Обзор литературы
УДК 615.03:616.31
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-1-23

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ АФТОЗНЫЙ СТОМАТИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Владислав Олегович Демидов[1]✉, Ольга Валерьевна Виноградова[2], Анна Алексеевна Бакуринских[3]

[1,2,3]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
[1]✉demawatar005@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0001-1865-8658
[2]vin0717@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0007-6717-3298
[3]a.bakurinskikh-farma@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0007-2720-1506

Аннотация. Рецидивирующие язвы при афтозном стоматите часто являются первыми проявлениями болезни Бехчета и встречаются в 95-100 % случаев. Распознавание кожно-слизистых поражений при данном заболевании очень важно для диагностики на ранней стадии, назначения соответствующего лечения и предотвращения поражения основных органов. Однако в настоящее время диагностика заключается преимущественно в поиске клинических проявлений из-за отсутствия специфических диагностических тестов. В работе собрана информация об актуальных методах диагностики (критерии ISGBD и ICBD) и фармакологических средствах, применяемых в лечении проявлений болезни Бехчета в полости рта: глюкокортикоиды (Метилпреднизолон, Преднизолон), средства, влияющие на обмен мочевой кислоты (Колхицин), иммунодепрессанты (Азатиоприн, Апремиласт), ингибиторы TNF-α (Инфликсимаб, Этанерцепт), иммуностимуляторы (рекомбинантный Интерферон-α) и экспериментальные препараты (Устекинумаб, Анти-IL1).

Ключевые слова: болезнь Бехчета, афты, полость рта, терапия, препараты, диагностика

Для цитирования: Демидов В.О. Рецидивирующий афтозный стоматит как проявление болезни Бехчета, диагностические критерии, современные принципы лечения / В.О. Демидов, О.В. Виноградова, А.А. Бакуринских // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 1. – С. 140-147. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-1-23.

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS AS A MANIFESTATION OF BEHCET'S DISEASE, DIAGNOSTIC CRITERIA, MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT

Vladislav O. Demidov[1]✉, Olga V. Vinogradova[2], Anna A. Bakurinskikh[3]

[1,2,3]Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia
[1]✉demawatar005@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0001-1865-8658
[2]vin0717@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0007-6717-3298
[3]a.bakurinskikh-farma@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0007-2720-1506

Abstract. Recurrent ulcers in aphthous stomatitis are often the first manifestation of Behçet's disease and occur in 95-100 % of cases. Recognition of cutaneous and mucosal lesions in this disease is very important for early diagnostics, appropriate treatment and prevention of major organ damage. However, at present, diagnosis consists mainly in the search for clinical manifestations due to the lack of specific diagnostic tests. This paper presents the information on current diagnostic methods (ISGBD and ICBD criteria) and pharmacological agents used in the treatment of oral manifestations of Behcet's disease: Glucocorticoids (Methylprednisolone, Prednisolone), agents affecting uric acid metabolism (Colchicine), immunosuppressants (Azathioprine, Apremilast), TNF-α inhibitors (Infliximab, Etanercept), immunostimulants (recombinant Interferon-α) and experimental drugs: Ustekinu-mab, Anti-IL1.

Keywords: Behcet's disease, aphthae, oral cavity, therapy, drugs, diagnostics

For citation: Demidov V.O. Recurrent aphthous stomatitis as a manifestation of Behcet's disease, diagnostic criteria, modern principles of treatment / V.O. Demidov, O.V. Vinogradova, A.A. Bakurinskikh // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 1. – P. 140-147. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-1-23.

Болезнь Бехчета (ББ) – это хронический идиопатический мультисистемный васкулит, характеризующийся рецидивирующими афтозными язвами на слизистой оболочке полости рта (СОПР), рецидивирующими язвами на половых органах, поражениями кожи, глаз и другими проявлениями [7, 13].

При болезни Бехчета, как и при большинстве других ревматических заболеваний, не существует «золотого стандарта» диагностики: специфических лабораторных, гистопатологических или генетических исследований. Диагноз «болезнь Бехчета» ставится преимущественно на основании клинических проявлений после исключения других возможных причин [5].

Болезнь Бехчета является неизлечимым заболеванием, но основное внимание при лечении проявлений в полости рта уделяется смягчению симптомов, устранению воспаления, предотвращению дальнейшего повреждения тканей, снижению частоты и тяжести рецидивов. Согласно клиническим рекомендациям, проводят индивидуально подобранное лечение пациентов с врачом-ревматологом на протяжении всей жизни. Врачом может быть выявлен один из шести вариантов ББ по преобладающему клиническому синдрому: слизисто-кожный, суставной, интестинальный, сосудистый, с вовлечением глаз, с паренхиматозным поражением нервной системы. В статье рассмотрена диагностика и фармакологическое лечение преимущественно слизистой оболочки полости рта (слизисто-кожная форма) [10].

