphi и сформулированы руководящим комитетом в виде вопросов о пациентах, вмешательствах, сравнении и результатах (PICO, patients, interventions, comparison, and outcomes). Протокол систематического обзора литературы был зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (International Prospective Register of Systematic Reviews, CRD42025637593) для 2 систематических обзоров. Один из них касался поражения основных органов, другой — кожи и суставов — аналогично тому, что было сделано в рекомендациях 2018 г. [6]. Систематические обзоры включали исследования, опубликованные в период с октября 2015 г. по ноябрь 2024 г. Источниками информации были: онлайн-система анализа и поиска медицинской литературы (Ovid); база данных Кокрейновских систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews); центральный реестр контролируемых исследований Кокрейна (Cochrane Central Register of Controlled Trials); база данных оценки технологий здравоохранения (Health Technology Assessment Database); электронные базы данных Epistemonikos и clinicaltrials.gov.

Также были использованы базы данных и архивы тезисов Международной конференции по ББ (International Conference on Behcet's Disease), конгрессов Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и EULAR 2023 и 2024 гг. Извлечение данных проводилось отдельно для основных органических поражений, характерных для ББ, включая поражение глаз, сосудов, ЖКТ и нервной системы, а также при поражении слизистых оболочек, кожи и суставов. Качество фактических данных оценивалось с использованием Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки (RoB, Cochrane Risk of Bias) [9] для РКИ и шкалы Ньюкасла и Оттавы (Newcastle Ottawa scale) [10] для когортных исследований и исследований типа «случай-контроль». Подробные данные о систематических обзорах были представлены в двух отдельных статьях: одна посвящена поражению основных органов, другая — поражению слизистых оболочек, кожи и суставов, а также общей активности заболевания и качеству жизни, связанному со здоровьем (КЖСЗ) [11, 12]. Эти две рукописи представляют собой важную часть процесса разработки рекомендаций и предназначены для чтения вместе с настоящими рекомендациями [8].

Результаты систематических обзоров были обсуждены руководящим комитетом, который сформулировал предложения по обновлению рекомендаций и представил их членам рабочей группы. В ходе очной встречи предыдущие рекомендации и всеобъемлющие принципы были изменены на основе доказательных данных и экспертных заключений. При этом была сформулирована одна новая рекомендация. В некоторых рекомендациях была изменена только формулировка — в целях краткости и ясности, в соответствии с обновленными СОП EULAR. Было проведено голосование по обновленным рекомендациям. Для изменения существующей или разработки новой рекомендации требовалось не менее 75% голосов. Если был достигнут консенсус по изменению рекомендации или формулированию новой, обсуждалась точная формулировка. Консенсус считался достигнутым, если более 75% участников проголосовали за рекомендацию в первом туре, более 67% — во втором туре и более 50% — в третьем туре. Если требовалось провести несколько раундов голосования, то в перерывах между раундами голосования проводилось обсуждение для уточнения подготовленных утверждений. Уровень доказательности (УД) рекомендаций был определен в соответствии с Оксфордской системой оценки. Для определения степени согласия экспертов в каждой рекомендации использовалась балльная шкала от 0 до 10, где 0 означало отсутствие согласия, 10 — полное согласие. Окончательная версия рекомендаций была рассмотрена и одобрена всеми членами рабочей группы, а также комитетом по качеству медицинской помощи EULAR [8].

Результаты

Обновленные рекомендации по ведению пациентов с ББ состоят из 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций, а также включают УД и степень согласия экспертов (табл. 1). Как и в предыдущих версиях, эти рекомендации разработаны по принципу отнесения к поражению конкретных органов [5, 6]. Из 12 рекомендаций 1 новая, 7 рекомендаций были изменены, и в 4 рекомендациях была изменена только формулировка. Ни одна из рекомендаций не дублирует полностью предыдущую версию [8].

Таблица 1. Обновленные рекомендации EULAR 2025 по ведению пациентов с болезнью Бехчета

Принципы и рекомендации	Уровень доказательности	Степень согласия экспертов	
		M±σ	доля (%) экспертов с оценкой ≥8 баллов
Основополагающие принципы:			
A. Течение ББ характеризуется чередованием обострений и ремиссии, что может быть опасным с точки зрения повреждения органов или для жизни в целом. В то же время проявления заболевания со временем могут уменьшаться.	н/п	9,7±0,8	96
B. Целью лечения является предотвращение необратимого повреждения органов и максимальное повышение КЖСЗ.		9,8±0,5	100
C. Поражение органов должно оцениваться на протяжении всего течения заболевания, и с помощью соответствующих методов следует исключать другие заболевания, имитирующие ББ.		9,7±0,8	96
D. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести поражения органов, продолжительности заболевания и предпочтений пациента		9,8±0,4	100
E. Для оптимизации лечения пациента с ББ необходимы междисциплинарный подход, обучение пациентов, совместное принятие решений, приверженность лечению и изменение образа жизни		9,8±0,4	100
Рекомендации			
Поражение кожи и слизистых оболочек:			
1. Колхицин должен быть средством первой линии лечения рецидивирующих кожно-слизистых поражений. У пациентов с резистентностью или непереносимостью колхицина следует рассмотреть возможность назначения АПР или иФНО-α.	2	9,5±0,8	96
2. Местные средства, такие как ГК, могут быть использованы для лечения язв полости рта и гениталий; следует избегать постоянного применения системных ГК.	2 (топические средства) 5 (ГК системно)	9,0±1,2	89
Поражение суставов:			
3. Колхицин должен быть средством первой линии лечения острого артрита. В рецидивирующих и хронических случаях следует рассмотреть возможность назначения иммунодепрессантов.	2 (колхицин) 3 (иммунодепрессанты)	9,4±1,0	93
Поражение глаз:			
4. Иммуносупрессивная терапия должна проводиться всем пациентам с ББ и увеитом с целью индукции и поддержания клинической и ангиографической ремиссии. Пациентам с угрожающим зрению воспалением заднего сегмента глаза следует назначать иФНО-α, предпочтительно ИНФ, в комбинации с другими иммунодепрессантами. ГК не следует назначать в качестве монотерапии.	2 (цель и иФНО-α) 5 (предпочтение отдается ИНФ) 5 (комбинация с иммунодепрессантами) 2 (без монотерапии ГК)	9,7±0,7	96
Поражение артерий:			
5. Для лечения аневризм легочных и периферических артерий рекомендуются высокие дозы ГК и ИНФ; альтернативой может быть ЦФ. Следует постепенно снижать дозу ГК и продолжать прием иммунодепрессантов, предпочтительно иФНО-α, в качестве поддерживающей терапии.	2 (ИНФ вместо ЦФ) 5 (медленное снижение дозы ГК) 4 (поддерживающая терапия)	9,8±0,6	96
6. При необходимости после своевременного начала лечения не следует откладывать сосудистые хирургические вмешательства. Для пациентов с аневризмами легочной артерии с высоким риском обильного кровотечения следует предпочесть эмболизацию, а не открытое хирургическое вмешательство.	4 (медикаментозное лечение) 5 (эмболизация)	9,7±0,5	100
Поражение вен:			
7. Для лечения тромбоза глубоких вен, в том числе тромбоза венозных синусов головного мозга, следует принимать ГК и иммунодепрессанты, преимущественно иФНО-α. Иммунодепрессанты следует продолжать принимать в качестве поддерживающей терапии.	2 (иФНО-α) 3 (поддерживающая терапия)	9,7±0,7	96
8. При условии низкого риска кровотечения и исключения сопутствующих аневризм легочной артерии могут быть добавлены антикоагулянты.	5	8,7±1,2	82
9. При тромбозе венозных синусов головного мозга с угрожающей зрению внутричерепной гипертензией следует незамедлительно рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве.	5	9,0±1,5	96
Поражение желудочно-кишечного тракта:			
10. Диагностика, оценка тяжести и тактика лечения поражения ЖКТ должны основываться на результатах эндоскопии.	5	9,5±0,9	96
11. Пациентам с поражением ЖКТ следует назначать производные 5-АСК или АЗА с ГК или без них. У пациентов с тяжелым течением или рефрактерных к лечению следует рассмотреть возможность применения иФНО-α.	3	9,6±0,7	100
Паренхиматозное поражение нервной системы:			
12. При активном паренхиматозном поражении следует назначать высокие дозы ГК и иммунодепрессанты, предпочтительно ИНФ. Дозу ГК следует постепенно снижать, а иммунодепрессанты продолжать принимать в качестве поддерживающей терапии.	2 (ИНФ) 5 (медленное снижение дозы ГК) 4 (поддерживающая терапия)	9,8±0,4	100

Примечание: ББ – болезнь Бехчета; КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем; АПР – апремиласт; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; ГК – глюкокортикостероиды; ИНФ – инфликсимаб; ЦФ – циклофосфамид; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; 5-АСК – производные 5-аминосалициловой кислоты; АЗА – азатиоприн

Основополагающие принципы

А. Течение ББ характеризуется чередованием обострений и ремиссий, что может быть опасным с точки зрения необратимого повреждения органов или угрозы для жизни в целом. В то же время проявления заболевания со временем могут уменьшаться.

В. Целью лечения является предотвращение необратимого повреждения органов и максимальное повышение КЖСЗ.

С. Поражение органов должно оцениваться на протяжении всего периода заболевания, и с помощью соответствующих методов следует исключать другие заболевания, имитирующие ББ.

Д. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от возраста, пола, типа и тяжести поражения органов, продолжительности заболевания и предпочтений пациента.

