

Порсохонова Д.Ф.¹, Новоселов В.С.², Якубович А.И.³, Раджабова Ю.Н.¹, Максимов И.С.²

ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА В СРЕДНЕАЗИАТСКОМ РЕГИОНЕ

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава Республики Узбекистан, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан;

²Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Россия;

³Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия

Статья посвящена актуальным проблемам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения болезни Бехчета. Обосновывается необходимость всестороннего анализа возможных причин и особенностей течения болезни Бехчета на современном этапе, необходимость учёта целесообразности и финансовых возможностей пациента при назначении тех или иных диагностических и лечебных методик. Сделан вывод о важности составления единого алгоритма диагностики и лечения болезни Бехчета с целью предупреждения ятрогенных осложнений и смертельных исходов заболевания.

Ключевые слова: обзор; болезнь Бехчета; лечение; диагностика.

Для цитирования: Порсохонова Д.Ф., Новоселов В.С., Якубович А.И., Раджабова Ю.Н., Максимов И.С. Проблемы и особенности современного течения и лечения болезни Бехчета в среднеазиатском регионе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(1–2): 24–28.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.07.2019

Принята к печати 27.07.2019

Porsokhonova D.F.¹, Novoselov V.S.², Yakubovich A.I.³, Radzhabova Yu.N.¹, Maximov I.S.²

PROBLEMS AND FEATURES OF THE MODERN COURSE AND TREATMENT OF BEHCET'S DISEASE IN THE CENTRAL ASIAN REGION

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

²Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation;

³Department of Dermatology and Venereology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Russian Federation

Actual problems of etiopathogenesis, clinic, diagnostics and treatment of Behcet's disease are described. The importance of a comprehensive analysis of the causes and characteristics of the course of Behcet's disease is shown. The need to take into account the appropriateness and financial capabilities of the patient when prescribing various diagnostic and treatment techniques is described. The importance of uniform diagnostic algorithm for the diagnosis and treatment of the disease in order to avoid iatrogenic complications and deaths is shown.

Key words: review; Behcet's disease; treatment; diagnosis.

For citation: Porsokhonova D.F., Novoselov V.S., Yakubovich A.I., Radzhabova Yu.N., Maksimov I.S. Problems and features of the modern course and treatment of Behcet's disease in the Central Asian region. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2019; 22(1–2): 24–28. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 04 July 2019

Accepted 27 July 2019

Для корреспонденции:

Максимов Иван Сергеевич, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, г. Москва, Россия. E-mail: maximov.is@mail.ru

For correspondence:

Ivan S. Maximov, assistant of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation. E-mail: maximov.is@mail.ru

Information about authors: Novoselov Victor, <https://orcid.org/0000-0003-3067-8915>; Maximov Ivan, <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>; Radzhabova Yulduz, <https://orcid.org/0000-0002-9827-6704>; Porsokhonova Delya, <https://orcid.org/0000-0003-1566-5964>; Yakubovich Andrey, <https://orcid.org/0000-0002-0171-9215>.

Болезнь Бехчета (ББ) – заболевание из группы системных васкулитов, сопровождающееся поражением мелких и средних артерий и вен. Характеризуется наличием рецидивирующих эрозивных поражений слизистых рта, гениталий, глаз, кожи с вовлечением в процесс внутренних органов и суставов [1–3]. Проявления ББ многообразны и могут включать афтозный стоматит, язвы гениталий, кожную и подкожную узловатую эритему, увеит, артрит, васкулит, дисфункцию лёгких, почек, желудка, менингоэнцефалит [4–7]. Диагностика ББ основана на клинических и лабораторных данных; лечение, как правило, включает в себя местную и системную иммуносупрессивную терапию. ББ протекает с периодами рецидивов и ремиссий, осложнениями со стороны вовлечённых органов. При изолированной форме ББ, затрагивающей только наружные слизистые оболочки, прогноз заболевания удовлетворительный. В случае вовлечения глаз, центральной нервной системы (ЦНС), сосудов внутренних органов течение болезни прогностически неблагоприятно. Профилактика ББ не разработана ввиду неясности причин и механизмов развития.

