

Болезнь Бехчета (лекция)

З.С. Алекберова

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты:

Земфира Садуллаевна
Алекберова
sokrat@iramn.ru

Contact:

Zemfira Sadullaeva
Alekbberova
sokrat@iramn.ru

Поступила 20.12.12



З.С. Алекберова, д.м.н.,
профессор,
ФГБУ «НИИР» РАМН

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Эпидемиология болезни Бехчета.
2. Демографические показатели.
3. Генетика.
4. Классификационные критерии заболевания.
5. Диагностика и дифференциальная диагностика.
6. Лечение. Рекомендации EULAR и комментарии к ним.

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии с мультиорганным поражением.

Ряд авторов полагают, что при ББ имеет место системное воспаление, при котором поражение кожи, слизистых оболочек, крупных сосудов, увеит, неврологические и желудочно-кишечные нарушения наблюдаются у больных в разных сочетаниях [1].

Заболевание известно с древних времен. Первое его описание связано с именем Гиппократ [2]. Но только спустя многие годы Хулуси Бехчет, профессор дерматовенерологии Стамбульского университета, наблюдая в течение 17 лет троих пациентов, объединил афтозный стоматит, язвы гениталий и увеит с гипопионом в трехсимптомный комплекс [3].

Эпидемиология

ББ имеет уникальную географическую распространенность. Чаще всего заболевание диагностируется в регионах, через которые проходил Великий Шелковый путь: в странах Средиземноморья, Центральной и Восточной Азии [4].

В табл. 1 представлена распространенность ББ в разных регионах мира. Можно видеть, что чаще всего ББ регистрируется в Тур-

ции, редко в США и совсем не встречается на Гавайях.

Некоторая коррекция данных о частоте ББ на 100 тыс. населения приведена в более поздних публикациях: в США этот показатель составил 0,38, в Японии – 0,58, в Турции – 20–421 [5, 6]. Возможно, на эти показатели могли повлиять миграционные процессы, которые происходят во всем мире.

В последнее время появились данные в пользу того, что Великий Шелковый путь мог пролегать через некоторые регионы Кав-

Таблица 1 Распространенность ББ на 100 тыс. населения в разных странах

Страна	Частота ББ на 100 тыс. населения
Турция	80–370
Иран	16,67
Китай	14,0
Япония	13,50
Египет	7,6
Германия	0,55
Великобритания	0,50
США	0,12
Гавайи	0

каза, в частности Прикаспийскую низменность. Подтверждением этому, хотя и косвенным, являются наши наблюдения, согласно которым из 338 больных с ББ 37% оказались жителями Северного Кавказа.

На рис. 1. приводим карту, на которой представлен Великий Шелковый путь, огибающий Каспийское море.

Демографические показатели ББ

Известно, что у молодых пациентов мужского пола ББ протекает более тяжело. В большом обзоре по демографии ББ [4] показано, что заболевание диагностируется обычно на третьей декаде жизни, независимо от этнической принадлежности пациента. Средний возраст больных в дебюте ББ колеблется от 25,6–26,5 года в арабских странах, Европе, Турции до 31,7 года в Восточной Азии.

Частота ювенильных форм ББ в разных популяциях существенно различается и составляет 22% в Корее, 14,1% – в Иране, 7,6% – в Италии, 1,5% – в Японии.

Описаны единичные случаи как возникновения ББ в первые месяцы жизни детей, так и ее позднего начала (в 72 года).

Распределение ББ в зависимости от пола больных колеблется в разных странах мира. Преобладание ее среди пациентов мужского пола наблюдается в арабских странах. Так, в Египте соотношение мужчин и женщин (м:ж) составляет 5,37:1, в Ираке – 3:1. В Турции и Японии половые различия менее значимы: 1,03:1 и 1,07:1 соответственно. По нашим данным, этот показатель зависит от этнической принадлежности: у жителей Дагестана он равен 2,8:1, в русской когорте с ББ – 1:1. Последнее значение оказалось близким к таковому в Португалии, где отношение м:ж равно 1,01:1. В Корее, напротив, ББ чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин (м:ж = 0,63:1) [7].

