

Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (Обзор литературы)

Ф.И. Измаилова¹, З.С. Алекберова²

¹Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Махачкала, Республика Дагестан; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

¹367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1; ²115522, Москва, Каширское ш., 34А.

Представлен обзор литературы, посвященной болезни Бехчета (ББ). ББ — системный васкулит неизвестной этиологии с мультиорганным поражением. Эндемичными для ББ являются страны вдоль восточного побережья Средиземного моря и регионы Центральной и Восточной Азии. Приведены данные о распространенности ББ в разных регионах мира и влияние на частоту ББ процессов миграции населения. Освещены гендерные и возрастные различия ББ в разных странах. Отмечено, на момент начала заболевания в арабских странах, Турции, Израиле больные были моложе (19,9; 25,6; 26 лет), чем в странах Восточной Азии (31,7 года). Суммированы данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности при ББ: позитивность по HLA B51, семейная агрегация, отмеченная при исследованиях близнецов и др. Указано, что клинический полиморфизм у пациентов с ББ зависит от региона проживания и этнической принадлежности. Представлены данные серии работ, проведенных на больших когортах, в которых сопоставляется частота международных критериев ББ у больных в США, Японии. В ряде публикаций ставится вопрос о необходимости перекрестных исследований на популяционной базе или исследований случай—контроль с использованием стандартных критериев и четкой этнической дефиниции.

Ключевые слова: Болезнь Бехчета; эпидемиология; демография; генетика (HLA B51), клинический полиморфизм.

Контакты: Фатима Исмаиловна Измаилова; f.izmailova@yandex.ru

Для ссылки: Измаилова ФИ, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (Обзор литературы). Современная ревматология. 2014;(1):53–58.

Behcet's disease: demographic and genetic aspects (a literature review)

F.I. Izmailova¹, Z.S. Alekberova²

¹Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Makhachkala, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

¹Lenina pl., 1, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000 Russia; ²Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

A review of literature focused on Behcet's disease (BD) is presented. BD is systemic vasculitis of unknown etiology affecting multiple organs. BD is endemic in the countries along the Eastern Mediterranean coast and the areas of Central and East Asia. We report the data on BD prevalence in different regions and the effect of population migration on BD incidence rate. Patients were found to be younger at the onset of the disease in Arab countries, Turkey, and Israel (19.9; 25.6; and 26 years, respectively) than those in East Asia countries (31.7 years). We summarized the data attesting to the genetic susceptibility in BD patients: HLA B51-positive individuals, family aggregation observed when studying twins, etc. The clinical polymorphism in BD patients was shown to depend on their region of residence and ethnicity. The data of a series of large cohort studies are reported; the frequencies of the international criteria of BD in the US and Japanese patients are compared in these studies. The question regarding the need for cross-sectional population-based and case-control studies using the standard criteria and clear definition of ethnicity is brought up in some publications.

Keywords: Behcet's disease; epidemiology; demography; genetics (HLA B51); clinical polymorphism.

Contacts: Fatima Izmailova; f.izmailova@yandex.ru

Reference: Izmailova FI, Alekberova ZS. Behcet's disease: demographic and genetic aspects (a literature review). *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):53–58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-53-58>

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит, неизвестной этиологии с мультиорганным поражением. Это заболевание с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями имеет уникальную географическую распространенность [1]. Сообщения о больных с клиническими проявлениями, которые сегодня относят к ББ, можно найти в работах Гиппократа и древних врачей Японии, Китая и арабских стран, что свидетельствует о том, что болезнь известна с давних времен [2].

Заболевание носит имя турецкого ученого Хулуси Бехчета (Behcet), который в 1937 г. опубликовал наблюдение 3 больных, которые имели триаду симптомов: язвы в ротовой полости и на гениталиях и офтальмологические проявления. Автор подчеркнул, что различные органы поражаются не одновременно, а на протяжении длительного времени [3]. В 1947 г. на международном Конгрессе дерматологов в Женеве, по предложению офтальмолога Т. Jensen, «трехсимптомный комплекс» получил название «morbus Behcet» [4].