ББ была открыта ещё в начале XX века турецким учёным Х. Бехчетом и характеризуется мультиорганностью вызываемых поражений. Заболевание наиболее распространено в странах Средиземноморья, Ближнего и Дальнего Востока (Турция, Япония). Мужчины болеют в 2–3 раза чаще, чем женщины [2]. Распределение болезни по полу и возрасту имеет определённые особенности. В разных географических областях мира описано преобладание болезни у лиц того или другого пола. Например, более высокая распространённость ББ у взрослых женщин имеет место в Корее, Израиле, Сингапуре, в то время как ББ у мужчин чаще наблюдается в Вест-Индии, Испании, Японии, Иордании, Иране и Турции [8]. Влияние пола на течение и прогноз болезни является одной из актуальных проблем в изучении ББ. В недавних исследованиях было показано, что мужской пол и начало болезни в раннем возрасте ассоциируются с более тяжёлыми проявлениями ББ, среди которых поражение сосудов (тромбозы и др.), глаз, пищеварительного тракта и ЦНС [9]. Однако надо отметить, что у значительного числа взрослых больных первые симптомы заболевания появляются в детстве, но лишь спустя годы развивается полный тип болезни. Это может иметь значение для прогноза болезни, поскольку есть сообщения, что взрослые больные, у которых первые симптомы заболевания появились в молодом возрасте, имеют худший прогноз, чем пациенты с началом болезни после 40 лет [10]. У детей заболевание встречается редко и обычно формируется в возрасте от 7 до 13 лет, однако развитие ББ в детстве может указывать на семейный характер заболевания [3, 11].

ББ вызывает особый интерес не только в силу неясности причин и особенностей ведения пациентов, а также сложности подбора оптимального лечебно-диагностического алгоритма. Кто подвержен риску заболевания? При каких условиях изолированная форма ББ переходит в системную? Имеется ли генетическая предрасположенность к ББ? Какие диагностические методы необходимы для правильной диагностики ББ? С чего начинать терапию ББ? Насколько оправдано назначение гормонов, цитостатиков и/или иммунодепрессантов? Как избежать системных осложнений и летального исхода? Кто должен лечить ББ? Вот лишь неполный перечень вопросов, который возникает при изучении данного заболевания.

Из эпидемиологических особенностей, выявленных в прошлом веке, следует отметить характерную тенденцию распространения заболевания в «странах Великого Шёлкового пути» [2, 4], которая сохраняется и поныне, хотя миграционные потоки полностью трансформировались. Спорадическая встречаемость не позволяет провести статистически достоверные исследования. Вполне естественно, что со времени открытия заболевания произошли существенные изменения как в его клинической картине, так и в трактовке патогенетических и лечебных подходов.

Пациенты с ББ рассредоточены по врачам разных специальностей. В зависимости от преобладания и степени важности жалоб они могут наблюдаться у ревматологов, гастроэнтерологов, окулистов, стоматологов и дерматовенерологов; как правило, они не знают, у каких именно врачей должны лечиться, поскольку изолированное обращение по поводу того или иного симптома может ввести в заблуждение даже опытного специалиста. Так, например, пациенты с ББ часто оказываются на приёме у окулиста с симптомами увеита, иридоциклита, хориоретинита, либо у стоматолога с явлениями афтозного стоматита и др. [5, 12–14].

Учитывая, что заболевание было открыто в эпоху только зарождавшихся микробиологических открытий, вполне закономерно, что выявляемые при ББ инфекционные агенты могли иметь второстепенное значение, не являясь истиной причиной заболевания. Локализация основных элементов на слизистой полости рта и гениталий допускает участие инфекций, передающихся преимущественно половым путём (ИППП), в его развитии. Однако и диагностика ИППП в тот период имела ряд существенных недостатков ввиду отсутствия питательных сред и аппаратуры для микроскопии возбудителей, не говоря уже о ПЦР-диагностике, совершившей революцию в микробиологии только в конце XX века.