Существует мнение, что у женщин заболевание протекает менее тяжело, чем у пациентов мужского пола. При этом ученые из Турции показали, что частые рецидивы афтозного стоматита в начале болезни могут быть предикторами тяжелого течения у мужчин с ББ [8].

Генетика

Проблема генетической предрасположенности к ББ интенсивно изучается на протяжении последних 30 лет. Японскими учеными в 1982 г. была обнаружена тесная ассоциация между лейкоцитарным антигеном HLA-B51 и ББ [9]. Позже этот факт нашел подтверждение в многочисленных исследованиях в других странах, поэтому сегодня HLA-B51 рассматривают как универсальный маркер заболевания. Его частота при ББ колеблется от 50 до 80% в разных этнических группах. Она максимальна в странах, через которые проходил Великий Шелковый путь.

Установлено, что HLA-B5101 (как более частая субаллель) определяется у больных ББ в Японии, Греции, Испании, Италии, арабских странах. Есть данные, указывающие на то, что частота субтипов HLA-B5101 и HLA-B5108, предрасполагающих к ББ генов, у пациентов с этим забо-



Рис. 1. Карта Великого Шелкового пути (источник: Наука и жизнь 1999; №9 – Страны и народы)

леванием в Германии, Турции и в других этнических популяциях была сходной [10].

Наши результаты по изучению HLA-B5 и -B51 у больных ББ представлены в табл. 2. Они подтверждают существование различий по частоте HLA-B5 и -B51 между больными ББ и контрольной выборкой [11].

В дальнейших исследованиях генетического полиморфизма установлена ассоциация HLA-A26 с ББ среди больных, отрицательных по HLA-B5101 [12]. Этот факт продемонстрирован у пациентов в Японии, Греции, Тайване, но не в Ирландии, Турции, где частота этого антигена оказалась выше среди лиц контрольной группы. Мы также не смогли подтвердить наличие ассоциации HLA-A26 с ББ при обследовании больных, проживающих на территории России [11].

Исследования по идентификации гена, ответственного за экспрессию ББ, продолжают и сегодня. Они крайне значимы не только с научных позиций подтверждения или отрицания генетической природы ББ, но и потому, что определенный генотип может влиять на характер клинических проявлений, тяжесть и исход ББ.

В пользу генетической предрасположенности к ББ, кроме HLA-B51, приводят случаи семейной агрегации [13]. Процент повторных семейных случаев ББ в арабских странах, Израиле и Турции колеблется от 2,0 до 18,2, что выше, чем в европейских странах (0–4,5%).

Частота повторных случаев заболевания в дагестанских семьях составила 20%, в русских – 3%. Последнее значение оказалось сопоставимым с этим показателем в Японии.

В 2012 г. вышел обзор, где суммированы факты в пользу генетической предрасположенности к ББ [14]:

1. Географическая распространенность заболевания от Японии до Среднего Востока и в странах Средиземноморья.
2. Этническое происхождение пациентов (в Берлине частота ББ высокая среди ливанцев и турок и низкая среди немцев).
3. Ассоциация заболевания с HLA-B51 (особенно с субтипом -B5101).

Таблица 2 Частота распределения антигенов HLA-B5 и -B51 среди больных ББ и в контроле

Антиген	Больные, n=127 (%)	Контроль, n=513 (%)	ОШ	p
HLA-B5+B51	82 (64)	105 (20,5)	6,53	<0,0001

Примечание. ОШ – отношение шансов.

4. Ассоциация ББ с другими генетическими факторами, включая регионы не-HLA (outside HLA):

- интерлейкин 10 (ИЛ10);
- между ИЛ23R и ИЛ12RB2;
- хромосомы 6q25–26, 12p12–13.

5. Семейная агрегация.

6. Исследования на близнецах — высокая конкордантность симптомов у монозиготных близнецов.

Классификационные критерии ББ

Постановка диагноза ББ на ранних стадиях довольно сложна, поскольку симптомы заболевания, как правило, развиваются у больного не одновременно. К примеру, такой важный признак, как афтозный стоматит, может в течение ряда лет быть единственным проявлением ББ.