Цель – обобщить современные данные о методах диагностики и медикаментозном лечении пациентов с проявлениями болезни Бехчета в полости рта путем анализа источников литературы.

Материалы и методы

Для получения информации выполнен анализ актуальных статей за последние 5 лет, опубликованных в различных базах данных: PubMed, eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, Scopus, CyberLeninka.

Отбор статей (на русском и английском языках) осуществлялся путём изучения названий исследований, анализа аннотаций работ и полнотекстовых обзоров, метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований, клинических исследований. Поиск осуществлялся по ключевым словам: болезнь Бехчета, синдром Бехчета, лечение болезни Бехчета, диагностика болезни Бехчета, глюкокортикоиды / колхицин / азатиоприн / апремиласт / ингибиторы TNFα / интерферон-α / устекинумаб / анти-IL1 при болезни Бехчета, хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Систематический обзор проведен согласно руководству PRISMA с использованием определенных критериев PICO(S).

Для включения публикации в обзор рассматривались следующие критерии: статья должна содержать информацию о методах фармакологического лечения с результатами применения или современные диагностические методики болезни Бехчета; статьи должны иметь полнотекстовую версию, опубликованные не более 5 лет назад. Критериями исключения являлись работы, не предлагающие для анализа полные варианты; неопубликованные статьи; работы, не имеющие конечных результатов исследования; исследования, без рассмотрения клинических проявлений/лечения/диагностики проявлений в полости рта при болезни Бехчета. В результате поиска статей было найдено 25 826 статей, включая дубликаты. В результате анализа названий и резюме исследований было исключено вместе с дубликатами 25 647 статей. Оставшиеся 179 статей имели полнотекстовый вариант, из которых была отобрана 51 статья на основе критериев включения и исключения. В основу научного обзора был включен 51 источник на русском и английском языках.

Результаты и обсуждение

Диагностика болезни Бехчета

В настоящее время в диагностике болезни Бехчета ключевую роль имеют жалобы, анамнез и физикальное обследование пациента, а не лабораторные и инструментальные методы. За 90 лет изучения болезни были предложены различные варианты критериев диагностики.

По рекомендациям ВОЗ диагноз устанавливается в соответствии с международной группой по изучению болезни Бехчета (ISGBD – International Study Group Behçet Disease criteria, 1990 г.), где обязательным симптомом заболевания является афтозный стоматит, с определённым характером афт и рецидивов [4]:

- рецидивируют не менее 3 раз в год и заживают спонтанно в течение периода от 7 до 20 дней;
- чаще локализуются на слизистой передних отделов ротовой полости;
- по размерам афты бывают малые (менее 1 см), большие (более 1 см) и герпетиформные;
- афты одиночные или множественные, болезненные, круглодонные, напоминают отверстия, «выдавленные дыроколом», покрыты серо-белым или желтоватым налетом, с чёткими границами, окруженные эритематозным ореолом [43].

В сочетании с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС) у пациента должны быть два других и более симптомов:

- рецидивирующие язвы гениталий – афты или рубчики;
- поражение глаз (передний, задний увеит, клетки в стекловидном теле, васкулит сетчатки);
- поражение кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания, акнеподобная сыпь у пациента в постпубертатном периоде, не получающего глюкокортикостероиды);
- положительный тест патергии.

Патергия – это нарушение локального ответа тканей на минимальную травматизацию из-за избыточной активации врождённого иммунитета. Тест патергии является необязательным и не учитывается при первичном осмотре пациента, но если он проводился, то может быть использован для подтверждения результата. В настоящее время чувствительность пробы снижается с 1990 года (58 % до 32 %), что уменьшает информативность данного теста. Снижение чувствительности объясняется совершенствованием методов асептики и антисептики, а также внедрением в практику одноразовых игл [11].

С 2014 года также используют для диагностики болезни Бехчета международные критерии (ICBD – International Criteria for Behçet's Disease), которые обладают меньшей специфичностью, но более высокой чувствительностью [5]. В соответствии с критериями каждому клиническому проявлению присваивается определённый балл: по 2 балла при рецидивирующем афтозном стоматите, рецидивирующих язвах гениталий, поражении зрения; по 1 баллу при кожных, неврологических, сосудистых поражениях, положительном тесте патергии. Диагноз может быть установлен при сумме баллов ≥4 [4].

При болезни Бехчета не наблюдается характерных или патогномоничных лабораторных показателей. Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка незначительно повышены при поражениях в полости рта. Аутоантитела (ревматоидный фактор, антинуклеарные, антикардиолипиновые и антинейтрофильные цитоплазматические антитела) отсутствуют. У ББ нет специфических гистопатологических особенностей [3, 12].