В патогенезе ББ важная роль отводится аутоиммунному процессу, в связи с чем одним из базовых компонентов лечения является терапия стероидами и цитостатиками [8, 15]. Однако существует мнение о бактериально-вирусной природе заболевания, согласно которой ведущая роль в происхождении ББ принадлежит стрептококкам и вирусу простого герпеса (ВПГ) [16]. Данная теория не получила ни подтверждения, ни опровержения, так как в значительной доле случаев отмечается выделение возбудителей вышеуказанных инфекций как из отделяемого мочеполовых путей, так и непосредственно с эрозивно-язвенных очагов. Дебют заболевания часто приходится на возраст 25–30 лет, и это так или иначе совпадает с периодом максимальной сексуальной активности населения, в то же время практически не зарегистрировано случаев одновременного присутствия ББ у половых партнёров. Однако аналогичная ситуация наблюдается и с некоторыми ИППП «нового поколения», такими как микоплазмоз или вирус папилломы человека (ВПЧ) и ВПГ, когда симптомы инфекции могут быть более выражены только у одного партнёра. Как правило, это связано с особенностями иммунного ответа. В литературе описаны случаи воспалительных заболеваний сосудов и системных заболеваний соединительной ткани при хламидийной и уреамикоплазменной инфекции [17–20], возможно, связанные с запуском каскада аутоиммунных реакций, изначально возникших в ответ на инфекционное воздействие. Поэтому в свете современных данных наиболее вероятным механизмом патогенеза при ББ представляется воздействие вирусов,

бактерий, которые запускают аутоиммунный механизм при наличии генетической предрасположенности [21].

Вызывает определённый интерес наличие неврологической симптоматики у пациентов с ББ, наблюдающееся у 5–30% больных: менингоэнцефалит (так называемый «ангио-Бехчет»), реже встречающиеся гемихорея, межъядерная офтальмоплегия, эпилептические припадки, мигрень без ауры, поражение спинного мозга, сенсорная полиневропатия, изолированные поражения отдельных черепно-мозговых нервов, которые также присутствуют не у всех больных [21–25]. Возможно, неврологические симптомы вызваны присутствием герпесвирусной инфекции, которая также выявляется у пациентов с повышенной частотой.

Единая тактика ведения таких пациентов не отработана. Рекомендуемый к настоящему моменту стандарт обследования предусматривает исключение целого ряда заболеваний, сопровождающихся эрозивно-язвенными поражениями половых путей и слизистой полости рта, к числу которых относятся эрозивный баланопостит, сифилис, мягкий шанкр, генитальный герпес, шанкриформная пиодермия, острая язва Чапина–Липшютца, чесоточная эктима, кожный лейшманиоз, молниеносная гангрена половых органов, злокачественные новообразования, бартолинит, гонорейные и трихомонадные язвы и эрозии и др. [26, 27]. Для исключения всех этих нозологий требуется провести целый ряд дифференциально-диагностических тестов, позволяющих сузить диагностический поиск. Однако и в этом случае для установления окончательного диагноза потребуются, как минимум, генетическое исследование. Генетическая предрасположенность с идентификацией HLA-B51 определена лишь в нескольких популяциях [28–30]. В среднеазиатском регионе подобные исследования не проводились. Типирование генов является весьма дорогостоящей методикой, которую желательно проводить в рамках крупномасштабных скрининговых исследований в сравнении со здоровым контингентом. В дальнейшем, при выявлении достоверно повышенной частоты присутствия тех или иных генов, маркирующих ББ в данной конкретной популяции, реально будет проводить тестирование на искомый антиген в индивидуальном порядке. Подобное исследование должно быть поставлено на поток, но и оно является достаточно дорогостоящим.

К особенностям современного течения ББ следует также отнести бесконтрольный приём лекарственных препаратов, который существенным образом влияет на классическое течение заболевания.

В связи с неясной природой заболевания подходы к лечению ББ также остаются симптоматическими и подчас противоречивыми. На сегодняшний день применяются кортикостероиды, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, антибактериальные/противовирусные препараты, витаминотерапия и т. д. [31–33]. С учётом аутоиммунного компонента патогенеза, базисной терапией при ББ считается применение кортикостероидов. Однако, если допустить роль инфекции в развитии ББ, назначение кортикостероидов может лишь ослабить противоионфекционный иммунитет и способствовать дальнейшему развитию инфекции. Исследования последних лет указывают на эффективность антицитокиновой терапии у пациентов с ББ (так, описаны положительные результаты назначения инфликсимаба – ингибитора фактора некроза опухоли), однако она приносит лишь временный эффект [31, 34, 35]. Некоторые авторы предлагают использовать противовирусные средства