Эпидемиология

ББ встречается преимущественно по ходу Великого шелкового пути, включая страны Средиземноморья, Среднего и Дальнего Востока. В Северной Европе и США частота ББ значительно ниже, чем в этих странах [5]. В табл. 1 отражена час-

Таблица 1. Частота ББ в некоторых странах мира [6]

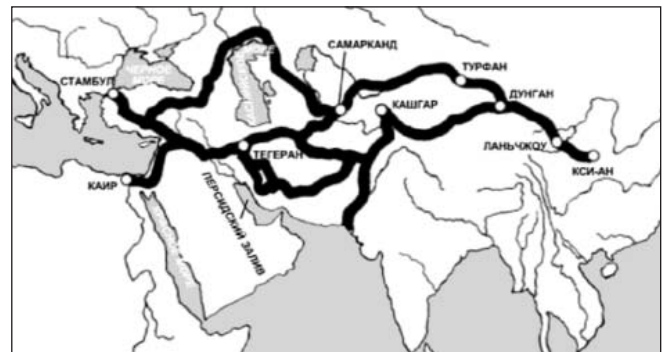
Страна	Частота на 100 тыс. населения
Турция	80–370
Иран	16,67
Китай	14,0
Япония	13,50
Египет	7,6
Германия	0,55
Великобритания	0,50
США	0,12
Гавайи	0

тота ББ на 100 тыс. населения в некоторых регионах мира [6]. Эндемичными для ББ являются страны, расположенные вдоль восточного побережья Средиземного моря и в Центральной и Восточной Азии. Распространенность ББ различается не только в разных странах, но и в этнических популяциях, проживающих в одной стране. К примеру, если в северо-восточной части Турции на 100 тыс. населения приходится 370 больных с ББ, то в восточно-европейской части – только 80. Более того, в районе Силиври, недалеко от Стамбула, частота ББ на 10 тыс. населения составляет 8, севернее Анатолии – 37, а в самом Стамбуле достигает 42.

Изменилась и частота ББ в США, увеличившись с 0,19 до 0,38 на 100 тыс. населения, что объясняется процессами урбанизации и высокой мобильностью населения в крупных городах [7, 8]. Значение процессов миграции обсуждается на примере японцев, переехавших на жительство в США [9]. Замечено также, что ББ практически не встречается у японцев, обосновавшихся на Гавайях, тогда как в самой Японии частота заболевания достаточно высока [10]. В 2010 г. были опубликованы результаты исследования распространенности ББ среди этнических армян, проживающих в Стамбуле [11]. Авторы использовали эпидемиологическую методологию сбора данных о ББ и средиземноморской лихорадке (СМЛ) – специальный опросник для родителей детей, обучающихся в армянской начальной школе Стамбула. Кроме того, определяли позитивность по HLA B51 и мутацию гена *MEFV* у 108 здоровых армян и 97 лиц неармянской национальности. Ни у одного из обследованных не установлен диагноз ББ, у 12 выявлена СМЛ. HLA B51 в одинаковом числе случаев обнаруживался у армян и лиц неармянской популяции (27 и 19% соответственно). Частота носительства гена *MEFV* была достоверно выше у армян, чем у лиц неармянской национальности (36% по сравнению с 20%, $p=0,015$). Подводя итог, авторы пишут, что довольно низкая частота ББ среди армян по сравнению с представи-

телями основной популяции, проживающими в том же регионе, является дополнительным подтверждением генетической предрасположенности к заболеванию. Но при этом делается заключение, что, скорее всего, HLA B51 не играет доминирующей роли в генетике ББ.

Связь между генетическими и внешнесредовыми факторами при ББ изучалась и в других странах. По данным Ch. Zouboulis и соавт. [6], у турок, живущих в Германии, риск развития заболевания намного ниже, чем у этой же этнической группы в Турции. Интересные данные о ББ получены в Иране, который расположен в середине Великого шелкового пути. Так, F. Davatchi и соавт. [12] приводят сведения о распространенности ББ у представителей трех основных рас этой страны: белой (75,4% населения), монголоидной и семитской. Процент больных с ББ в этих этнических группах составил 25,1; 52,8 и 22,1% соответственно. Интерес к эпидемиологическим аспектам ББ не ослабевает и сегодня. Появляются новые данные о ББ в регионах, через которые проходил Великий шелковый путь. В 2010 г. на 14-й Международной конференции по ББ в Лондоне английский археолог T. Greeves среди регионов, через которые проходил Великий шелковый путь, назвал Кавказ, в частности город Дербент и селение Кубачи. Ниже представлена карта, демонстрирующая прохождение этого пути через Прикаспийскую низменность (см. рисунок).