Диагноз заболевания должен устанавливаться на основании диагностических критериев ББ. Чаще всего используются международные критерии ББ, разработанные Международной группой по изучению болезни Бехчета (ISBD) [15], и японские критерии пересмотра 1987 г. [16].

Критерии ISBD (1990)

Рецидивирующие язвы в ротовой полости — малые или большие афты — или герпетиформные язвочки, рецидивирующие не менее 3 раз в течение года (обнаруженные врачом или по сведениям больного; рис. 2) плюс два из следующих признаков:

- рецидивирующие язвы гениталий — афты или рубчики (преимущественно у мужчин; рис. 3);
- поражение глаз:
 - передний, задний увеит и клетки в стекловидном теле (при исследовании щелевой лампой),



Рис. 2. Афты средней величины на слизистой оболочке верхней губы у больной ББ

— васкулит сетчатки (подтвержденный офтальмологом);

• поражение кожи:

— узловая эритема (обнаруженная врачом или в анамнезе; рис. 4),

— псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания (рис. 5),

— акнеподобная сыпь (у пациента в постпубертатном периоде, не получающего глюкокортикоиды);

• положительный тест патергии.

Как видно из приведенных выше критериев, в классификации отсутствуют признаки тяжелых органических проявлений, нередко определяющих прогноз ББ.

В этом отношении японская классификация ББ представляется более полной, поскольку в ней наряду с большими критериями прописаны малые критерии и выделены варианты заболевания.

Японские критерии ББ (1987)

Большие признаки:

- Рецидивирующие афтозные изъязвления на слизистой оболочке ротовой полости.
- Поражение кожи: узловатая эритема, подкожный тромбоз, псевдофолликулит, акнеподобная сыпь, гиперчувствительность кожи.
- Поражение глаз: иридоциклит, хориоретинит, ретиноувеит, эпизод достоверного хориоретинита или ретиноувеита.
- Язвы гениталий.

Малые признаки:

- Артрит без деформаций и анкилозов.



Рис. 3. Язва на мошонке у больного ББ



Рис. 4. Узловатая эритема на голенях у больного ББ

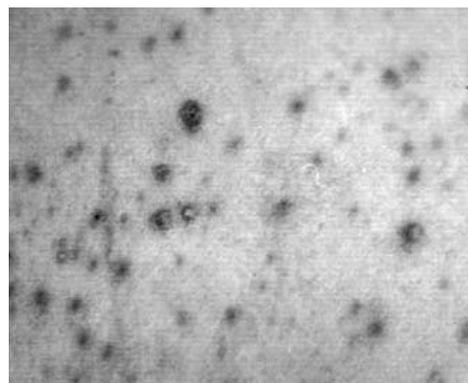


Рис. 5. Папулопустулезная сыпь на спине больного ББ

- Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвы в илеоцекальном отделе.
- Эпидидимит.
- Сосудистые нарушения.
- Поражение центральной нервной системы (ЦНС).

Варианты заболевания

Полный – четыре больших критерия

Неполный:

- три больших критерия, или
- два больших + два малых критерия, или
- типичное поражение глаз + один большой или два малых критерия.

Вероятный:

- два больших критерия или
- один большой + два малых критерия.

Выделение вариантов, или типов, ББ нацеливает врача на необходимость длительного наблюдения за больным и коррекцию лечения при получении подтверждения достоверного диагноза. Каждую из этих классификаций следует рассматривать как важный инструмент, с помощью которого врач может заподозрить ББ и обеспечить пациенту более сложное обследование с участием различных специалистов.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Среди признаков ББ поражение глаз – один из самых серьезных симптомов. Глазная патология чаще развивается на 2–4-м году болезни, но может быть и первым ее проявлением.

В Японии у каждого третьего больного с увеитом диагностируется ББ. Высокая частота патологии глаз наблюдается у пациентов в турецкой популяции. Согласно нашим данным, поражение глаз имели 54% больных. К 3-му году болезни у 11% пациентов острота зрения снизилась до 0,1, у 3% наступила полная потеря зрительных функций. Ряд авторов подчеркивают, что через 3 года от момента появления первых симптомов ББ у больных без лечения может наступить слепота.