При проведении иммуногенетического исследования возможно определение HLA-B51 антигена при поражении СОПР. Однако этот тест имеет низкую диагностическую ценность для повседневного использования из-за его высокой распространённости среди населения в странах с высокой распространённостью болезни Альцгеймера [35].

В 95-100 % случаев начало ББ проявляется в виде рецидивирующего афтозного стоматита не менее 3 раз в год [1, 34]. Критерии ISGBD/ICBD и лабораторные методы не позволяют диагностировать болезнь Бехчета на ранних стадиях, из-за чего она прогрессирует в более сложные формы.

Для постановки окончательного диагноза необходимо исключить все дифференциальные диагнозы: травматическая язва, герпетический стоматит, язвенно-некротический стоматит Венсана, туберкулезная язва, сифилис, болезнь Крона, нейтрофильный дерматоз и др. [16, 33, 34].

Медикаментозное лечение пациентов с проявлениями на СОПР

Терапия генерализованных афтозных поражений полости рта строится на трёхступенчатой системе иммуносупрессивных препаратов [31]:

1. Первая линия препаратов:
- глюкокортикоиды (Метилпреднизолон, Преднизолон);
- средства, влияющие на обмен мочевой кислоты (Колхицин).
2. Препараты второй линии:
- иммунодепрессанты (Азатиоприн, Апремиласт);
- ингибиторы TNF-α (Инфликсимаб, Этанерцепт);
- иммуностимуляторы (рекомбинантный Интерферон-α).
3. Экспериментальные препараты: Устекинумаб, Анти-IL1 [8].

Глюкокортикоиды (ГК): Метилпреднизолон, Преднизолон

Глюкокортикоиды – гормоны стероидной природы, которые широко применяют при ББ для подавления воспалительного процесса и рассматриваются в качестве средства первой линии для лечения язв и афт полости рта из-за его безопасности и переносимости [10, 34]. В первую очередь из группы ГК для устранения воспаления в полости рта при ББ применяют Метилпреднизолон и Преднизолон [31].

При оральных проявлениях заболевания (моносиндромной формы) применяют пульс-терапию Метилпреднизолоном (1 000 мг/сут. внутривенно курсом 5-7 дней) с последующим переходом на альтернирующую схему приема пероральных глюкокортикоидов – Преднизолона (1 мг/кг/сут.) или Метилпреднизолона (32 мг/сут.) через день [51]. Однако лечение афтозного стоматита только препаратами из группы ГК может оказаться недостаточным. До 60 % пациентов может иметь одну афту в полости рта перед каждым клиническим осмотром стоматолога [21, 29]. Поэтому применяют ГК в сочетании с препаратами второй линии – Азатиоприн, Апремиласт. Фармакодинамика кортикостероидов, включающая противовоспалительные, иммуносупрессивные и антитоксические эффекты, не затрагивает этиопатогенетические основы заболевания, что объясняет их неэффективность в профилактике рецидивов [31].

Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты: Колхицин

Колхицин – алкалоид безвременника великолепного, оказывает выраженное противовоспалительное действие, благодаря подавлению митотической активности гранулоцитов, образованию лейкотриена B_4 и снижаению миграции лейкоцитов в очаг воспаления [2, 22].

В настоящее время применение Колхицина при поражении СОПР стоит под сомнением, ввиду различия мнений в клинических исследованиях:

- по мнению Burçin Cansu Bozca, Erkan Alpsoy Колхицин является препаратом первой линии при лечении кожно-слизистой формы, особенно у пациентов с лёгкой формой заболевания в дозировке 0,5 мг 2–4 раза в день [21].

- Lisa Hirahara, Yohei Kirino и др. считают, что применение только Колхицина в качестве основного

препарата в дозировке 0,7 мг 2 раза в день является не эффективным. Эффективность препарата в краткосрочный период возрастает при использовании с препаратом второй линии: Апремиластом. Применение такой комбинации в долгосрочной терапии нежелательно, так как оба препарата обладают желудочно-кишечной токсичностью [50].

- в исследовании Bettiol A., Becatti M., Silvestri E., Argento F.R. описано влияние Колхицина на нейтрофильную инфильтрацию при афтозном стоматите, так как «слюна пациентов с болезнью Бехчета обладает сниженной способностью образовывать NET-структуры (нейтрофильные внеклеточные ловушки)». Однако авторы проводили измерения в периферической крови, а не в локальных очагах заболевания, что подтверждает о необходимости дальнейших исследований [19].