Е. Для оптимизации лечения пациента с ББ необходимы междисциплинарный подход, обучение пациентов, совместное принятие решений, приверженность лечению и изменение образа жизни.

Для успешного лечения важно учитывать вариабельность течения ББ с чередованием периодов обострения и ремиссии. Успешное лечение предполагает применение стратегии, направленной как на быстрое подавление воспалительных атак, так и на предотвращение их возникновения в будущем. Частые рецидивы, как правило, характерны для поражения кожи, слизистых оболочек, суставов и при увеите, тогда как при других клинических проявлениях обострения возникают реже. Периоды обострения требуют немедленного и активного лечения из-за потенциального повреждения, которое может быть нанесено органам и системам. С другой стороны, степень воздействия на кожно-слизистые и суставные проявления в основном зависит от того, насколько они влияют на качество жизни пациента. Лечение должно быть индивидуальным. Важно, что у многих пациентов проявления заболевания имеют тенденцию к уменьшению с течением времени, а это означает, что в долгосрочной перспективе следует стремиться к снижению дозы или отмене иммуносупрессивных препаратов. Однако даже если пациент достигает безлекарственной ремиссии, необходимо соблюдать осторожность в отношении риска рецидивов и вовлечения новых органов в патологический процесс. Также важно отличать рецидивы ББ от проявлений сопутствующих заболеваний или осложнений, таких как инфекции, поскольку они могут имитировать органное проявление ББ, при которых применение иммунодепрессантов может быть опасным. При ББ могут развиваться такие состояния, как сифилитический увеит, лимфома, туберкулез ЦНС или ЖКТ, которые представляют опасность при постановке неправильного диагноза. Особенно следует обращать внимание на возможность туберкулеза у пациентов, получающих ИФНО- α [13]. Для подтверждения диагноза ББ и исключения других причин поражения следует использовать такие методы диагностики, как магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная венография, флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна или эндоскопия ЖКТ. У отдельных пациентов, например, с отягощенным семейным анамнезом и появлением симптомов в раннем детстве, может потребоваться генетическое тестирование, чтобы исключить моногенные

аутовоспалительные заболевания (АВЗ), такие как гаплогенетическая недостаточность A20 и связанные с трисомией 8-й хромосомы [14].

Неоднородность клинических проявлений не позволяет разработать стандартную стратегию лечения ББ. Выбор методов лечения зависит от таких демографических факторов, как пол, возраст, продолжительность заболевания, а также от типа и тяжести поражения органов. С более тяжелым течением заболевания и более частым поражением органов ассоциируются мужской пол, молодой возраст начала и особенности первых лет развития ББ. Таким пациентам могут потребоваться более агрессивное лечение и более частое наблюдение для предотвращения необратимых повреждений. Существуют дополнительные клинические особенности, имеющие прогностическое значение, которые необходимо учитывать при планировании лечения. Они обсуждаются отдельно при поражении каждого органа.

Поражение нескольких органов и систем, включая глаза, ЦНС, ЖКТ, опорно-двигательный аппарат, артерии и вены, а также кожно-слизистые проявления, требует тесного сотрудничества врачей различных специальностей. Мультидисциплинарный подход с участием ревматологов, дерматологов, офтальмологов, неврологов, гастроэнтерологов и сосудистых хирургов имеет решающее значение для комплексной диагностики, оценки тяжести состояния, подбора терапии и последующего наблюдения за каждым проявлением заболевания.

Обучение пациентов важно для их активного участия в разработке индивидуальных стратегий лечения, совместного принятия решений и оптимизации приверженности терапии. Также важно скорректировать образ жизни, включая соблюдение правил гигиены полости рта, здоровое питание, регулярные физические упражнения. Пациенты должны быть проинформированы о связи между плохой гигиеной полости рта и увеличением количества язв в полости рта. Следует поощрять отказ от курения, но пациентам необходимо предупреждать о возможном кратковременном увеличении количества язв в полости рта после прекращения курения.

Рекомендации

Поражение кожи и слизистых оболочек

Рекомендация 1. Колхицин должен быть средством первой линии для лечения рецидивирующих поражений кожи и слизистых оболочек. У пациентов с резистентностью или непереносимостью колхицина следует рассмотреть возможность назначения апремиласта или ингибиторов фактора некроза опухоли α (УД 2) [8].

Рекомендация 2. Для лечения язв полости рта и генитальной можно использовать местные средства, такие как глюкокортикостероиды (УД 2); следует избегать постоянного применения системных глюкокортикостероидов (УД 5) [8].

Лечение кожно-слизистых симптомов зависит от их тяжести и частоты рецидивов, а также от того, насколько они влияют на самочувствие и качество жизни пациента. Сохранение качества жизни — основная цель лечения, поскольку кожно-слизистые проявления, как правило, не вызывают необратимых повреждений, за исключением язв на половых органах, которые могут оставлять поверхностные рубцы. Важно сбалансировать риск нежелательных явлений (НЯ) с потенциальной пользой терапии.

Некоторые пациенты в случае редких рецидивов могут предпочесть лечить их с помощью местных средств вместо системного лечения, особенно применения иммунодепрессантов. С другой стороны, некоторые специалисты предпочитают использовать системную терапию, которая хорошо переносится, чтобы контролировать течение заболевания и снизить риск его прогрессирования до более тяжелой формы.

Колхицин остается препаратом первой линии для лечения пациентов с активными кожно-слизистыми проявлениями и без серьезных поражений органов благодаря его эффективности, особенно при язвах на гениталиях и узловатой эритеме, хорошей переносимости и низкой стоимости (рис. 1). При афтозном стоматите рекомендуются местные средства, в том числе ГК, и тщательная гигиена полости рта. Можно предпочесть местные высокоэффективные ГК, но их не следует применять длительно. Местные ГК в сочетании с местными антибиотиками предпочтительны при активных язвах на половых органах, поскольку они могут быть инфицированы. Папулезно-пустулезные высыпания можно лечить местными средствами, которые применяются при вульгарных угрях, а в тяжелых случаях — ретиноидами. У пациентов с одновременным активным поражением жизненно важных органов назначения иммунодепрессантов обычно достаточно для регресса кожно-слизистых проявлений. В случае сохранения редких эпизодов возникновения язв эти пациенты могут дополнительно использовать местные средства. Системное применение ГК не рекомендуется пациентам с изолированными поражениями слизистых оболочек во избежание отдаленных НЯ. При тяжелых язвах на половых органах для ускорения заживления можно попробовать короткий курс приема низких доз ГК внутрь.

У некоторых пациентов могут сохраняться кожно-слизистые проявления, несмотря на прием колхицина и местную терапию. У таких резистентных к лечению пациентов предпочтительно назначение АПР. Два РКИ показали, что АПР является эффективным средством лечения язв полости рта и гениталий, улучшает качество жизни и обладает хорошим профилем безопасности [15, 16]. При необходимости АПР может быть использован в комбинации с другими БПВП. В качестве альтернативы можно применять иФНО-α. В небольшом РКИ, в котором сравнивались адалимумаб (АДА; n=22) и инфликсимаб (ИНФ; n=18), частота ремиссий кожно-слизистых проявлений на 6-м месяце составила 100% для АДА и 86% для ИНФ [17]. Среднее время до достижения эффекта было короче на фоне применения АДА (42 дня) по сравнению с ИНФ (152 дня; p=0,002). В обеих группах наблюдалось значительное улучшение качества жизни и снижение общей активности заболевания; показатели активности ББ были сравнимы в конце периода наблюдения. Ретроспективное исследование показало схожие показатели эффективности АПР и иФНО-α при лечении язв полости рта и гениталий [18]. Скрининг на латентный туберкулез и вирусный гепатит, а также вакцинация имеют решающее значение перед началом лечения иФНО-α. АЗА и ИФН-α также эффективны при кожно-слизистых проявлениях ББ. В настоящее время во всем мире наблюдается нехватка и нестабильность в доступности препаратов ИФН-α, включая пегилированную форму. В связи с этим ИФН-α был исключен из обновленных рекомендаций, но в тексте по-прежнему подчеркивается, что при каждом органном проявлении была доказана его эффективность. Рабочая группа по разработке рекомендаций особенно отметила, что ИФН-α является важным тера-