Среди пациентов с увеитом четко прослеживается преобладание лиц мужского пола (м:ж = 4,6:1).

Для оценки глазного поражения при ББ в литературе нередко используется различная терминология. Предложена следующая классификация [17]:

- При переднем увеите вовлекаются радужка и цилиарное тело.
- При заднем увеите отмечаются очаговые некрозы сетчатки, папиллит и отек макулы.
- Сочетание переднего и заднего увеита плюс поражение стекловидного тела рассматривается как панувеит.

Одной из главных причин слепоты при ангиите сетчатки у больных ББ является поражение диска зрительного нерва, его отек или атрофия [18].

Органные проявления ББ

Тяжелые органические проявления ББ определяют прогноз заболевания.

Сосудистая патология

Так называемый васкуло-Бехчет ассоциируется с тяжелым течением заболевания и повышенным риском летальных исходов. Частота «васкуло-Бехчета» варьирует в зависимости от этнической принадлежности пациентов, составляя в разных странах от 6,3% в Японии (из них 2% – артериальные, 5% – венозные) до 39,4% в Турции (артериальные – 11%, венозные – 38%) [19, 20].

Поражается преимущественно венозное русло (88%), артериальное вовлекается реже (12%) [21]. Чаще всего диагностируется тромбоз глубоких вен. Вместе с тем тромбы образуются и в сосудах других локализаций: верхней и нижней полых венах, печеночных венах с формированием синдрома Бадда–Киари, в венозных синусах головного мозга и др.

Приводим историю заболевания пациента с «васкуло-Бехчетом».

Больной О., 45 лет, житель Дагестана (аварец). Схема истории болезни приведена на рис. 6. Сосудистые проявления заболевания показаны на рис. 7. Цветовое дуплексное сканирование вен нижних конечностей проведено 22.02.2012 г., получено заключение: тромбоз подколенной, поверхностной, общей бедренной, наружной и общей подвздошных вен в стадии неполной реканализации (D, S). Тромбоз нижней полой вены в стадии очень слабой реканализации.

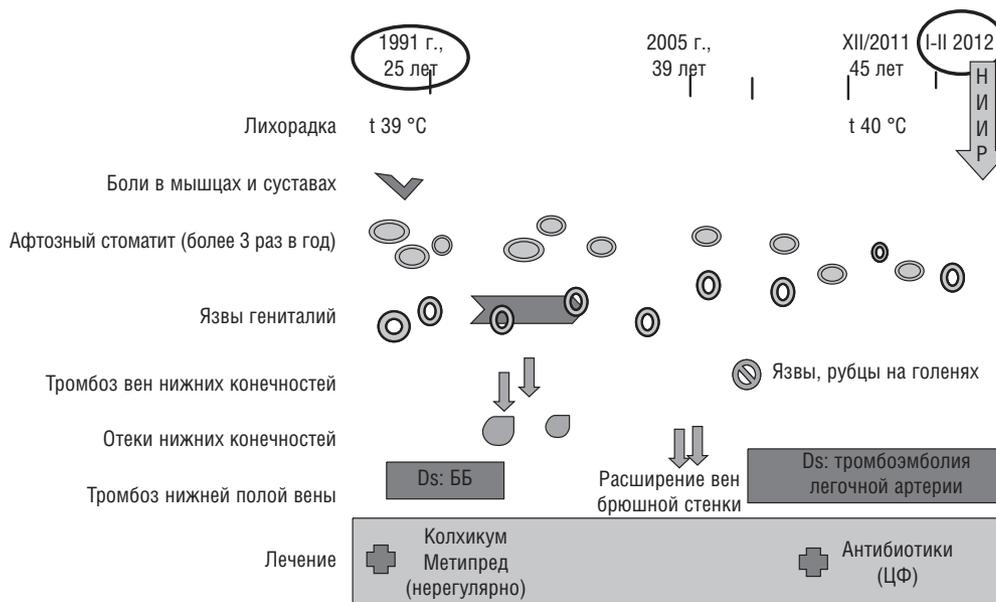


Рис. 6. Схема истории болезни пациента О.