Колхицин имеет узкий терапевтический диапазон, поэтому следует тщательно подбирать дозировку и учитывать сопутствующие нарушения функции почек или печени [45, 46].

Иммунодепрессанты: Апремиласт

Апремиласт (АПР) – это пероральный низкомолекулярный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4), одобренный FDA и относящийся к I уровню доказательности в клинических рекомендациях Российский Федерации 2018 года для лечения афтозного стоматита у пациентов с болезнью Бехчета [4, 23, 42]. АПР блокирует внутри клеток фермент ФДЭ4, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-12, IL-23, IL-17, IL-22 и других. В результате происходит ингибирование воспалительной реакции в полости рта [49].

Пациенты, принимающие Апремиласт по 30 мг 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 часов отмечают уменьшение количества афт в полости рта и связанные с ними боли на первой неделе [11, 21]. У 28 % принимающих препарат могут проявляться нежелательные реакции: диарея (38 %), тошнота (34 %), головная боль (32 %), инфекции верхних дыхательных путей (<15 %), снижение аппетита (<12 %) и боли в верхней части живота (<10 %) [28].

Иммунодепрессанты: Азатиоприн

Азатиоприн – иммуносупрессивный препарат, относящийся к I уровню доказательности и обладает хорошим профилем безопасности в клинических рекомендациях Российский Федерации 2018 года при ББ [5].

Иммунодепрессивное действие обусловлено снижением синтеза пуриновых нуклеозидов, тем самым уменьшая клеточную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. В результате угнетения образования лимфоцитов нарушается синтез иммуноглобулинов, что приводит к снижению выраженности аутоиммунных воспалительных реакций в полости рта [24].

Лечение следует инициировать с приема 50 мг препарата 2 раза в день с последующей титрацией до целевой дозировки 1-2,5 мг/кг/сут. Лечение требует регулярного контроля показателей крови, характеризующихся двумя основными изменениями: незначительным увеличением среднего объёма эритроцитов (MCV) и лейкопенией [41, 44].

При непрерывном лечении Азатиоприном более 10 лет или приёме более 600 граммов кумулятивной дозы, препарат может вызывать образование мутагенных активных форм кислорода, что приводит к оксидативному стрессу, повреждению ДНК и повышению риска мутаций [20]. Такие нарушения могут вызывать развитие гемобластозов, солидных опухолей, миелосупрессии, миелодиспластическому синдрому и бесплодию. Пациенты, получающие лечение данным препаратом, должны проходить ежегодный онкоскрининг (анализы крови – лейкопения и повышение ЛДГ; микроядерный тест; КТ/МРТ при подозрении на лимфому) и получать антиоксидантную поддержку [26]. При первых признаках миелотоксичности – переход на альтернативные иммуносупрессанты. У 29 % пациентов часто в ходе лечения могут наблюдаться нежелательные побочные эффекты: миелодепрессия (30 %), мегалобластный эритропоэз и макроцитоз (19 %), тошнота (17 %), рвота (16 %), анорексия (<9 %).

Ингибиторы TNF-α: Инфликсимаб, Этанерцепт

Ингибиторы TNF-α в соответствии с механизмом действия делятся на содержащие:

- моноклональные антитела: Инфликсимаб, Адалимумаб и Голимумаб;
- растворимые рецепторы TNF: Этанерцепт

Ингибиторы TNF-α, содержащие моноклональные антитела

Препараты данной группы имеют высокое сродство к TNF-α (особенно Инфликсимаб), поэтому легко связываются с ним, образуя устойчивые соединения: растворимая форма (sTNF) и трансмембранная форма (tmTNF) [30]. При образовании соединений происходит снижение активности провоспалительного цитокина (TNF-α), интерлейкинов-1,6,8 (IL-1,6,8), оксида азота, металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин), а также понижение уровня растворимых форм молекул адгезии (ICAM−1 и Е-селектин), которые влияют на сосудистый эндотелий. В результате каскада реакций оказывается противовоспалительный эффект в полости рта при ББ [30].

Чаще всего из препаратов, содержащих моноклональные антитела для устранения афтозного стоматита, применяют Инфликсимаб (IFX) [37]. Лечение IFX обычно начинают с внутривенного введения 3-10 мг на 1, 2 и 6 неделе, а затем 5 мг/кг каждые 4-8 недель [45]. Данный препарат быстро приводит к развитию стойкой ремиссии (65 % после 4 недель применения). После достижения полной ремиссии доза IFX снижается до 3 мг/кг каждые 8-12 недель [18]. Менее 9 % пациентов, проходящих лечение данным препаратом, отмечают следующие побочные эффекты: головная боль (43 %), головокружение (42 %), чувство усталости (34 %) [48].