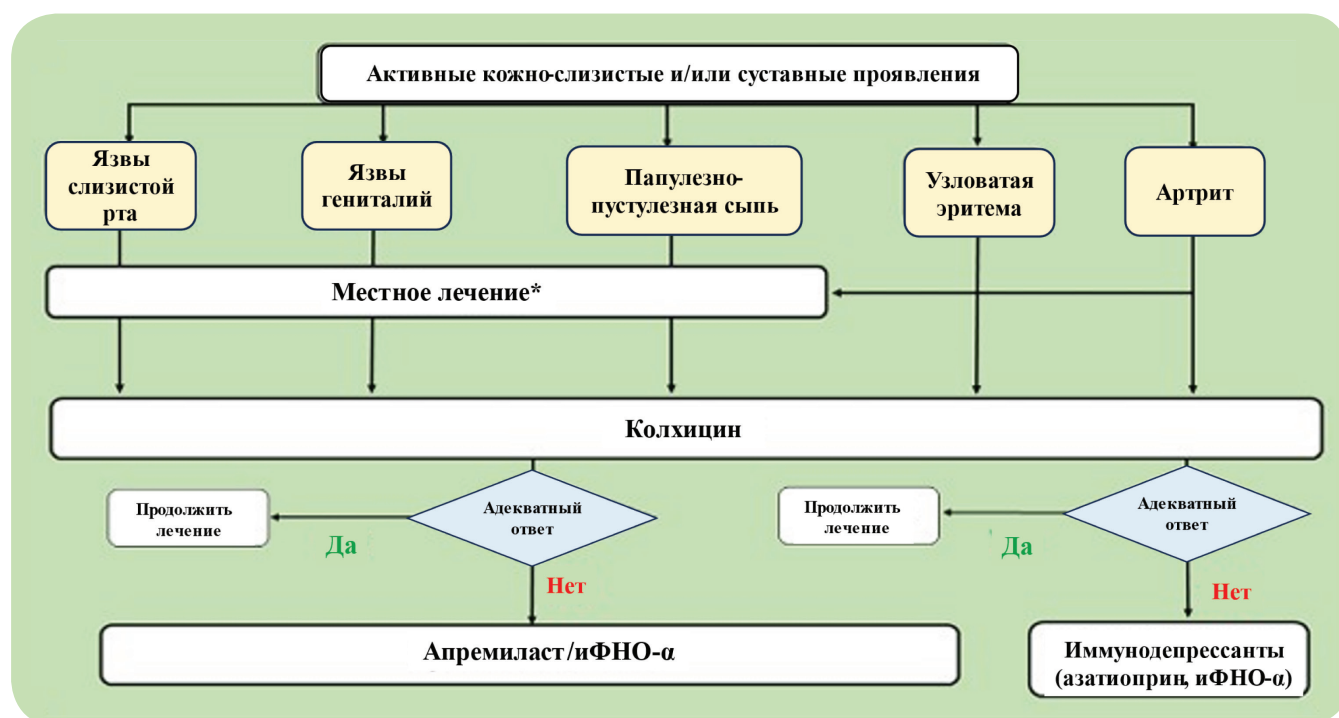


Рис. 1. Лечение поражений кожи, слизистых оболочек и суставов: * — при язвах полости рта и гениталий можно применять глюкокортикоиды местного действия, при необходимости можно использовать антибиотики местного действия; местные средства, применяемые при вульгарных угрях, могут быть использованы при папулезно-пустулезных поражениях; пациентам с моноартритом рекомендуется назначать внутрисуставное введение глюкокортикоидов; иФНО-α — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

пептическим средством, от возобновления производства которого выиграло бы множество пациентов с ББ [8].

Хотя РКИ с ингибитором ИЛ-12/23 устекинумабом при ББ не проводились, 2 проспективных несравнительных наблюдательных исследования с высоким RoV показали значительное уменьшение числа всех кожно-слизистых проявлений и боли при язвах полости рта на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем в дополнение к снижению дозы ГК [19, 20].

Предыдущие исследования также показали эффективность талидомида и дапсона, но в настоящее время они не являются предпочтительными из-за потенциальных НЯ. В случае необходимости назначения данных препаратов в связи с отсутствием других возможных вариантов, особенно в условиях ограниченных ресурсов их должны назначать опытные специалисты под надлежащим наблюдением [8].

Поражение суставов

Рекомендация 3. Колхицин должен быть средством первой линии лечения острого артрита (УД 2). В рецидивирующих и хронических случаях следует рассмотреть возможность назначения иммунодепрессантов (УД 3) [8].

РКИ показали положительные результаты применения колхицина [8], и, основываясь на его эффективности, переносимости и стоимости *рабочая группа не изменила рекомендации по применению колхицина в качестве препарата первой линии терапии* (рис. 1). У пациентов с рецидивирующим, несмотря на прием колхицина, артритом могут быть использованы такие иммунодепрессанты, как АЗА и иФНО-α [18, 21, 22]. В случае, когда есть ограничения при назначении иммунодепрессантов, альтернативой может стать АПР. В РКИ с применением АПР было зарегистрировано очень мало пациентов с артритом [15, 16]. Наблюдательное сравнительное исследование показало сходную частоту артрита на 3-м и 6-м месяцах лечения АПР и иФНО-α, но доля пациентов с артритом в группе АПР при включении в исследование была меньше (15%) по сравнению с группой иФНО-α, в которой у 45% пациентов был артрит [18]. При обострении артрита возможно назначение пероральных ГК в низких дозах или внутрисуставное введение ГК, а также использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). У отдельных пациентов, резистентных к колхицину, постоянное применение низких доз ГК может быть предпочтительнее назначения иммунодепрессантов. Проспективные единичные исследования с применением устекинумаба с высоким RoV показали значительное снижение частоты возникновения артрита на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем [19, 20].

Поражение глаз

Рекомендация 4. Всем пациентам с болезнью Бехчета и увеитом необходимо назначать иммуносупрессивное лечение с целью достижения и поддержания клинической и ангиографической ремиссии (УД 2). У пациентов с воспалением заднего сегмента глаза (УД 5), угрожающим потерей зрения следует, применять ингибиторы фактора некроза опухоли α (УД 2), предпочтительно инфликсимаб, в комбинации с другими иммунодепрессантами. Глюкокортикоиды не следует назначать в качестве монотерапии (УД 2) [8].

Назначение ГК внутрь в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/сут. (в пересчете на преднизолон) помогает быстро купировать

воспаление при увеите у пациентов с ББ (рис. 2). В ходе РКИ показано, что пульс-терапия метилпреднизолоном в дополнение к иммунодепрессантам имеет преимущество в отношении улучшения остроты зрения по сравнению с назначением одних иммунодепрессантов [23]. С другой стороны, ИНФ продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с внутривенными инъекциями метилпреднизолона [24]. Местные ГК и интравитреальные инъекции также могут быть использованы во время обострений в дополнение к иммунодепрессантам [6, 25, 26].

Помимо ГК, иммунодепрессанты имеют решающее значение для всех пациентов с ББ и активным увеитом, и выбор конкретного иммунодепрессанта зависит от тяжести увеита и прогностических факторов. Угрожающий зрению задний увеит с такими признаками, как выраженное помутнение стекловидного тела и значительное капиллярное просачивание (leakage) при ФАГ глазного дна, требует раннего назначения иФНО-α. Применение ГИБП в первой линии терапии у пациентов с угрожающим зрению задним увеитом уже было включено в предыдущую версию рекомендаций, и теперь, благодаря некоторым сравнительным исследованиям, есть доказательства, подтверждающие эффективность такой терапии [27]. Ранее АДА был одобрен для лечения неинфекционного увеита на основании двух РКИ [28, 29]. Недавнее РКИ, в котором сравнивалась эффективность АДА, ИФН-α и ЦсА при увеите у пациентов с ББ, показало, что в отношении снижения ежегодной частоты рецидивов увеита АДА превосходил ЦсА, но не ИФН-α [30]. Вторичные исходы, включая остроту зрения, кистовидный макулярный отек, количество клеток в передней камере, помутнение стекловидного тела и поражения сосудов сетчатки, были одинаковыми в трех группах. Следует отметить, что это исследование подверглось критике из-за его ограниченной достоверности, поскольку у пациентов в анамнезе был длительный период неадекватного лечения увеита, и они продолжали принимать преднизолон в умеренных и высоких дозах в течение длительного времени во время исследования.

Хотя иФНО-α более эффективны, чем традиционные иммунодепрессанты, в отношении увеита у больных ББ, существует точка зрения, что в случае нетяжелого увеита можно ограничиться назначением АЗА, ЦсА или микофенолата мофетила. Если ремиссия не может быть достигнута на фоне данной терапии или в случае рецидива увеита, к иммунодепрессантам можно добавить ГИБП. Существует неудовлетворенная потребность в проспективных исследованиях, в которых сравнивались бы отдаленные результаты лечения пациентов, получавших в качестве препаратов первой линии ГИБП, с пациентами, которые начинали прием обычных иммунодепрессантов и переходили на ГИБП в случае рецидива.

Не было проведено ни одного РКИ, в котором сравнивались бы два иФНО-α при увеите. В наблюдательных сравнительных исследованиях сообщалось о противоречивых результатах в отношении эффективности ИНФ и АДА [31–35]. Однако было достигнуто общее согласие в отношении того, что ИНФ при внутривенном введении может оказывать более быстрое действие по сравнению с АДА, в то время как при применении АДА может быть лучше долгосрочное соблюдение режима лечения. При возникновении рецидивов на фоне терапии иФНО-α необходимо увеличить текущую дозу иФНО-α или уменьшить интервал между введениями препарата. В небольшом