в связи с предполагаемой вирусной природой заболевания [36]. Противовирусные препараты не обладают таким спектром побочных эффектов, как кортикостероидная терапия, но их назначение также нуждается в лабораторных критериях, которые бы позволили вести мониторинг негативации вирусной инфекции, если таковая имела место. Аналогично обстоит дело и с назначением антибиотиков, поскольку до конца не выяснено, какой именно возбудитель может играть ведущую этиологическую роль в активации ББ. В результате суммарный побочный эффект от назначения всех групп препаратов может либо усугубить состояние пациента, либо вызвать резистентность к проводимой терапии, что в условиях рецидивирующего течения заболевания создаёт дополнительные сложности. Сомнения в необходимости обязательного назначения стероидных гормонов объясняются не только наличием инфекции половых путей, но и частыми случаями обострения ББ на фоне иммунокомпромиссных состояний, таких как беременность, приём гормональных контрацептивов, нервные стрессы.

У пациентов с ББ, находившихся под нашим наблюдением, также с повышенной частотой (50–75% случаев) отмечались ИППП и неспецифические возбудители. Подробный скрининг на присутствие инфекционных агентов с использованием специальных питательных сред и ПЦР-диагностики позволил выявить присутствие тех или иных инфекционных агентов практически у всех пациентов группы наблюдения. Наши данные указывают на достаточно высокую встречаемость *Ureaplasma urealyticum*, ВПГ-I, ВПГ-II, ВПЧ 16/18 у пациентов с проявлениями ББ [37]. В таких случаях, по нашему мнению, терапия должна быть поэтапной: в первую очередь следует проводить антибактериальное лечение; затем, при наличии вирусной инфекции, противовирусное; далее – противокандидозное с целью профилактики и/или лечения кандидозных осложнений. По результатам такого лечения должна проводиться оценка состояния пациента для определения потребности в стероидной или цитостатической терапии. Возможно, после антибактериального/противовирусного лечения с прохождением контрольного тестирования на присутствие выявленных возбудителей следует назначить повторную консультацию смежных специалистов с целью оценки состояния органов-мишеней, а также должен быть проведён мониторинг показателей воспаления и аутоиммунных реакций крови. И только после этого при наличии показаний пациенту может быть назначена стероидная терапия.