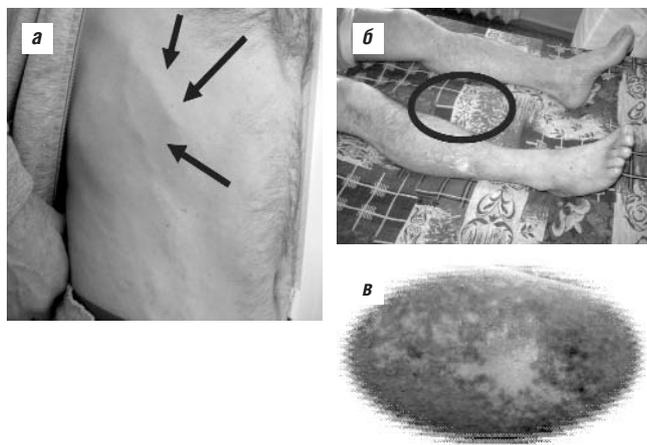


Рис. 7. Сосудистые проявления «васкуло-Бехчета» у больного О. а – варикозное расширение вен брюшной стенки; б – трофические нарушения кожи голеней; в – цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей

Диагноз: ББ – рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, сосудистая патология (тромбоз вен нижних конечностей и системы нижней полой вены в стадии неполной реканализации, хроническая венозная недостаточность), артралгии, HLA-B51 (+).

Данный пример иллюстрирует развитие тяжелой сосудистой патологии на фоне неадекватной терапии.

Артериальные тромбозы – еще более тяжелое проявление ББ, их частота колеблется от 1 до 34%. Аневризмы чаще формируются в легочных артериях и абдоминальной части аорты, нередко ведут к смертельному исходу [22].

Замечено, что тромбоэмболии при ББ крайне редки. Участие тромбофилических факторов в процессах тромбообразования у больных ББ не нашло подтверждения, поэтому генез последнего остается неуточненным [23].

Поражение желудочно-кишечного тракта

Такие отделы ЖКТ, как желудок и двенадцатиперстная кишка, при ББ поражаются редко. При язвенном процессе в пищеводе вследствие эзофагита могут сформироваться стенозы и стриктуры, часто требующие оперативно-

го вмешательства. Излюбленной локализацией язв является терминальный отдел тонкой кишки. Частота таких изменений колеблется от 5% в Турции до 60% в Японии [24]. Чаще всего поражение кишечника приходится дифференцировать с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и глютеновой чувствительной энтеропатией.

В табл. 3 приводятся дифференциально-диагностические признаки ББ и болезни Крона.

Тяжелое язвенное поражение кишечника при ББ может осложниться перфорацией, перитонитом вплоть до летального исхода.

Поражение центральной нервной системы («нейро-Бехчет»)

«Нейро-Бехчет» – тяжелое проявление ББ. Смертность при неврологических нарушениях в течение первых 5 лет болезни достигает 11–20% [25]. Благодаря современным методам визуализации, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с ангиографией, улучшилась диагностика «нейро-Бехчета».

Выделяют две формы неврологического поражения:

- сосудистое воспаление ЦНС с фокальным или мультифокальным паренхиматозным поражением,
- изолированный тромбоз церебральных венозных синусов с внутрисерпной гипертензией [25].

Следует подчеркнуть редкость поражения периферической нервной системы при ББ и обратить внимание на неврологические осложнения, обусловленные нейротоксичностью циклоспоринов, колхицина, талидомида.