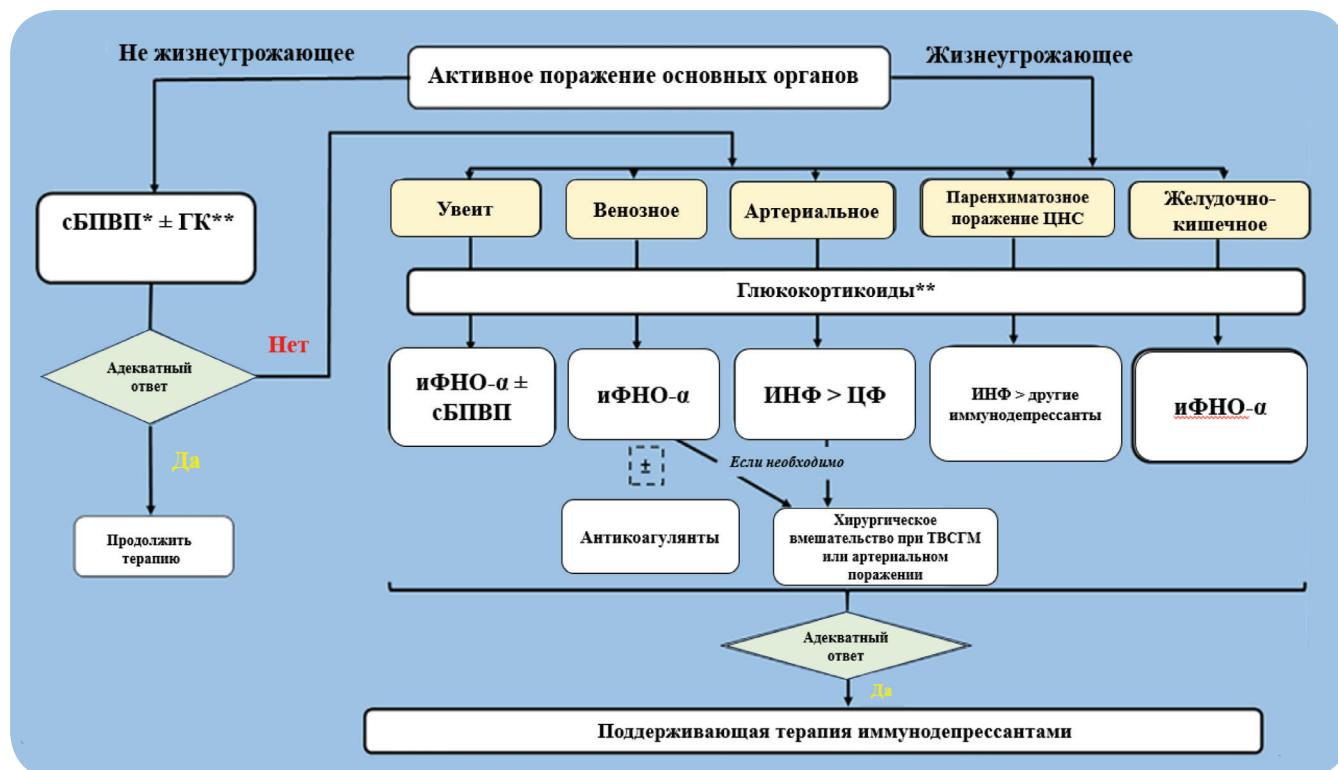


Рис. 2. Лечение поражений основных органов: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; * – азатиоприн и/или циклоспорин А при увеите, азатиоприн при тромбозе вен нижних конечностей и поражении нервной системы; азатиоприн и/или производные 5-аминосалициловой кислоты при поражении желудочно-кишечного тракта; ГК – глюкокортикоиды; ** – глюкокортикоиды в высоких дозах рекомендуются при угрожающих жизни поражениях основных органов, а при тромбозе крупных вен, артерий и паренхиматозном поражении центральной нервной системы (ЦНС) может быть предпочтительной пульс-терапия метилпреднизолоном; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; ИНФ – инфликсимаб; ЦФ – циклофосфамид; ТВСГМ – тромбоз венозных синусов головного мозга

ретроспективном сравнительном исследовании с высоким риском RoV сообщалось о сходной эффективности тоцилизумаба (ТЦЗ), ИНФ и АДА в отношении улучшения остроты зрения, уменьшения кистовидного макулярно-го отека и выраженности витриита [32]. Большинство пациентов, получавших ТЦЗ, были рефрактерны к терапии иФНО-α.

Вопрос о том, следует ли добавлять сБПВП к иФНО-α, не рассматривался ни в одном из РКИ. Наблюдательные исследования, в которых сравнивались пациенты, получавшие сБПВП вместе с иФНО-α, и пациенты, которых лечили только иФНО-α, показали противоречивые результаты [36–38]. Рабочая группа пришла к выводу, что добавление сБПВП к иФНО-α может снизить иммуногенность ГИБП и в случае задержки с получением ГИБП не позволит остаться без лечения. сБПВП и ГИБП могут применяться одновременно, когда потенциальная польза превышает риск побочных эффектов для данного пациента.

У некоторых пациентов с ББ первоначально может наблюдаться только передний увеит, но у большинства из них позже развивается поражение заднего отдела глаза. Нет единого мнения о том, можно ли лечить этих пациентов только местными ГК во время обострения переднего увеита или же требуется системная иммуносупрессия. Некоторые эксперты считают, что системные иммунодепрессанты, в первую очередь, АЗА, необходимы для эффективного контроля заболевания и предотвращения его прогрессирования до более тяжелой формы [21]. Факторами риска развития заднего увеита у пациентов

с передним увеитом принято считать наличие клеток в стекловидном теле и гипопион, что является показанием к назначению системных иммунодепрессантов [39, 40].

Целью лечения всех видов поражения органов при ББ является быстрое достижение полной ремиссии, и это особенно важно для пациентов с увеитом для сохранения зрения. Более широкая доступность методов визуализации расширила определение ремиссии, включив в него ангиографическую ремиссию, поскольку было показано, что просачивание флюоресцеина при ангиографии связано с рецидивами в долгосрочной перспективе [41]. Лечение пациентов с увеитом следует планировать и контролировать совместно с офтальмологом. Было предложено проводить мониторинг с помощью ФАГ глазного дна для выявления сохраняющегося воспаления, которое может присутствовать, несмотря на отсутствие изменений на глазном дне при стандартном осмотре. В настоящее время не существует исследований, в которых сравнивались бы результаты лечения, которое корректировалось с помощью ФАГ, с результатами, которые были получены без такой коррекции. Это важный пункт в программе будущих исследований. Также нет никаких доказательств, позволяющих определить оптимальную частоту проведения ФАГ глазного дна для мониторинга увеита, но рабочая группа сочла, что это необходимо по крайней мере при решении вопроса о коррекции терапии, включая уменьшение дозы иммунодепрессантов.

Проспективных исследований, касающихся определения показаний к прекращению терапии увеита, не про-

водилось, и данные РКИ, в которых удалось прекратить лечение иФНО- α , не были признаны достаточно надежными, чтобы давать рекомендации по отмене иммунодепрессантов. *Рабочая группа согласилась с тем, что ГИБП следует применять в течение длительного времени для предотвращения рецидивов увеита.* При попытке прекращения лечения следует обеспечить ангиографическую ремиссию, и постепенно снижать дозу препарата. Многие эксперты рекомендуют продолжить лечение сБПВП после отмены ГИБП [8].

Поражение артерий

Рекомендация 5. *Для лечения аневризм легочных и периферических артерий рекомендуются высокие дозы глюкокортикоидов и инфликсимаб; альтернативой может быть циклофосфамид (УД 2). Дозу глюкокортикоидов следует постепенно снижать (УД 5), а иммунодепрессанты, предпочтительно ингибиторы фактора некроза опухоли α , следует использовать в качестве поддерживающего лечения (УД 4) [8].*

Рекомендация 6. *Хирургическое вмешательство при необходимости не следует откладывать после своевременного начала медикаментозного лечения (УД 4). Для пациентов с аневризмами легочной артерии, подверженных высокому риску обильного кровотечения, эмболизация должна быть предпочтительнее открытой операции (УД 5) [8].*

Пациентам с поражением артерий следует немедленно начать лечение ГК, как правило, внутривенно по 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней подряд (рис. 2), с последующим пероральным назначением метилпреднизолона в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут. преднизолона, которую следует постепенно снижать и прекращать прием не ранее чем через 6–12 месяцев.

Одним из важных изменений в обновленных рекомендациях по сравнению с рекомендациями 2018 г. стало то, что ИНФ рекомендован в качестве терапии первой линии в дополнение к высоким дозам ГК у пациентов с поражением артерий. В последние годы предпочтение отдается этому подходу из-за высокой частоты НЯ при использовании ЦФ и хорошего опыта применения иФНО- α у пациентов с поражением артерий, которые были рефрактерны к лечению ЦФ или не соглашались на его применение [8, 42, 43]. Ретроспективные исследования, в которых сообщалось об отдаленных результатах лечения иФНО- α при поражении сосудов, показали высокую частоту ремиссий и низкую частоту рецидивов. Большинство этих пациентов получали ИНФ и меньшее число – АДА. Недавнее РКИ, в котором сравнивалась эффективность терапии ИНФ и ЦФ у пациентов с поражением сосудов и нервной системы, подтверждает этот подход [44]. В когортном исследовании сообщалось о более высокой частоте ремиссии у пациентов с поражением легочной артерии и вен по сравнению с пациентами с поражением периферических артерий [42]. Основываясь на результатах этих исследований, рабочая группа решила, что ИНФ предпочтительнее ЦФ для индукции ремиссии у пациентов с поражением артерий. ЦФ по-прежнему является альтернативой ИНФ, особенно у пациентов с рефрактерностью, непереносимостью или отсутствием доступа к иФНО- α . Сообщалось об увеличении дозы ИНФ, переходе на другой иФНО- α или добавлении ЦФ к ИНФ в случаях резистентности к лечению у пациентов с опасным для жизни поражением артерий [42]. Однако в таких случаях необходимо соблюдать

осторожность в отношении потенциальной токсичности препаратов.