Ингибиторы TNF-α, содержащие растворимые рецепторы TNF

Препараты этой группы конкурентно ингибируют связывание TNF с рецепторами TNF на поверхности клеток полости рта, способствуя биологической инактивации фактора, что препятствует клеточному ответу и развитию противовоспалительного эффекта [17].

Наиболее значимым препаратом, который влияет на рецидивирующий стоматит является Этанерцепт. Стандартный режим терапии предполагает подкожное введение препарата в дозе 50 мг 1 раз в неделю, что обеспечивает достижение ремиссии у 62 % пациентов в течение 6 недель лечения. [47]. Нежелательными побочными эффектами, проявляющимися в 27 % при применении Этанерцепта являются: инфекции верхних дыхательных путей (32 %), бронхиты (32 %), циститы (31 %), инфекции кожи (30%), местные реакции после инъекций (30 %), аллергические реакции (25 %).

Иммуностимуляторы: рекомбинантный Интерферон-α

IFN-α – это биологический препарат, который может привести к длительной ремиссии афтозных проявлений при болезни Бехчета. IFN-α снижает количество γδT-клеток, уровень которых повышается при ББ в периферической крови взрослых и составляет 0,5–5 % от общего числа лимфоцитов. γδT-клетки без терапии начинают вырабатывать провоспалительный цитокин (IL-6), который активирует Th22 с последующим повышением IL-13 и IL-22, которые стимулируют возникновение афтозного стоматита [14, 32, 39]. IFN-α назначают в дозировке 3-6 млн. МЕ 3 раза в неделю. Необходимо учитывать, что применение Интерферона ограничено дозозависимыми побочными эффектами: гриппоподобные симптомы и депрессией [27].

Экспериментальные препараты: Анакинра, Устекинумаб

В исследованиях сообщалось об использовании препаратов, воздействующих на интерлейкины и их рецепторы, которые могли повлиять на воспалительные процессы в полости рта:

- блокаторы IL-1 (Анти IL-1): Анакинра;
- ингибиторы IL-12/IL-23: Устекинумаб.

Анти IL-1: Анакинра

Анакинра – это антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1). IL-1 является одним из главных провоспалительных цитокинов, медиаторов многих клеточных ответов, поэтому применение перспективного препарата могло бы способствовать устранению воспалительной реакции в полости рта при болезни Бехчета. Однако в настоящий момент существует ограниченное количество клинических исследований потенциальной роли блокаторов IL-1, доказывающие эффективность данного препарата, что объясняет необходимость продолжения исследований данной группы [7]. При введении подкожно препарата демонстрируется хороший профиль безопасности и эффективности при дозировке 200 мг/день при ББ [6, 15].

Ингибиторы IL-12/IL-23: Устекинумаб

Устекинумаб – человеческое моноклональное антитело, направленное против субъединицы p40 интерлейкинов 12 и 23, подавляя их связывание с рецепторами на Т-клетках, В-клетках и антигенпрезентирующих клетках, что препятствует распространению воспалительной реакции в полости рта. Эффективен и безопасен при лечении афтозных поражений полости рта, устойчивых к Колхицину [25]. Схема применения препарата включает индукционную фазу (45-90 мг п/к 4-8 раз в неделю) с последующим переходом на поддерживающие инъекции в аналогичной дозе с 12-недельными интервалами. Полный ответ на терапию достигается у 60 % пациентов на 12 неделе и 88,9 % – на 24 неделе наблюдения [36]. Побочные эффекты составляют менее 15 %: назофарингит (19 %), головная боль (15 %) и инфекции верхних дыхательных путей (<7 %).

Для купирования локальных афтозных проявлений при болезни Бехчета применяется комплексная трёхступенчатая местная терапия [9, 34, 38, 40].

1. Утренняя противовоспалительная и антимикробная обработка полости рта 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата в течение 30-60 секунд с последующим нанесение глюкокортикоидной мази (Клобетазола 0,05 % в форме мази) тонким слоем на пораженные участки. Важно учитывать, что интервал между использованием препаратов должен составлять не менее 30 минут для обеспечения оптимальной фармакокинетики.

2. Дневное обезболивание 2-5 % лидокаин-содержащими гелями или спреями за 15-20 минут до приема пищи для уменьшения болевого синдрома.

3. Вечерняя регенеративная терапия в сочетании с антисептической профилактикой в виде Мирамистина методом орошения с последующим нанесением адгезивной пасты Солкосерила для стимуляции эпителизации.

При неэффективности дополнительно могут назначаться комбинированные препараты: Холисал гель, Камистад, иные регенеративные средства: аппликации с витаминами А/Е, Метилурацил и местные НПВС в форме спрея или раствора для полосканий (Бензидамин, Флурбипрофен).