Артрит

Артрит относится к малым признакам ББ. Частота его колеблется от 14% в Италии до 70% в Южной Корее. По нашим данным, частота суставных проявлений достигает 76%. Приводим характеристику артрита при ББ:

- рецидивирующее течение,
- отсутствие деформаций,
- моно- или олигоартикулярное поражение,
- симметричный или асимметричный,
- эрозивный артрит встречается редко (как описание случаев),
- носительство HLA-B51,

Таблица 3 Основные признаки ББ и болезни Крона

Признак	ББ	Болезнь Крона
Язвы в ротовой полости	+	+
Язвы гениталий	+	+
Поражение кожи (гангренозная пиодермия)	+	–
Поражение глаз	Увеит	Ирит
HLA-B51	+	–
Поражение суставов (артрит неэрозивный)	+	+
Сосудистая патология:		
аневризмы	+	–
окклюзии артерий	+	–
тромбозы	+	+ (редко)
Поражение ЖКТ:		
– общие симптомы (анорексия, диспепсия, диарея, боли в животе, вздутие)	+	+
– колоноскопия [24]	Язвы округлые, фокальные (≤5)	Язвы продолговатые, сегментарные/ диффузные
– локализация язв	Терминальный отдел тонкой кишки	Подвздошная/толстая кишка
– патогистология	Васкулит мелких сосудов	Эпителиоидная гранулема
– макроскопически	–	«Бульжная мостовая»

- низкая частота сакроилиита — от 1,6 до 5,2% (чаще I–II степени),
- редкое сочетание с анкилозирующим спондилитом.

Лечение

Основная цель фармакотерапии — достижение ремиссии или уменьшение числа рецидивов заболевания. Лечение осуществляется ревматологами с привлечением при необходимости офтальмологов, неврологов, гастроэнтерологов и других специалистов.

Рекомендации EULAR по лечению больных ББ были опубликованы в 2008 г. [26], поэтому нами даны комментарии к некоторым из них с учетом более поздних публикаций.

1. Любой больной ББ с воспалительным процессом в задних сегментах глаза должен получать: азатиоприн, глюкокортикоиды (ГК) системно (*уровень доказательности A/D*).

2. При тяжелом поражении глаз со снижением остроты зрения более чем на 2 по шкале 10/10, или поражением сетчатки (васкулит сетчатки), или вовлечением макулы: циклоспорин А (ЦсА) или инфликсимаб в сочетании с азатиоприном и ГК (*уровень доказательности C, D*). Альтернатива — интерферон в сочетании с ГК или без них. Интерферон 2α не используется в сочетании с азатиоприном из-за риска развития миелосупрессии.

Комментарии. Инфликсимаб рассматривают как препарат выбора при рецидивирующем рефрактерном увеите и васкулите сетчатки. На фоне этой терапии быстро уменьшается воспаление глаз и повышается острота зрения [27]. В двойном слепом исследовании показана эффективность ритуксимаба у больных ББ с тяжелым поражением глаз, торпидным к терапии циклофосфаном, метотрексатом и ГК. После 6 мес лечения достоверно уменьшился отек сетчатки и макулы, повысилась острота зрения [28] (*уровень доказательности B*).

3. При тромбозе верхней полой вены, синдроме Бадда—Киари используются циклофосфамид и пульс-терапия ГК.

- При венозном тромбозе вен конечностей применяют азатиоприн.
- При аневризмах легочных и периферических артерий показаны: пульс-терапия ГК, циклофосфан, ГК внутрь в высоких дозах в течение 2 лет с последующим переходом на азатиоприн.

Комментарии. Первичной патологией, приводящей к венозному тромбозу при ББ, является воспаление сосудистой стенки. Использование системной иммуносупрессии уменьшает воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов и развития посттромбофлебитического синдрома.

4. Доказательств эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном тромбозе нет (*уровень доказательности C*).

Комментарии. Использование системной иммуносупрессивной терапии уменьшает воспаление и снижает риск повторных венозных тромбозов, формирующих посттромбофлебитический синдром. Контролируемые исследования по эффективности антикоагулянтов, дезагрегантов и фибринолитических препаратов при глубоком венозном и артериальном тромбозах отсутствуют [29] (*уровень доказательности D*).

Степень риска и успеха антикоагулянтной терапии широко дискутируется в литературе. Считается, что антикоагулянтная терапия повышает риск фатального гемофиза [30].

5. Отсутствуют доказательства эффективности каких-либо методов лечения желудочно-кишечных проявлений при ББ. До хирургического вмешательства назначаются: ГК, сульфасалазин, азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) (*уровень доказательности C*).