Еще одним важным отличием от рекомендаций 2018 г. является то, что для поддерживающего лечения предпочтение отдается иФНО- α , а не традиционным иммунодепрессантам, таким как АЗА. Это изменение было основано на низкой частоте рецидивов при применении ИНФ как в РКИ [44], так и в ретроспективных исследованиях [8, 42, 43] с длительным наблюдением. Данные, которые указывали бы, когда и как следует уменьшить дозу иммунодепрессантов и прекратить их применение у пациентов с поражением артерий, отсутствуют. *Рабочая группа предложила продолжать лечение в течение как минимум 5 лет.*

Рекомендации по хирургическим вмешательствам на сосудах не были изменены, и была подчеркнута важность проведения этих процедур в условиях адекватной иммуносупрессии для снижения риска периоперационных и послеоперационных осложнений [8, 45]. При аневризмах крупных периферических артерий и аорты с выраженными симптомами могут потребоваться неотложные сосудистые вмешательства. Выбор хирургического вмешательства, такого как установка трансплантата, перевязка или шунтирование, зависит от размера и локализации аневризмы и опыта медицинского центра. Синтетическим трансплантатам следует отдавать предпочтение перед венозными из-за менее высокого риска тромбоза [8, 45]. У пациентов с аневризмами легочной артерии эндоваскулярные вмешательства следует рассматривать только в том случае, если существует высокий риск опасного для жизни кровотечения и связанных с этим осложнений [8].

Венозный тромбоз

Рекомендация 7. *Для лечения острого тромбоза глубоких вен, включая венозные синусы головного мозга, следует назначать глюкокортикоиды и иммунодепрессанты, предпочтительно использовать ингибиторы фактора некроза опухоли α (УД 2). В качестве поддерживающего лечения следует продолжать прием иммуносупрессивных препаратов (УД 3) [8].*

Рекомендация 8. *Антикоагулянты могут быть добавлены при условии низкого риска кровотечения и исключения сопутствующих аневризм легочной артерии (УД 5) [8].*

Рекомендация 9. *При тромбозе венозных синусов головного мозга с внутричерепной гипертензией, угрожающей зрению, должна быть незамедлительно рассмотрена возможность хирургического вмешательства (УД 5) [8].*

Венозные тромбозы при ББ, как правило, являются менее тяжелой формой сосудистого поражения по сравнению с артериальными. Однако поражение вен по-прежнему распространено. Венозный тромбоз может привести к посттромботическому синдрому с трофическими язвами на нижних конечностях, портальной гипертензии при синдроме Бадда – Киари, эндомикардиальному фиброзу при стойком внутрисердечном тромбозе и внутричерепной гипертензии, которая может привести к слепоте при обширном поражении синусов головного мозга. Таким образом, своевременное лечение ГК и иммунодепрессантами является обязательным (рис. 2). При остром тромбозе крупных вен, внутрисердечном тромбозе и тромбозе церебральных венозных синусов, угрожающих зрению, предпочтителен режим назначения высоких доз ГК, начинающийся с проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей может быть

достаточно умеренной начальной дозы ГК. Следует немедленно начать прием иммунодепрессантов, предпочтительно иФНО- α , вместе с ГК. В дополнение к РКИ, в котором при поражении сосудов предпочтение отдавалось ИНФ, а не ЦФ [44], есть два наблюдательных сравнительных исследования, которые показывают лучшие результаты при применении ГИБП по сравнению с традиционными иммунодепрессантами. В исследовании Y. Ozguler и соавт. [46] показано, что у 45% пациентов, получавших АЗА в качестве начального иммуносупрессивного средства, наблюдались рецидивы, и частота рецидивов была ниже, а частота реканализаций тромбов была выше при применении ИФН- α по сравнению с АЗА. Следует отметить, что, как и в случае с поражением глаз, ИФН- α не рекомендовался в качестве предпочтительного средства для лечения поражения вен из-за отсутствия доступности. Второе исследование было ретроспективным, в нем показана более высокая частота ответа на АДА по сравнению с обычными сБПВП [47]. Исследования, в которых сообщалось бы об отдаленных результатах лечения пациентов с поражением вен, которым первоначально назначались сБПВП и которые были переведены на ГИБП в случае рефрактерного течения, по сравнению с пациентами, которым ГИБП были назначены в качестве первой линии, отсутствовали. Рабочая группа *рекомендует в качестве препарата первой линии отдавать предпочтение иФНО- α в связи с высоким риском формирования рефрактерных форм при поражении вен* [8].

Хотя тромбоз церебральных венозных синусов в большинстве случаев протекает в легкой форме и без рецидивов, у некоторых пациентов может наблюдаться внутричерепная гипертензия, угрожающая зрению, несмотря на медикаментозное лечение высокими дозами ГК и иммунодепрессантов. У таких пациентов может быстро развиваться необратимая потеря зрения, и следует незамедлительно рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве, таком как лямбодермальные шунты или фенестрация [8].

До сих пор нет контролируемых исследований по применению антикоагулянтов у пациентов с ББ и тромбозом. В дополнение к двум ретроспективным исследованиям, опубликованным до 2018 г., в которых антикоагулянты не снижали риск рецидива венозного тромбоза [48, 49], упомянутое выше исследование, в котором АДА сравнивался с традиционными иммунодепрессантами, показало, что дополнительное назначение антикоагулянтов не улучшает исходы ни в одной из групп [47]. Другие ретроспективные исследования показали противоречивые результаты относительно влияния добавления антикоагулянтов к иммунодепрессантам на частоту рецидивов и профилактику посттромботического синдрома [43, 50–53]. Рабочая группа не дает рекомендаций в отношении применения антикоагулянтов из-за отсутствия контролируемых данных, но *рекомендует соблюдать осторожность в отношении риска кровотечения, поскольку артериальные аневризмы у большинства пациентов сопровождаются венозным тромбозом или предшествуют ему и могут привести к летальному исходу при применении антикоагулянтов*. Оптимальная продолжительность применения антикоагулянтов при тромбозе, связанном с ББ, остается неизвестной [8].

Важным осложнением, с которым сталкиваются пациенты с посттромботическим синдромом, являются рецидивирующие язвы на ногах. Эти язвы обычно не поддаются лечению и требуют тесного сотрудничества с дерматолога-

ми и сосудистыми хирургами. Постельный режим, компрессионные чулки и бинты являются важными компонентами лечения. Возможно, потребуются назначение антибиотиков и санация язв. Ретроспективное исследование показало, что иммуносупрессия, в частности применение иФНО- α , не ускоряет заживление язв [8, 42].

Поражение желудочно-кишечного тракта

Рекомендация 10. *Диагностика, оценка тяжести и лечение поражения желудочно-кишечного тракта должны основываться на результатах эндоскопии (УД 5)* [8].

Рекомендация 11. *Пациентам с поражением желудочно-кишечного тракта следует назначать производные 5-аминосалициловой кислоты или азатиоприна в сочетании с глюкокортикоидами или без них. В тяжелых или рефрактерных случаях следует рассмотреть возможность применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (УД 3)* [8].

В случае подозрения на поражение ЖКТ пациентам с ББ необходимо проведение эндоскопического исследования для диагностики, а также для дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как болезнь Крона, язвенный колит, вызванные НПВП язвы и туберкулез. Эндоскопия позволяет определить тяжесть поражения ЖКТ и тактику терапии, в том числе необходимость проведения интенсивного лечения, а также показана для наблюдения за пациентами с целью обеспечения полной ремиссии [54].

Назначения АЗА или производных 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) может быть достаточно для контроля поражения ЖКТ легкой и умеренной степени тяжести (рис. 2). Во время обострений можно назначать преднизолон в дозе от 0,5 до 1 мг/кг в связи с его быстрым эффектом в отношении беспокоящих пациента клинических симптомов и с целью снижения риска потенциальных осложнений, таких как кровотечение и перфорация. Однако нужно помнить, что прием высоких доз ГК может снизить выраженность клинической симптоматики в случае перфорации. Некоторые морфологические особенности язв, такие как кратерообразные язвы, глубокие язвы и язвы размером более 2 см, требуют назначения иФНО- α из-за более высокого риска кровотечения и перфорации. Данные, сравнивающие эффективность ИНФ и АДА у пациентов с поражением ЖКТ, отсутствуют, но преимущество ИНФ заключается в том, что он способен быстро достигать высоких терапевтических концентраций в сыворотке крови, что является ключевым фактором, когда требуется быстрый эффект при язвах ЖКТ с высоким риском осложнений. У рефрактерных пациентов может быть рассмотрен вопрос об увеличении дозы иФНО- α или переходе на другой иФНО- α . В редких случаях, когда одних иФНО- α недостаточно для достижения полного ответа, возможно добавление к ним талидомида [55]. Небольшая серия работ продемонстрировала многообещающие результаты по эффективности ингибиторов Янус-киназы у данной категории пациентов с ББ, однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью из-за несопоставимого дизайна этих исследований и высокого RoB [56, 57].

В случае возникновения таких осложнений, как сильное кровотечение, перфорация или непроходимость кишечника, может потребоваться хирургическое вмешательство. Для предотвращения периоперационных осложнений важно своевременно обеспечить эффективную иммуносупрессию [8].

Паренхиматозное поражение нервной системы

Рекомендация 12. При активном паренхиматозном поражении следует начать прием высоких доз глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, предпочтительно инфликсимаба (УД 2). Дозу глюкокортикоидов следует постепенно снижать (УД 5), а поддерживающую терапию иммунодепрессантами необходимо продолжать (УД 4) [8].