Принципы терапии иммуносупрессивными препаратами и тактика врача при возникновении рецидивов.

В клинической практике лечение болезни Бехчета осуществляется комплексно, где ведущая роль принадлежит врачу-ревматологу, определяющему основную тактику лечения. Стоматолог лишь дополняет терапию, участвуя в мониторинге эффективности лечения и коррекции местных проявлений заболевания в полости рта [7].

Назначение врачом-ревматологом комбинаций препаратов пациентам с афтозным стоматитом при ББ происходит в зависимости от сложности клинического случая. Основной назначаемой комбинацией

препаратов при лечении манифестирующих признаков афтозного стоматита является: ГК (Метилпреднизолон, Преднизолон) или Колхицин в сочетании с Азатиоприном или Апремиластом в дозировках, указанных ранее.

Для предотвращения рецидивов препаратами выбора будут: Этанерцепт, Инфликсимаб, Интерферон-α. При недостаточной эффективности монотерапии показано комбинированное лечение с назначением Инфликсимаба (3-10 мг на 1, 2 и 6 неделе, а затем 5 мг/кг каждые 4-8 недель), или Азатиоприна/Ампреласта со сниженной дозировкой: Ампреласт – по 10 мг в день в течение шести дней; Азатиоприн – по 30 мг в день в течение шести дней. При этом решение о переходе на комбинированную терапию ревматолог принимает в среднем через 15 недель от начала терапии, с учетом временных рамок оценки эффективности конкретных препаратов: 12-16 недель для Этанерцепта, 14 недель для Инфликсимаба и 16 недель для Интерферона-α [17, 23, 41].

Выбор экспериментального препарата определяется профилем эффективности лечения первой и второй линией препаратов:

- Устекинумаб – при отсутствии ответа на терапию Инфликсимабом и Интерфероном-α;
- Анакинра – при неэффективности первой и второй линии лечения (Колхицин, ГКС, Азатиоприн);

Стоит отметить, что Анакинра и Устекинумаб требуют дополнительных клинических исследований [10].

Выводы

В систематическом обзоре особое внимание уделено диагностическим сложностям при ранних формах заболевания. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований для разработки более точных диагностических алгоритмов и биомаркеров.

Рассмотрены средства для купирования клинических проявлений ББ в полости рта. Основу работы составляет обобщение информации о современных иммуносупрессивных методах фармакологического лечения ХРАС. Однако для оценки эффективности, безопасности и оптимальной продолжительности лечения ББ необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с применением экспериментальных препаратов и поиска их новых комбинаций.

Список источников

1. Алекберова З.С., Лисицына Т.А., Кудаев М.Т. Болезнь Бехчета. – М.: Перо, 2022. – 117 с.
   Alekberova Z.S., Lisitsyna T.A., Kudayev M.T. Behcet's Disease. – M.: Pero, 2022. – 117 p.
2. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 2. – С. 183-190.
   Alekberova Z.S., Nasonov E.L. Prospects for the use of colchicine in medicine: new data // Scientific and Practical Rheumatology. – 2020. – Vol. 58, № 2. – P. 183-190.
3. Бурлуцкая А.В., Исянова Д.Р., Сериков С.С., Статова А. В. и др. Болезнь Бехчета: Клинический случай // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 2. – С. 85-88.
   Burlutskaya A.V., Isyanova D.R., Serikov S.S., Statova A.V., et al. Behcet's Disease: Clinical Case // International Research Journal. – 2022. – № 2. – P. 85-88.
4. Клинические рекомендации «Болезнь Бехчета (ББ)» // Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. – 2023. – 37 с. Текст: электронный / Клинические протоколы 2020–2023 (Узбекистан): [сайт]. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-бехчета-кп-узбекистан-2021/17529/ (дата обращения: 28.04.2025).
   Clinical guidelines «Behcet's disease (BD)» // Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan. 2023. – 37 p. Text: electronic / Clinical protocols 2020–2023 (Uzbekistan): [website]. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-бехчета-кп-узбекистан-2021/17529/ (Date of access: 04/28/2025).
5. Клинические рекомендации «Болезнь Бехчета (ББ)» // Министерство здравоохранения Российской Федерации, общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. – 2018. – 45 с. – Текст: электронный / Клинические рекомендации РФ 2013–2017: [сайт]. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-бехчета рекомендации-рф/15089/ (дата обращения: 28.04.2025).
   Clinical guidelines «Behcet's disease (BD)» // Ministry of Health of the Russian Federation, All-Russian public organization Association of Rheumatologists of Russia. – 2018. – 45 p. – Text: electronic / Clinical guidelines of the Russian Federation 2013–2017: [website]. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-бехчета проблемы-рф/15089/ (Date of access: 28.04.2025).
6. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1) // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 3. – С. 280-298.
   Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. The Role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 Receptor Antagonist) // Scientific and Practical Rheumatology. – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 280-298.