Комментарии. В работах последних лет на больших когортах больных ББ с поражением кишечника эффективность инфликсимаба подтверждена как клиническими, так и эндоскопическими данными.

6. При артрите назначается колхицин (1–2 мг/сут). Колхицин в рекомендациях рассматривается как базисный препарат. Однако нередко больные ББ нуждаются в назначениях нестероидных противовоспалительных препаратов и ГК внутрисуставно (*уровень доказательности A*).

7. При поражении ЦНС (нет контролируемых исследований):

- при паренхиматозном поражении назначают ГК, интерферон α;
- при дуральном тромбозе синуса — ГК, азатиоприн, циклофосфамид, ингибиторы ФНОα (*уровень доказательности C/D*).

8. ЦсА не применяется у больных ББ при поражении ЦНС, за исключением тех случаев, когда этого требует внутриглазное воспаление (*уровень доказательности C*).

9. Лечение кожных и слизистых проявлений зависит от их тяжести:

- при изолированных язвах во рту или на гениталиях — локальное применение ГК,
- при узловатой эритеме — колхицин,
- при акнеподобных высыпаниях — косметические средства,
- при резистентных случаях — азатиоприн, интерферон α, ингибиторы ФНОα (*уровень доказательности A/C*).

Комментарии. Локальное применение, например, ГК рассматривается как лечение первой линии при изолированных язвах во рту или на гениталиях. При акнеподобных высыпаниях используются косметические средства. Колхицину отдается предпочтение в случаях, когда доминирует узловатая эритема.

Прогноз

30 лет назад Н. Yazici, известный ревматолог, выступая на ежегодном заседании Британского общества ревматологов, сообщил, что за 5-летний срок наблюдения у 62 пациентов с ББ не было зарегистрировано ни одного летального случая [31]. На это Р. Wood, выдающийся английский эпидемиолог, коротко заметил «Хорошая работа, но я этому не верю. При любом заболевании, если за ним долго наблюдают, смертность нарастает у достаточного числа пациентов». Эти слова оказались пророческими. Спустя 20 лет в проспективном наблюдении Н. Yazici показал, что из 387 больных с ББ умерло 42 (39 мужчин и 3 женщины). Причинами летальных исходов стали: поражение крупных сосудов у 41%, ЦНС — у 12%, сердца — 12%, почек — 10%, неоплазии — у 10%.