Таким образом, ведение пациентов с ББ представляет собой сложную многокомпонентную медицинскую задачу, которая усложняется необходимостью совмещения всестороннего обследования и учёта финансовых возможностей пациента. Все вышеперечисленные особенности следует принять во внимание во избежание неоправданных диагностических вмешательств и ятрогенных осложнений. В связи с этим, более тщательное обследование пациентов с ББ с использованием современных диагностических возможностей (таких как ПЦР) и привлечением смежных специалистов, возможно, заставит пересмотреть традиционно сложившиеся подходы к ведению ББ. При этом создание согласованного лечебно-диагностического алгоритма с минимальными побочными эффектами может не только сократить масштабы диагностического поиска, но и свести к минимуму процент осложнений, включая летальные, а также уменьшить неоправданные затраты на лечение пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Катина М.А. Болезнь Бехчета: современные аспекты. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2009; (2): 42–7.
2. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51(1): 52–8.
3. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Якупова З.Н., Хасанова Э.Р. Болезнь Бехчета в терапевтической клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(4): 545–8.
4. Арифов С.С. *Клиническая дерматология и венерология. Атлас*. Ташкент; 2008.
5. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Гвоздюк Н.А., Любимова Н.В. Увеиты при болезни Бехчета у детей. Анализ литературы и описание случаев. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014; (1): 17–21.
6. Kesen M.R., Goldstein D.A., Tessler H.H. Uveitis associated with pediatric Behcet's disease in the American Midwest. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146(6): 819–27.
7. Zouboulis Ch.C. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 1999; 150(6): 488–98.
8. Алекберова З.С., Елонаков А.В., Голоева Р.Г. Современная терапия болезни Бехчета. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14(8): 578–82.
9. Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N., Ozyazgan Y., Mat C., Hamuryudan V., et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(1): 60–76.
10. Yazici H., Tuzun Y., Pazarli H., Yurdakul S., Ozyazgan Y., Ozdogan H., et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1984; 43(6): 783–9.
11. Абидов А.М., Журавлева, Л.В., Абдуллаходжаев К.А., Гильдиева А.С., Собиров С.П. Случай болезни Бехчета у 13-летней девочки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008; (5): 28–31.
12. Ajili F., Bellakhal S., Ben Abdelhafidh N., Mrabet A., Zouari B., Maalej A. et al. Characteristics of ocular involvement in Behcet disease in Tunisia: Monocentric study and review of literature. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2015; 63(2): 85–90.
13. Ohno S., Umebayashi 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.
14. Lee J.H., Lee C.S., Lee S.C. Interferon alpha-2a treatment for refractory Behcet uveitis in Korean patients. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1): 52.
15. Barnes C. Treatment of Behcet's syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45(3): 245–7.
16. Манищенко Ю.А., Коломиец В.И., Некрасова Н.Б., Вертий О.А., Корниенко В.В. Особенности диагностики болезни Бехчета. *Украинский ревматологический журнал*. 2013; 51(1): 96–9.
17. Kreutmayer S., Csordas A., Kern J., Maass V., Almanzar G., Offterdinger M., et al. Chlamydia pneumoniae infection acts as an endothelial stressor with the potential to initiate the earliest heat shock protein 60-dependent inflammatory stage of atherosclerosis. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18(3): 259–68.
18. Fu M., Chen L.H., Xia G., Zhang Y. Effects of Ureaplasma urealyticum lipid-associated membrane proteins on rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(5): 1655–70.
19. Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии. *Детские инфекции*. 2013; 3: 3–8.
20. Сорока Н.Ф. Ревматоидный артрит и Chlamydia trachomatis. *Клиницист*. 2010; (1): 83–9.
21. Шукурова С.М., Махсудова М.Х. Поражение нервной системы при болезни Бехчета. *Русский медицинский журнал*. 2017; (7): 457–61.
22. Siva A., Kantarci O.H., Saip S., Altintas A., Hamuryudan V., Islak C., et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J. Neurol.* 2001; 248(2): 95–103.
23. Houman M.H., Bellakhal S., Ben Salem T., Hamzaoui A., Braham A., Lamloom M., et al. Characteristics of neurological manifestations of Behcet's disease: a retrospective monocentric study in Tunisia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115(10): 2015–8.
24. Hamzaoui K., Houman M., Hamzaoui A. Regulatory T cells in cerebrospinal fluid from Behcet's disease with neurological manifestations. *J. Neuroimmunol.* 2007; 187(1–2): 201–4.
25. Siva A., Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behcet's syndrome and its differential diagnosis. *J. Neurol.* 2009; 256(4): 513–29.
26. Васильев М.М., Денисова В.М. Эпидемиология, диагностика и лечение больных с эрозивно-язвенными поражениями половых органов, ассоциированными с бактериальной инфекцией, а также с вирусами из семейства герпесов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; (1): 16–22.
27. Прохоренков В.И., Цурган К. Дифференциальная диагностика эрозивно-язвенных поражений гениталий. *Consilium Medicum*. 2004; (6)3: 218–22.
28. Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Иммуно-генетические аспекты болезни Бехчета. *Научно-практический журнал Дерматовенерологии и Эстетической Медицины*. 2016; 3: 5–8. https://dermatology.uz/images/jurnal/2016/DERMATOLOGIYA_N_3-4_2016.pdf
29. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60(11): 996–1002.
30. Puccetti A., Pelosi A., Fiore P.F., Patuzzo G., Lunardi C., Dolcino M. MicroRNA expression profiling in Behcet's disease. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 2405150. doi: 10.1155/2018/2405150. doi: 10.1155/2018/2405150.
31. Hatemi G., Silman A., Bang D., Bodaghi B., Chamberlain A.M., Gul A. et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(12): 1656–62.
32. Ozdal P.C., Ortac S., Taskintuna I., Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behcet's disease. *Doc. Ophthalmol.* 2002; 105(3): 301–12.
33. Park Y.E., Cheon J.H. Updated treatment strategies for intestinal Behcet's disease. *Korean J. Intern. Med.* 2018; 33(1): 1–19.
34. Алекберова З.С., Танковский В.Э., Елонаков А.В. Применение инфликсимаба при болезни Бехчета (собственные наблюдения). *Русский медицинский журнал*. 2005; 13(24): 1595–7.
35. 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 Behcet's disease. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13: 521–7. doi: 10.2147/OPHTH.S198648.
36. Bolek E.C., Sari A., Kilic L., Karadag O. Interferon alpha might be an alternative therapeutic choice for refractory Neuro-Behcet's disease. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29: 153. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.015.
37. Порсохонова Д.Ф., Мирсаидова М.А., Раджабова Ю.Н. Комплексная терапия болезни Бехчета с использованием лазерного аппарата «Матрикс–ВЛОК». *Научно-практический журнал Дерматовенерологии и Эстетической Медицины*. 2018; 38(2): 43–46. https://dermatology.uz/images/jurnal/2018/Jurnal_2-2018_compressed.pdf