Паренхиматозное поражение ЦНС является тяжелым проявлением ББ и одной из основных причин смерти и требует немедленного назначения иммунодепрессантов для эффективного контроля воспаления и предотвращения необратимого повреждения. Пациентам с тяжелым активным паренхиматозным поражением ЦНС необходимо проведение внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг с последующим назначением пероральных ГК в дозе 1 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон (рис. 2). У пациентов с недостаточным ответом пульс-терапии следует продолжать до 7–10 раз. Наблюдательные исследования показали хорошую эффективность ИНФ [58–63]. В небольшом РКИ, в котором сравнивали эффективность ИНФ и ЦФ у пациентов с различными проявлениями паренхиматозного поражения ЦНС, ремиссия была достигнута у 4 (57%) из 7 пациентов, получавших ЦФ, и у 5 (62,5%) из 8 пациентов, получавших ИНФ [44]. Назначение ИНФ считается хорошим вариантом как для купирования обострений, так и для длительного лечения с целью предотвращения рецидивов. Альтернативой может быть АДА.

В предыдущей версии рекомендаций говорилось о необходимости назначения АЗА в качестве препарата первой линии, а иФНО-α рекомендовано было добавлять в рефрактерных случаях. Обновленные рекомендации указывают на необходимость назначения иФНО-α в качестве препаратов первой линии, поскольку пациенты с острым поражением нервной системы при ББ подвергаются высокому риску инвалидизации. Более того, терапия иФНО-α, в отличие от АЗА, может способствовать более быстрому снижению дозы ГК. Возможно одновременное применение АЗА и иФНО-α по тем же причинам, которые обсуждались выше, в связи с поражением глаз. Имеются ограниченные неконтролируемые несопоставимые данные с высоким RoB, показывающие, что ТЦЗ может быть эффективен у некоторых пациентов с поражением ЦНС, не отвечающих на традиционные методы лечения [64–67]. Следует отметить, что у некоторых пациентов с ББ, получавших ТЦЗ по поводу поражения ЦНС, наблюдалось обострение кожно-слизистых проявлений заболевания [68].

Терапия иФНО-α может быть предпочтительнее в качестве поддерживающей, учитывая низкую частоту рецидивов [58–62]. Нет данных, которые бы указывали на схему снижения дозы иммунодепрессантов у пациентов, достигших стойкой ремиссии. Общий подход заключается в продолжении поддерживающего лечения не менее 5 лет, особенно у молодых пациентов, которые подвержены более высокому риску рецидива.

По данным метаанализа, существует повышенный риск поражения ЦНС у пациентов с ББ, принимающих ЦсА. В связи с этим рабочая группа рекомендует не назначать ЦсА пациентам с поражением ЦНС. Версия 2018 г. содержала данное заключение в виде отдельной рекомендации. Рабочая группа сочла, что было бы уместно упомянуть ее только в тексте обновленных рекомендаций

в связи с общемировой тенденцией сокращения применения ЦсА у пациентов с ББ [6, 8].

Программа дальнейших исследований

Анализ систематических литературных обзоров, проведенный для разработки и обоснования обновленных рекомендаций EULAR 2025 г., выявил существующие пробелы, которые, наряду с ключевыми моментами обсуждения, поднятыми на заседании рабочей группы, привели к разработке предлагаемой программы дальнейших исследований (табл. 2).

Обсуждение

Основная идея обновленных рекомендаций EULAR 2025 г. по ведению пациентов с ББ — строгая персонафикация терапии с учетом конкретного пораженного органа, так как ответ на терапию и прогноз очень различаются в зависимости от этого. Это подтверждается и структурой самих рекомендаций, которые сгруппированы по основным клиническим проявлениям: поражение кожно-слизистых покровов, суставов, глаз, сосудов (артерий и вен), ЖКТ и ЦНС. Подчеркнут важный принцип: цель терапии — не просто снять симптомы, а предотвратить необратимое повреждение органов и максимально улучшить качество жизни пациента. Для этого требуется постоянный мониторинг состояния вовлеченных органов, исключение заболеваний, имитирующих ББ, и тесное взаимодействие мультидисциплинарной команды врачей [8].

Основой рекомендаций EULAR 2025 г. стали максимально проверенные данные контролируемых исследований. Для некоторых препаратов, таких как ТЦЗ, устекинумаб и ингибиторы Янус-киназы, были проведены только небольшие исследования или исследования с высоким риском систематической ошибки. Тем не менее, они были упомянуты в тексте, для того чтобы у врачей была возможность использовать их в лечении пациентов, которые не отвечают на терапию, предложенную в рекомендациях, и у которых другие научно обоснованные варианты не применимы. Это была сложная задача, поскольку нужна осторожность при упоминании возможности применения препарата, основанного на несравнительных и особенно ретроспективных исследованиях, из-за хорошо известных потенциальных систематических ошибок. С другой стороны, неупоминание этих препаратов может означать игнорирование до трети пациентов с ББ, у которых наблюдается первичная или вторичная неэффективность или переносимость иФНО-α, как известно из долгосрочных наблюдений реальной клинической практики [8].

Наиболее важным отличием обновленных рекомендаций по сравнению с версией 2018 г. является предпочтительное назначение иФНО-α у пациентов с поражением глаз, сосудов или нервной системы как для купирования текущего обострения, так и для поддерживающего лечения для предотвращения рецидивов. Это особенно важно для пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, специфичными для каждого органа. В предыдущих версиях иФНО-α рекомендовались пациентам, которые не отвечали на СБПВП, в первую очередь АЗА. Однако, учитывая важность быстрого и эффективного подавления воспаления для предотвращения необратимого повреждения органов и на основании исследований, показывающих преимущества

иФНО-α перед сБПВП, пациентам с поражением глаз, сосудов и нервной системы рекомендуется более раннее назначение иФНО-α. ГИБП можно использовать в сочетании с сБПВП после взвешивания рисков и пользы. Современная широкая доступность биоаналогов сделала этот подход более осуществимым с точки зрения затрат, но следует отметить, что при ББ нет сравнительных исследований эффективности оригинальных препаратов и биоаналогов [8]. Существует неудовлетворенная потребность в проведении проспективных исследований, в которых сравнивались бы стратегии, включающие поэтапный подход и применение иФНО-α в качестве препаратов первой линии у пациентов с ББ. Еще одной неудовлетворенной потребностью является основанная на доказательствах стратегия мониторинга пациентов с поражением органов. В качестве целей лечения, на основании опыта членов рабочей группы и неконтролируемых данных обсуждались отсутствие капиллярного просачивания красителя при ФАГ глазного дна у пациентов с увеитом, ремиссия клинических, лабораторных и рентгенологических данных при поражении сосудов и нервной системы, а также эндоскопическая ремиссия при поражении ЖКТ. Частота визитов к врачу может варьировать от еженедельного посещения у пациентов с активным увеитом, которые только начали лечение, до визитов каждые 3–6 месяцев у пациентов без активного поражения органов. Также необходимы

исследования, подтверждающие преимущества этих подходов к мониторингу. Более того, необходимы проспективные исследования, подтверждающие пользу одновременного применения сБПВП и иФНО-α, применения антикоагулянтов в сочетании с иммунодепрессантами. Реализация будущих исследований, перечисленных в таблице 2, позволит разработать более структурированный подход к лечению ББ, основанный на стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target).

Обновленные рекомендации продолжают поддерживать эффективную стратегию лечения кожно-слизистых проявлений и поражения суставов, в рамках которой колхицин рекомендован в качестве системного препарата первой линии. Как показали предыдущие РКИ, некоторым пациентам колхицин может быть недостаточно, особенно при язвах полости рта. Однако он предпочтителен в качестве препарата первой линии у пациентов, не имеющих поражения внутренних органов, из-за его относительно низкой стоимости и безопасности. Основным отличием по сравнению с рекомендациями по кожно-слизистому поражению 2018 г. стало определение методов лечения резистентного к колхицину фенотипа. В текущей пересмотренной версии на основании новых данных об их эффективности и безопасности рекомендованы АПР и иФНО-α. Стандартного определения рефрактерности при ББ не существует, и решение об эскалации терапии зависит от предпочтений пациента. Однако

Таблица 2. Программа дальнейших исследований

Тематика	Дальнейшие исследования
Общие положения	• Биомаркеры для диагностики и мониторинга активности заболевания • Более точное определение эндотипов ББ и выделение заболеваний, их имитирующих • Исследования, в которых сравниваются отдаленные результаты применения стандартного назначения сБПВП с последующим добавлением ГИБП и применения ГИБП в качестве препаратов первой линии у пациентов с различными органами поражениями • Определение пользы и риска одновременного применения сБПВП и ГИБП • Разработка стратегий снижения дозы ГК, сБПВП и ГИБП и их отмены • Разработка стратегий наблюдения за пациентами с поражением различных органов • Определение ремиссии, рецидива и рефрактерности для каждого типа поражения органов • РКИ с применением новейших ГИБП и ингибиторов Янус-киназ при поражении различных органов • Оптимальное лечение во время беременности и кормления грудью • Стандартизация показателей, используемых для оценки исходов в исследованиях, путем разработки базового набора • Изучение в ходе исследований по оценке эффективности лекарственных препаратов таких важных для пациентов показателей, как утомляемость и нетрудоспособность
Кожно-слизистые проявления	• Исследования с применением высокоэффективных местных ГК при язвах полости рта и гениталий • Индекс для определения минимального уровня активности кожно-слизистых проявлений, не требующих усиления терапии
Поражение суставов	• РКИ с применением АПР, ГИБП и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с поражением суставов, рефрактерных к терапии колхицином
Увеит	• Сравнительные РКИ эффективности ИНФ и АДА у пациентов с увеитом • РКИ по оценке эффективности и безопасности ИФН-β • Сравнение результатов лечения увеита, назначаемого с/без учета данных ФАГ глазного дна
Поражение сосудов	• РКИ для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в отношении предотвращения рецидивов венозного тромбоза, посттромботического синдрома и повторных артериальных окклюзий • Определение оптимальной дозы и продолжительности приема иммунодепрессантов после хирургического вмешательства по поводу аневризм периферических артерий
Поражение нервной системы	• Контролируемые исследования для определения оптимального подхода к ведению пациентов с первичным, рефрактерным и рецидивирующим паренхиматозным поражением нервной системы • Определение роли МРТ, других инструментальных и лабораторных исследований в принятии решений о выборе терапии и последующем наблюдении за пациентами с поражением нервной системы
Поражение ЖКТ	• Контролируемые исследования для определения оптимального подхода к ведению пациентов с первичным, рефрактерным и рецидивирующим поражением ЖКТ • Определение необходимости контрольной колоноскопии у пациентов с клинической ремиссией и оптимальных сроков проведения контрольной колоноскопии