7. Скакодуб А.А., Адмакин О.И., Геппе Н.А. Тактика врача стоматолога при поражении слизистой оболочки полости рта у детей с болезнью Бехчета // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 288-295.
Skakodub A.A., Admakin O.I., Geppe N.A. Dentist's tactics for lesions of the oral mucosa in children with Behcet's disease // Pediatric Dentistry and Prevention. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 288-295.
8. Устюжанина Д.В., Писоцкая Ю.В., Бурлуцкая А.В. Клинический случай болезни Бехчета // Академическая наука как фактор и ресурс инновационного развития. – 2021. – С. 245-252.
Ustyuzhanina D.V., Pisotskaya Yu.V., Burlutskaya A.V. A clinical case of Behcet's disease // Academic Science as a Factor and Resource for Innovative Development. – 2021. – P. 245-252.
9. Шукурова С.М., Холов С.С. Современная стратегия лечения болезни Бехчета // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. – № 1. – С. 108-114.
Shukurova S.M., Kholov S.S. Modern strategy for the treatment of Behcet's disease // Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare. – 2022. – № 1. – P. 108-114.
10. Alibaz-Oner F., Direskeneli H. Advances in the treatment of Behcet's Disease // Curr Rheumatol Rep. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 47-55.
11. Alibaz-Oner F., Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behçet's Disease // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 41-57.
12. Amgen D. A Phase 3 Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Behçet's Disease // Rev Med Interne. – 2021. – № 6. – P. 813-828.
13. Arshed F.A., Nowatzky J. Immunopathogenesis of Behçet's disease // Clinical Immunology. –2023. – Vol. 253. – P. 1521-1541.
14. Alpsoy E., Leccese P., Ergun T. Editorial: Behçet's Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, Diagnosis and Treatment // Front. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 794-824.
15. Arnold D.D., Yalamanoglu A., Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 888-898.
16. Belfeki N., Ghriss N., Fourati M., Leclercq D., et al. Neuro-Behçet's disease: A review // Rev Med Interne. – 2024. – Vol. 45, № 10. – P. 624-633.
17. Batu E.D., Sener S., Cam V., Aktay A. N., etc. Treatment with Biologic Drugs in Pediatric Behçet's Disease: A Comprehensive Analysis of the Published Data // BioDrugs. – 2023. – Vol. 37, № 6. –P. 813-828.
18. Bektaş M., Özer M.D., Oğuz E. The safety and efficacy of TNF inhibitors in patients with Behçet's disease: Retrospective study from eastern Turkey // Clin Immunol. – 2024. – Vol. 264. – P. 110239-110256.
19. Bettiol A., Becatti M., Silvestri E., Argento F.R., et al. Neutrophil-mediated mechanisms of damage and in-vitro protective effect of colchicine in non-vascular Behçet's syndrome // Clin Exp Immunol. – 2021. – Vol. 206, № 3. – P. 410-421.
20. Borhani-Haghighia A., Kardeha B., Banerjeeb Sh., Safari A., et. al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment // Mult Scler Relat Disord. – 2020. – Vol. 39. – P. 101906-101936.
21. Bozca B.C., Alpsoy E. Experimental Therapeutic Solutions for Behcet's Disease // J Exp Pharmacol. – 2021. – № 13. – P. 127-145.
22. Cabras M., Carrozzo M., Gambino A., Broccoletti R., etc. Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review // J Oral Pathol Med. – 2020. – Vol. 49, № 8. – P. 731-740.
23. Deeks E.D. Apremilast: A Review in Oral Ulcers of Behçet's Disease // Drugs. – 2020. – Vol. 80. – P. 181-188.
24. Emmi G., Bettiol A., Hatemi G., Prisco D. Behçet's syndrome // Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10431. – P. 1093-1108.
25. Giani T., Luppino A.F., Ferrara G. Treatment Options in Pediatric Behçet's Disease // Paediatr Drugs. – 2023. – Vol. 25, № 2. – P. 165-191.
26. Hatemi G., Christensen R., Bang D., et al. 2020 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 14456-14468.
27. Houwen T.B., Hagen P.M., Laar A.M. Immunopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities // Semin Arthritis Rheum. – 2022. – Vol. 52. – P. 151956-151967.
28. Hirahara L., Kirino Y., Soejima Y., Takeno M., et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study // Modern Rheumatology. – 2021. – Vol. 31, № 4. – P. 856-861.
29. Hatemi G., Uçar D., Uygunoğlu U., Yazici H., et al. Behçet Syndrome // Rheum Dis Clin North Am. – 2023. – Vol. 49, № 3. – P. 585-602.
30. Jang D.I., Lee A.H., Shin H.Y., Song H.R., etc. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2719-1729.