REFERENCES

- Adaskevich V.P., Katina M.A. Behcet disease: modern aspects. *Consilium Medicum. Dermatology. Russian Journal*. 2009; (2): 42–7. (in Russian)
- Alekberova Z.S. Behcet's disease (lecture). *Scientific and practical rheumatology. Russian Journal (Nauchno-prakticheskaya revmatologiya)*. 2013; 51(1): 52–8. (in Russian)
- Khamitov R.F., Palmova L.Yu., Yakupova Z.N., Khasanova E.R. Behcet's disease in therapeutic practice. *Kazan Medical Journal. Russian Journal (Kazanskiy medicinskiy zhurnal)*. 2013; 94(4): 545–8. (in Russian)
- Arifov S.S. Clinical Dermatology and Venereology. Atlas. Tashkent; 2008.
- Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Gvozdyuk N.A., Lyubimova N.V. Uveitis in Behcet's disease in children. Literature review and case description. *Russian pediatric ophthalmology. Russian Journal (Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya)*. 2014; (1): 17–21. (in Russian)
- Kesen M.R., Goldstein D.A., Tessler H.H. Uveitis associated with pediatric disease in the American Midwest. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146(6): 819–27.
- Zouboulis Ch.C. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 1999; 150(6): 488–98.
- Alekberova Z.S., Elonakov A.V., Goloeva R.G. Modern therapy Behcet disease. *Russian medical journal. Russian Journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2006; 14(8): 578–82. (in Russian)
- Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N., Ozyazgan Y., Mat C., Hamuryudan V. et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(1): 60–76.
- Yazici H., Tuzun Y., Pazarli H., Yurdakul S., Ozyazgan Y., Ozdoan H., et al. Influence of the age of onset and patient control. *Ann. Rheum. Dis.* 1984; 43(6): 783–9.
- Abidov A.M., Zhuravleva L.V., Abdullakhodzhaev K.A., Gildieva A.S., Sobirov S.P. Behcet case of a 13-year-old girl. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2008; (5): 28–31. (in Russian)
- Ajili F., Bellakhal S., Ben Abdelhafidh N., Mrabet A., Zouari B., Maalej A., et al. Behcet disease in Tunisia: Monocentric study and review of literature. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2015; 63(2): 85–90.
- Ohno S., Umebayashi 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. *Arthr. Res. Ther.* 2019; 21(1): 2.
- Lee J.H., Lee C.S., Lee S.C. Interferon alpha-2a treatment for refractory Behcet uveitis in Korean patients. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1): 52.
- Barnes C. Treatment of Behcet's syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45(3): 245–7.
- Manishchenkova Yu.A., Kolomiets V.I., Nekrasova N.B., Vertiy O.A., Kornienko V.V. Features of diagnosis Behcet's disease. *Ukrainian rheumatological journal (Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal)*. 2013; 51 (1): 96–9. (in Russian)
- Kreutmayer S., Csordas A., Kern J., Maass V., Almanzar G., Offtender M., et al. Chlamydia pneumoniae infection acts as an endothelial stressor with the potential to initiate the earliest heat shock protein 60-dependent inflammatory stage of atherosclerosis. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18(3): 259–68.
- Fu M., Chen L.H., Xia G., Zhang Y. Effects of Ureaplasma urealyticum lipid-associated membrane proteins on rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(5): 1655–70.
- Mazankova L.N., Grigoriev K.I. Infectious diseases in children: a role in the occurrence of somatic pathology. *Children's infections. Russian Journal (Detskie infektsii)*. 2013; 3: 3–8. (in Russian)
- Soroka N.F. Rheumatoid arthritis and Chlamydia trachomatis. *Clinician. Russian Journal (Klinicist)*. 2010; (1): 83–9. (in Russian)
