

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

З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

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

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

Каждое положение или рекомендация проходили голосование дважды по кругу Delphi.

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

Рекомендации

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

- азатиоприн;
- глюкокортикоиды (ГК).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Категории доказательности и основания для рекомендаций

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

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

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

- циклофосфамид, пульс-терапию ГК.

При венозном тромбозе конечностей назначают:

- азатиоприн по 2,5 мг/кг/сут.

При аневризмах легочных и периферических артерий показаны:

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

Доказательств эффективности лечения при патологии крупных сосудов нет.

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

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

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

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

Используют:

- сульфасалазин;
- ГК;
- азатиоприн;
- ингибиторы ФНО α (до хирургического вмешательства).

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

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

- колхицин 1—2 мг/сут.

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

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

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

- ГК;
- азатиоприн;
- циклофосфамид;
- ингибиторы ФНО α .

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

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

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

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

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

- локально ГК.

При узловой эритеме:

- колхицин.

При резистентных случаях:

- ингибиторы ФНО α .

Локальная терапия, например ГК, используется как первая линия лечения. При резистентных формах слизистых проявлений показаны азатиоприн и даже антагонисты ФНО α .

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

Л И Т Е Р А Т У Р А

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