Примечание: ББ – болезнь Бехчета; сБПВП – традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГК – глюкокортикоиды; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; АПР – апремиласт; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалимумаб; ИФН-β – интерферон β; ФАГ – флюоресцентная ангиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

следует понимать, что пациенты могут по-разному определять степень активности кожно-слизистых и суставных проявлений, которые они готовы терпеть, не переходя на другие препараты, потенциально обладающие НЯ.

Важной особенностью этих рекомендаций является многопрофильный состав рабочей группы. Тесное сотрудничество между врачами разных специальностей имеет решающее значение на каждом этапе, включая диагностику, определение поражения конкретных органов, уровня активности и тяжести их поражения, планирование лечения таким образом, чтобы охватить все необходимые сферы без перелечивания, мониторинг терапии при поражении конкретного органа, мониторинг вовлечения нового органа, необходимость изменения режима лечения, а также возможность отличать обострение ББ от других заболеваний, имитирующих ББ. Многопрофильная команда может значительно улучшить качество лечения пациентов с ББ.

Еще одной сильной стороной рекомендаций является участие в составе рабочей группы представителей 11 стран. ББ очень интересна в плане вариативности клинических проявлений в разных странах, например, высокой распространенности поражения ЖКТ на Дальнем Востоке и сосудов — на Ближнем Востоке, а также низкой распространенности положительного теста патергии в европейских странах. Другими различиями, которые необходимо принимать во внимание, являются национальные особенности систем здравоохранения, доступность новых препаратов, политика возмещения расходов, различия в восприятии пациентов и фоновый риск определенных осложнений, таких как латентный туберкулез, который может возобновиться во время лечения иФНО-α. Многонациональный состав рабочей группы позволил выявить и учесть эти различия в рекомендациях, направленных на помощь в ведении пациентов с ББ по всему миру, в которых предложены варианты решения различных ситуаций с учетом национальных особенностей.

Важной проблемой при разработке этих рекомендаций была неоднородность популяций участников клинических исследования и показателей исходов, что делало невозможным объединение результатов в рамках мета-анализа или сравнения различных методов лечения. Основной набор областей изучения ББ был подобран рабочей группой по оценке результатов в ревматологии при ББ (Outcome Measures in Rheumatology Bechet's Syndrome working group), и в настоящее время продолжается работа по разработке основного набора инструментов, который

охватывал бы каждый орган и общую оценку заболевания [69]. Еще одним ограничением было небольшое число пациентов в РКИ, что затрудняло интерпретацию результатов. В исследованиях при ББ из-за известных различий в тяжести заболевания и, возможно, реакции на лекарственные препараты, важен отдельный анализ для мужчин и женщин. Однако в большинстве проведенных исследований этого сделано не было. Более того, ни в одном из исследований препарата не анализировались такие важные для пациента проблемы, как утомляемость и нетрудоспособность.

Обновленные рекомендации призваны определить место конкретных терапевтических подходов с помощью алгоритма, основанного на поэтапном лечении поражения конкретного органа с учетом различной степени активности и тяжести. Такой дифференцированный подход позволяет более точно балансировать между необходимостью активного лечения (например, при угрожающих жизни сосудистых поражениях) и стремлением минимизировать риски побочных эффектов терапии при менее тяжелых проявлениях (поражение слизистых, кожи, суставов), где допустим поэтапный подход с учетом предпочтений пациента. Эти рекомендации отражают наилучшие имеющиеся фактические данные и опыт экспертов из различных дисциплин, и планируется, что они будут обновляться по мере поступления новых доказательств, чтобы улучшить ведение пациентов с ББ.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Лисицына Т.А., Решетняк Т.М.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Лисицына Т.А., Давыдова Г.А.

Критический обзор и редактирование: Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yazici H, Hatemi G, Yazici Y. Can we cure Behçet syndrome? *Curr Opin Immunol.* 2025;95:102597. doi: 10.1016/j.coi.2025.102597
2. Emmi G, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D. Behçet's syndrome. *Lancet.* 2024;403(10431):1093-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02629-6
3. Saadoun D, Bodaghi B, Cacoub P. Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390(7):640-651. doi: 10.1056/NEJMra2305712
4. Ozguler Y, Esatoglu SN, Hatemi G. Current pharmacological solutions for Behçet's syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(2):221-231. doi: 10.1080/14656566.2022.2155047
5. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al.; EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656-1662. doi: 10.1136/ard.2007.080432
6. 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
7. EULAR SOPs – Standard Operating Procedures for Task Forces 2025. URL: <https://www.eular.org/web/static/lib/pdfjs/web/viewer.html?file=https://www.eular.org/document/download/1288/44fd21f5-69ff-449e-a959-c1398468bfe1/1198> (Accessed 18th March 2026).
8. Hatemi G, Ramiro S, Ozguler Y, Esatoglu SN, Tomasson G, Barete S, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2026;85(6):1010-1025. doi: 10.1016/j.jard.2026.02.009

9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. doi: 10.1136/bmj.14898
10. Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Varas-Lorenzo C, Hazell L, Berkman ND, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: The Newcastle-Ottawa Scale and the RTI item bank. *Clin Epidemiol*. 2014;6:359-368. doi: 10.2147/CLEP.S66677
11. Ozguler Y, Esatoglu SN, Tomasson G, Falzon L, Barete S, Bettiol A, et al. Management of major organ involvement in Behcet syndrome: A systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations. *EULAR Rheumatology Open*. 2026;2(2):100152. doi: 10.1016/j.ero.2026.02.019
12. Esatoglu SN, Ozguler Y, Tomasson G, Falzon L, Barete S, Bettiol A, et al. Management of mucocutaneous and joint involvement of Behcet's syndrome: A systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations. *EULAR Rheumatology Open*. 2026;2(2):100150. doi: 10.1016/j.ero.2026.02.017
13. Gazel Ü, Kocakaya D, Hicret Topçu İ, Ömer Karataş H, Karabacak M, Atagündüz MP, et al. Risk of tuberculosis is increased in Behcet's disease compared to other rheumatological disorders after anti-TNF α treatments: A case series and review of the literature. *Türk J Med Sci*. 2021;51(4):1689-1694. doi: 10.3906/sag-2010-311
14. Burleigh A, Omoyinmi E, Papadopoulou C, Al-Abadi E, Hong Y, Price-Kuehne F, et al. Genetic testing of Behcet's disease using next-generation sequencing to identify monogenic mimics and HLA-B*51. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(12):3457-3470. doi: 10.1093/rheumatology/kead628
15. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behcet's syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1918-1928. doi: 10.1056/NEJMoa1816594
16. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behcet's syndrome – A phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1510-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1408684
17. Talarico R, Italiano N, Emmi G, Piga M, Cantarini L, Mattioli I, et al. Efficacy and safety of infliximab or adalimumab in severe mucocutaneous Behcet's syndrome refractory to traditional immunosuppressants: A 6-month, multicentre, randomised controlled, prospective, parallel group, single-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 17;ard-2024-226113. doi: 10.1136/ard-2024-226113
18. Lopalco G, Morrone M, Venerito V, Cantarini L, Emmi G, Espinosa G, et al. Exploring relief for Behcet's disease refractory oral ulcers: A comparison of TNF inhibitors versus apremilast. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(3):1302-1308. doi: 10.1093/rheumatology/keae274
19. London J, Régent A, Dion J, Jilet L, Jachiet M, Lidove O, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behcet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):681-684. doi: 10.1016/j.jaad.2021.11.045
20. Mirouse A, Barete S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al.; French Behcet's Network. Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1727-1732. doi: 10.1002/art.40912
21. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281-285. doi: 10.1056/NEJM199002013220501
22. Braun-Moscovici Y, Tavor Y, Markovits D, Toledano K, Rozin A, Nahir MA, et al. The effects of adalimumab in Behcet disease patients on clinical manifestations and on pro-inflammatory cytokines milieu: Long-term follow-up. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(5):289-293.
23. Mohammadi M, Shahrman F, Shams H, Akhlaghi M, Ashofteh F, Davatchi F. High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behcet's disease: A pilot double-blind controlled study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(9):1269-1276. doi: 10.1111/1756-185X.13095
24. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfrikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: A comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):593-597. doi: 10.1093/rheumatology/keq366
25. Tao T, Yang S, He D, Li Z, Chen B, Zhu L, et al. Intravitreal dexamethasone implants facilitate the management of refractory Behcet's uveitis with vasculitis. *Clin Immunol*. 2023;251:109633. doi: 10.1016/j.clim.2023.109633
26. Ghassemi F, Mirak SA, Chams H, Sabour S, Ahmadabadi MN, Davatchi F, et al. Characteristics of macular edema in Behcet disease after intravitreal bevacizumab injection. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(1):44-52. doi: 10.4103/jovr.jovr_254_15
27. Yang S, Huang Z, Hu Y, Zhang J, Liu X, Li H, et al. The efficacy of adalimumab as an initial treatment in patients with Behcet's retinal vasculitis. *Front Pharmacol*. 2021;12:609148. doi: 10.3389/fphar.2021.609148
28. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932-943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852
29. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, 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(10050):1183-1192. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3
30. Zhong Z, Deng D, Gao Y, Bu Q, Dai L, Feng X, et al. Combinations of immunomodulatory agents for prevention of uveitis relapse in patients with severe Behcet's disease already on corticosteroid therapy: A randomised, open-label, head-to-head trial. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(11):e780-e790. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00194-2
31. Barroso-García N, Martín-Varillas JL, Ferraz-Amaro I, Sánchez-Bilbao L, Martín-Gutiérrez A, Adán A, et al. Comparative study of adalimumab, infliximab and certolizumab pegol in the treatment of cystoid macular edema due to Behcet's disease. *J Clin Med*. 2024;13(23):7388. doi: 10.3390/jcm13237388
32. Barroso-García N, Atienza-Mateo B, Ferraz-Amaro I, Prieto-Peña D, Beltrán E, Adán A, et al. Anti-TNF vs tocilizumab in refractory uveitic cystoid macular edema due to Behcet's disease. Multicenter study of 49 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152153. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152153
33. 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 Behcet's disease: National multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2081-2089. doi: 10.1002/art.41026
34. Mesen S, Ozer MD, Batur M. Comparative results of use and switching of anti-TNF-alpha agents in adult Behcet's uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(Suppl 3):S521-S528. doi: 10.4103/IJO.IJO_2011_23
35. Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, et al. Anti-TNF- α therapy for refractory uveitis associated with Behcet's syndrome and sarcoidosis: A single center study of 131 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):223-230. doi: 10.1080/09273948.2020.1791346
36. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Sota J, et al. Predictors of sustained clinical response in patients with Behcet's disease-related uveitis treated with infliximab and adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1715-1720. doi: 10.1007/s10067-018-4092-4
37. Takeuchi M, Usui Y, Namba K, Keino H, Takeuchi M, Takase H, et al. Ten-year follow-up of infliximab treatment for uveitis in Behcet disease patients: A multicenter retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1095423. doi: 10.3389/fmed.2023.1095423
38. Ohno S, Umehayashi I, Matsukawa M, Goto T, Yano T. Safety and efficacy of infliximab in the treatment of refractory uveoretinitis in Behcet's disease: A large-scale, long-term postmarketing surveillance in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):2. doi: 10.1186/s13075-018-1793-7
39. Ucar D, Bircan BE, Rustamli N, Batu Oto B, Hamuryudan V, Hatemi G, et al. Development of posterior uveitis in Behcet syndrome patients with vitreous cells at baseline. *Ocul Immunol Inflamm*. 2025;33(2):243-249. doi: 10.1080/09273948.2024.2383315