В заключение следует подчеркнуть, что лечение больных — крайне сложная задача из-за мультиорганного поражения при ББ, однако современная терапия генно-инженерными биологическими препаратами позволяет надеяться на улучшение исходов ББ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yazici H., Fresco I., Stuebiger N. Behcet's syndrome, relapsing polyhondritis and eye involvement in rheumatic disease. *EULAR Compendium* 2011;357–64.
2. Feingbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic disease. *Brit Ophthalmology* 1956;40:355–7.
3. Behcet H. Ueber rezidivierende aphtose, durch in Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wschr* 1937;105:1152–7.
4. Zouboulis Ch. Epidemiology of Adamantiades – Behcet's disease. Immunology of Behcet's disease. Eds M. Zierhut, S. Ohno. Lisse, 2003;1–16.
5. Calamia K., Wilson F., Ycen M. et al. Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: population based study. *Arthr Rheum* 2009;61(5):600–4.
6. Yazici Y., Yurdakul S., Yazici H. Behcet's syndrome: an update. *Int J Adv Rheumatol* 2009;7(1):19–21.
7. Yazici H., Tuzun Y., Pazarli H. et al. Influence of age on onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43(78):3–9.
8. Hamuryudan V., Hatemi G., Sut N. et al. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatology* 2012;30(3; Suppl 72):32–4.
9. Ohno S., Ohguchi M., Hirose S. et al. Close association of HLA BW51 with Behcet's disease. *Arch Ophtalmol* 1982;100:1455–8.
10. Muller C., Cunaydin I., Stubiger N. et al. Association of HLA B51 suballeles with Behcet's Disease in patients of German and Turkish Origin Immunology of Behcet's disease. Eds M. Zierhut, S. Ohno. Lisse, 2003;121–6.
11. Алекберова З.С., Крылов М.Ю., Гусева И.А., Насонов Е.Л. HLA- A26(10) антиген не ассоциирован с болезнью Бехчета в смешанной мультиэтнической выборке больных. *Мед генет* 2012;6:35–8.
12. Meguro A., Inoko H., Ota M. et al. Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):747–54.
13. Gul A., Jnanc M., Ocul L. et al. Familial aggregation on Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622–5.
14. Kaya T. Genetics of Behcet's Disease. *Pathol Res Intern* 2012;912589;6p.
15. International Study group Behcet's disease: Criteria for diagnosis of Behcet's. *Lancet* 1990;335:1078–80.
16. Mizushima Y. Revized diagnostic criteria for Behcet's disease in 1987. *Ryumachi* 1988;28(1):66–70.
17. Wechler B., Sable-Fourtaason R., Bodaghi B. et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behcet's disease. *Clin Exper Rheum* 2004;22(Suppl 34):14–6.
18. Tugal-Tutkun J., Onal S., Yaiocioglu R. et al. Uveitis in Behcet's disease: analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373–80.
19. Ideguchi H., Suda A., Takeno M. et al. Behcet's disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:125–32.
20. Duzgun N., Ates A., Aydintug O.T. et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35:65–8.
21. Koc Y., Gullu I., Akpek G. et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402–10.
22. Saadoun D., Wechler B., Desseaux K. et al. Mortality in Behcet's disease. *Arthr Rheum* 2010;62:2806–12.
23. Seyachi E., Yurdakul S. Behcet's disease and trombozes: Mediterranean J Hematol Infect Dis 2011;3:26.
24. Lee S.K., Kim B.K., Kim T.I., Kim W.H. Differential diagnosis of intestinal Behcet's disease and Crohn's disease by colonoscopic. *Endoscopy* 2009;41(1):9–16.
25. Siva A., Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behcet's syndrome and it's differential diagnosis. *J Neurol* 2009;256:513–29.
26. Hatemi G., Silman A., Bang D. et al. EULAR recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;12:1656–62.
27. Ohno S. Anti-TNF therapy for intractable uveoretinitis in Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease. 13th–15th July 2012 Yokohama, Japan. Abstr p. 37
28. Davatchi F., Shams H., Rezaipoor M. et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease: randomized single-blind control study (pilot-study). *Int J Rheum Dis* 2010;13:246–52.
29. Cantini F., Salvarani C., Niccoli L. et al. Treatment of thrombophlebitis of Behcet's disease with low dose cyclosporine A. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:391–2.
30. Uzun O., Akpolat T., Erkam L. Pulmonary vasculitis in Behcet's disease: a cummulative analysis. *Chest* 2005;127:2243–53.
31. Yazici H., Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumat* 2008;26(Suppl 51):138–40.

Вопросы для самоконтроля (возможны несколько правильных ответов):

1. В чем преимущество японских диагностических критериев ББ по сравнению с критериями ISBD (1990)?
 - А. Выделены малые критерии
 - Б. Описаны типы ББ
 - В. Оба ответа верны
2. Какой из HLA-антигенов I класса ассоциируется с ББ?
 - А. HLA-B27
 - Б. HLA-B26
 - В. HLA-B51
3. Какой отрезок глаза чаще всего страдает при ББ?
 - А. Передний
 - Б. Стекловидное тело
 - В. Задний
4. Какие факторы способствуют тромботическим осложнениям при ББ?
 - А. Воспаление сосудистой стенки
 - Б. Нарушения в системе свертывания
5. Показаны ли при «вакуло-Бехчете» антикоагулянты?
 - А. Да
 - Б. Нет
 - В. Мнения расходятся
6. Какой отдел ЖКТ чаще вовлекается в процесс?
 - А. Желудок
 - Б. Пищевод
 - В. Кишечник
7. Какие из препаратов обладают нейротоксичностью?
 - А. Цитостатики
 - Б. Циклоспорины
 - В. Интерфероны

Ответы – на с. 75