- Shukurova S.M., Makhstudova M.Kh. The defeat of the nervous system in Behcet's disease. *Russian medical journal. Russian Journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2017; (7): 457–61. (in Russian)
- Siva A., Kantarci O.H., Saip S., Altintas A., Hamuryudan V., Islak C., et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J. Neurol.* 2001; 248(2): 95–103.
- Houman M.H., Bellakhal S., Ben Salem T., Hamzaoui A., Braham A., Lamloum M., et al. Characteristics of neurological manifestations of Behcet's disease: a retrospective monocentric study in Tunisia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115(10): 2015–8.
- Hamzaoui K., Houman M., Hamzaoui A. Regulatory T cells in cerebrospinal fluid from Behcet's disease with neurological manifestations. *J. Neuroimmunol.* 2007; 187(1–2): 201–4.
- Siva A., Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behcet's syndrome and its differential diagnosis. *J. Neurol.* 2009; 256(4): 513–29.
- Vasiliev M.M., Denisova V.M. Epidemiology, diagnosis and treatment of patients with erosive and ulcerative lesions of the genital organs associated with a bacterial infection, as well as viruses from the herpes family. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2009; (1): 16–22. (in Russian)
- Prokhorenkov V.I., Tsurgan K. Differential diagnosis of erosive and ulcerative lesions of the genitals. *Consilium Medicum. Russian Journal*. 2004; 6(3): 218–22. (in Russian)
- Mirsaidova M.A., Radjabova Yu.N. Immunogenetic aspects of Behcet's disease. (a literature review). *Scientific and practical journal of dermatovenerology and aesthetic medicine. Uzbekistan Journal. Dermatovenerologiya va estetik tibbiyot (Nauchno-prakticheskii zhurnal dermatovenerologiy i esteticheskoy meditsiny)*. 2016; (3–4): 5–8. (in Russian) https://dermatology.uz/images/jurnal/2016/DERMATOLOGIYA_N_3-4_2016.pdf
- Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60(11): 996–1002.
- Puccetti A., Pelosi A., Fiore P.F., Patuzzo G., Lunardi C., Dolcino M. MicroRNA Expression Profiling in Behcet's Disease. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 2405150. doi: 10.1155/2018/2405150.
- Hatemi G., Silman A., Bang D., Bodaghi B., Chamberlain A.M., Gul A. et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(12): 1656–62.
- Ozdal P.C., Ortac S., Taskintuna I., Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behcet's disease. *Doc. Ophthalmol.* 2002; 105(3): 301–12.
- Park Y.E., Cheon J.H. Updated treatment strategies for intestinal Behcet's disease. *Korean J. Intern. Med.* 2018; 33(1): 1–19.
- Alekberova Z.S., Tankovskiy V.E., Elonakov A.V. Use of infliximab in Behcet's disease (own observations). *Russian medical journal. Russian Journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2005; 24(13): 1595–7. (in Russian)
- 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 Behcet's disease. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13: 521–7. doi: 10.2147/OPHTH.S198648.
- Bolek E.C., Sari A., Kilic L., Karadag O. Interferon alpha might be an alternative therapeutic choice for refractory Neuro-Behcet's disease. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019; (29): 153.
- Porsokhonova D.F., Mirsaidova M.A., Radjabova Yu.N. Complex therapy of Behcet's disease using the Matrix-VLOK laser apparatus. *Scientific and practical journal of dermatovenerology and aesthetic medicine. Uzbekistan Journal. Dermatovenerologiya va estetik tibbiyot (Nauchno-prakticheskii zhurnal dermatovenerologii i esteticheskoy meditsiny)*. 2018; (2): 43–6. https://dermatology.uz/images/jurnal/2018/Jurnal_2-2018_compressed.pdf