40. Tugal-Tutkun I. Behçet's uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(4):219-224. doi: 10.4103/0974-9233.58425
41. Shirahama S, Kaburaki T, Matsuda J, Tanaka R, Nakahara H, Komae K, et al. The relationship between fluorescein angiography leakage after infliximab therapy and relapse of ocular inflammatory attacks in ocular Behçet's disease patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1166-1170. doi: 10.1080/09273948.2019.1641611
42. Hatemi G, Tukek NB, Esatoglu SN, Ozguler Y, Taflan SS, Uygunoglu U, et al. Infliximab for vascular involvement in Behçet's syndrome. *Clin Immunol*. 2023;253:109682. doi: 10.1016/j.clim.2023.109682
43. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNF α inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):256-261. doi: 10.1111/1756-185X.13778
44. Saadoun D, Maalouf G, Vieira M, Trad S, Lazaro E, Sacre K, et al. Infliximab versus cyclophosphamide for severe Behçet's syndrome. *NEJM Evid*. 2024;3(11):EVIDo2300354. doi: 10.1056/EVIDo2300354
45. Gaudric J, Jayet J, Saadoun D, Couture T, Ferfar Y, Davaine JM, et al. Factors influencing the recurrence of arterial involvement after surgical repair in Behçet disease. *J Vasc Surg*. 2020;72(5):1761-1769. doi: 10.1016/j.jvs.2020.01.076
46. Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):799-806. doi: 10.1093/rheumatology/kez352
47. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-based treatment versus disease-modifying anti-rheumatic drugs for venous thrombosis in Behçet's syndrome: A retrospective study of seventy patients with vascular involvement. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1500-1507. doi: 10.1002/art.40531
48. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: Immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol*. 2008;27(2):201-205. doi: 10.1007/s10067-007-0685-z
49. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, Balkar A, Kimyon G, Yazci A, et al. Behçet disease with vascular involvement: Effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e494. doi: 10.1097/MD.0000000000000494
50. Erol S, Gürün Kaya A, Arslan F, Hasanazade H, Daştan AO, Çiledağ A, et al. Does anticoagulation in combination with immunosuppressive therapy prevent recurrent thrombosis in Behçet's disease? *J Invest Med*. 2024;72(4):387-391. doi: 10.1177/10815589241232368
51. Vautier M, Gallien Y, Emmi G, Bettiol A, Karadag O, Bolek EC, et al. Direct oral anticoagulant for venous thrombosis in Behçet's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102783. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102783
52. Aksoy A, Colak S, Yagiz B, Coskun BN, Omma A, Yildiz Y, Sari A, et al. Predictors for the risk and severity of post-thrombotic syndrome in vascular Behçet's disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(6):1451-1459. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.02.007
53. Abacar KY, Boncukuoglu AE, Aksoy A, Kocakaya D, Cimsit C, Direskeneli H, et al. Anticoagulant treatment may decrease the relapse rate of pulmonary arterial involvement in Behçet's disease. *J Clin Rheumatol*. 2024;30(8):303-308. doi: 10.1097/RHU.0000000000002137
54. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: A stroke-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3348. doi: 10.1097/MD.0000000000003348
55. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet'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-S137.
56. Zou J, Cai JF, Ye JF, Guan JL. Tofacitinib as an alternative therapy for refractory intestinal Behçet's syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221124014. doi: 10.1177/1759720X221124014
57. Liu J, Yu X, Wang Z, Liu W, Liu X, Wang X, et al. Baricitinib for the treatment of intestinal Behçet's disease: A pilot study. *Clin Immunol*. 2023;247:109241. doi: 10.1016/j.clim.2023.109241
58. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R, et al. Efficacy of anti-TNF α in severe and refractory neuro-Behçet disease: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3550. doi: 10.1097/MD.0000000000003550
59. Wang X, Liu Y, Ao Y, Wang J, Liu J, Xu Y, et al. Infliximab for parenchymal neuro-Behçet's syndrome: Case series and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(10):2040-2048. doi: 10.55563/clinexprheumatol/5lnkd4
60. Yalcin Kehribar D, Gunaydin S, Ozgen M. Infliximab therapy in parenchymal neuro-Behçet's disease: A single-center experience. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(10):1302-1307. doi: 10.1111/1756-185X.14209
61. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e258. doi: 10.1212/NXI.0000000000000258
62. Rabia KE, Gizem G, Furkan S, Sanja G, Nihan CB, Yavuz P, et al. Long-term outcomes of infliximab treatment in neuro-Behçet syndrome: A single-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2024;43(10):3213-3221. doi: 10.1007/s10067-024-07118-9
63. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Kuwana M, Kawachi I, Kirino Y, et al. Effect of infliximab on chronic progressive neuro-Behçet's disease: Influence of the timing of introduction on the patient outcome. *Intern Med*. 2024;63(4):481-486. doi: 10.2169/internalmedicine.1969-23
64. Khitri MY, Bartoli A, Maalouf G, Deroux A, Salvarani C, Emmi G, et al. Tocilizumab in Behçet disease: A multicenter study of 30 patients. *J Rheumatol*. 2023;50(7):916-923. doi: 10.3899/jrheum.221106
65. Arida A, Saadoun D, Sfrikakis PP. IL-6 blockade for Behçet's disease: Review on 31 anti-TNF naive and 45 anti-TNF experienced patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(8):1575-1583. doi: 10.55563/clinexprheumatol/avhxp6
66. Karabulut Y. Use of non-TNF biologics for the treatment of neuro-Behçet's disease: Literature review and 2 refractory cases of monoclonal anti-TNFs treated with tocilizumab. *Eur J Rheumatol*. 2021;8(4):223-227. doi: 10.5152/eurjheum.2021.20160
67. Liu J, Yan D, Wang Z, Yang Y, Zhang S, Wu D, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: Case series and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20971908. doi: 10.1177/1759720X20971908
68. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behçet's syndrome: Report of two cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1923-1924. doi: 10.1093/rheumatology/ket130
69. Hatemi G, Meara A, Özgüler Y, Direskeneli H, Mahr A, Shea B, et al.; Outcome Measures in Rheumatology Behçet's Syndrome Working Group. Core set of domains for outcome measures in Behçet's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(4):691-699. doi: 10.1002/acr.24511

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

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

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

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