31. Karadag O., Bolek E.C. Management of Behcet's syndrome // Rheumatology. – 2020. – Vol. 59, № 3. – P. 108-117.
32. Kevin K., Dao Wu., Dao H. Off-label dermatologic uses of IL-17 inhibitors // Journal of Dermatological Treatment. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 41-47.
33. Kiafar M., Faezi S.T., Kasaeian A., et al. Diagnosis of Behçet's disease: clini-cal characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses // BMC Rheu-matol. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 1107-1112.
34. Kone-Paut I., Barete S., Bodaghi B., Deiva K., et al. French recommendations for the management of Behçet's disease // Orphanet J Rare Dis. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 352-359.
35. Lavalle S., Caruso S., Foti R., Gagliano C., et al. Behçet's Disease, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment Approaches: A Comprehensive Review // Medicina. – 2024. – Vol. 60, № 4. – P. 562-574.
36. London J., Régent A., Dion J., Jilet L., et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behçet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial // J Am Acad Dermatol. – 2022. – Vol. 87, № 3. – P. 681-684.
37. Moots R.J., Fortune F., Jackson R., Thornburn T., et al. Infliximab versus interferon-alpha in the treatment of Behçet's Syndrome: Clinical data from the BIO-BEHÇET'S randomised controlled trial // Rheumatology (Oxford). – 2024. – Vol. 39. – P. 8971-8988.
38. Mumcu G., Fortune F. Oral Health and Its Aetiological Role in Behçet's Disease// Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol.20, № 8. – P.613419-613431.
39. Ozaki Y., Nomura S. Treatment of Connective Tissue Disease-Related Intractable Disease with Biological Therapeutics // Open Access Rheumatol. – 2021. – Vol. 13. – P. 293-303.
40. Ogunkolade W., Senusi A.A., Desai P., Sacoor S., etc. Profiling the microbiome of oral and genital mucosal surfaces in Behçet's disease// Clin Immunol. – 2023. – Vol. 253. – P. 109654-109658.
41. Ozguler Y., Ozdede A., Hatemi G. Recent Insights into the Management of Behçet Syndrome // J Inflamm Res. – 2021. – Vol. 14. – P. 3429-3441.
42. Özdede A., Hatemi G. An evaluation of apremilast for the treatment of adult patients with oral ulcers associated with Behçet's syndrome // Expert Opin Pharmacother. – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 1533-1537.
43. Poveda-Gallego A., Chapple I., Iacucci M., Hamburger J., etc. How to recognise a Behçet's ulcer from other types of oral ulceration? Defining Behçet's ulceration by an International Delphi Consultation // Clin Exp Rheumatol. – 2023. – Vol. 41, № 10. – P. 2048-2055.
44. Saadoun D., Bodaghi B., Cacoub P. Behçet's Syndrome // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 390, № 7. – P. 640-651.
45. Saadoun D., Maalouf G., Vieira M., Trad S., Lazaro E., etc. Infliximab versus Cyclophosphamide for Severe Behçet's Syndrome // NEJM Evid. – 2024. – Vol. 3, № 11. – P. 1808-1816.
46. Satiş H., Armağan B., Bodakçi E., Ataş N., et al. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing // Turk J Med Sci. – 2020. – Vol. 50, № 5. – P. 1337-1343.
47. Sulu B., Hatemi G. New and future perspectives in Behçet's syndrome // Arch Rheumatol. – 2024. – Vol. 39, № 4. – P. 511-521.
48. Talarico R., Italiano N., Emmi G., Piga M., et al. Efficacy and safety of infliximab or adalimumab in severe mucocutaneous Behçet's syndrome refractory to traditional immunosuppressants: a 6-month, multicentre, randomised controlled, prospective, parallel group, single-blind trial // Ann Rheum Dis. – 2025. – Vol. 84, № 3. – P. 504-515.
49. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease // Modern Rheumatology. – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 219-224.
50. Wang Z., Zu X., Xiong S., Mao R., et al. The Role of Colchicine in Different Clinical Phenotypes of Behcet Disease // Clin Ther. – 2023. – Vol. 45, № 2. – P. 162-176.
51. Yogarajah S., Tasker F., Carey B., Lewis F. Oral and vulval disease: prevalence, associations, and management recommendations for the oral medicine clinician // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2024. – Vol. 138, № 6. – P. 728-734.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.01.2026.
The article was accepted for publication 12.01.2026.