Карта Великого шелкового пути

При анализе демографических показателей у больных с ББ, которых мы наблюдаем в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, оказалось, что из 338 пациентов 85 были жителями Дагестана, население которого отличается этническим многообразием (более 40 народностей и этнических групп).

При изучении клинического полиморфизма, гендерного и HLA B51- распределения у больных с ББ в двух этнических группах (дагестанцы и русские) были замечены следующие различия: у дагестанцев с ББ достоверно чаще, чем у русских, диагностировалось поражение глаз и сосудов. Больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей среди дагестанцев было 23%, среди русских – 3%. Тромбозы артериальных сосудов чаще наблюдались также у больных из Дагестана. Известно, что вариант ББ, именуемый «вакуло-Бехчет», нередко определяет прогноз заболевания. Так, по нашим данным, тромбоз артериального русла и аневризма легочной артерии стали причиной летального исхода у 4 из 5 молодых мужчин-дагестанцев 19–23 лет. Точные показатели летальности при ББ неизвестны, поскольку больных госпитализиру-

О Б З О Р Ы

ют часто экстренно в разные стационары в зависимости от преобладающей клинической картины заболевания (перфорация кишечника, тромбозы синусов мозга и др.). Частота поражения ЦНС в сравниваемых группах была одинаковой. Орхит чаще имели пациенты из дагестанской когорты [13].

Накопление данных о клиническом полиморфизме и частоте носительства HLA B51 при ББ в разных регионах может существенно расширить наши представления о значении генетических и внешнесредовых факторов в генезе этого заболевания.

Возраст и пол

Считается, что ББ страдают преимущественно молодые люди в возрасте от 20 до 40 лет [14]. Ch. Zouboulis [15] приводит следующие данные о среднем возрасте начала ББ: в странах Восточной Азии – 31,7 года, в арабских странах – 26 лет, в Турции – 25,6 года, в Израиле – 19,9 года, в Европе – 25,9 года, в США – 28,3 года.

Описаны случаи более раннего (первые месяцы после рождения) или позднего (72 года) начала заболевания. Известны и ювенильные формы ББ – начало болезни в возрасте до 16 лет. Так, во Франции частота этого варианта ББ составляет 0,17 на 100 тыс. населения [16].

Считается, что мужчины страдают ББ чаще, чем женщины. Распределение больных с ББ по полу зависит от региона. Соотношение мужчин и женщин составляет 2–10:1 в странах, через которые проходил Великий шелковый путь. В Западной Европе, в частности в Германии, а также в США наблюдается обратная тенденция распределения больных по полу. В Турции, на Среднем Востоке, в Иране, Кувейте большинство больных с ББ – мужчины [17, 18]. В Японии частота ББ у женщин достоверно выше, чем у мужчин, причем у мужчин заболевание ассоциируется с более мягким течением [14]. В Корее среди пациентов с ББ тоже преобладают женщины. При изучении большой когорты пациентов (n=1901) D.S. Wang и соавт. [19] показали, что соотношение мужчин и женщин равно 0,61:1. При этом у больных мужского пола с плохим прогнозом вследствие тяжелых органических поражений (желудочно-кишечного тракта, ЦНС, сосудов) дебют заболевания наблюдался в более молодом возрасте, чем у женщин (p<005). Большинство исследователей сходится во мнении, что у мужчин заболевание протекает тяжелее, чем у женщин, особенно это касается поражения глаз, а также сосудов венозного и артериального русла, где формируются аневризмы [20]. У мужчин молодого возраста, проживающих на Среднем и Дальнем Востоке, в Японии, странах Средиземноморья, заболевание имеет более агрессивное течение, чем у пациентов того же возраста западной популяции и чернокожих африканцев [18–22]. В серии работ подчеркивается, что ББ у мужчин ассоциируется с высокой активностью и высоким риском потери зрения [18, 23].

Согласно данным ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, среди 151 обследованного больного с ББ тоже преобладали муж-

Таблица 2. Частота HLA B51 у больных с ББ в разных странах

Страна	Больные ББ		Контроль		ОР
	n	%	n	%	
Япония [28]	91	57	140	14	7,9
Корея [29]	52	44	42	17	4,0
Китай [30]	120	56	100	12	9,3
Турция [31]	520	77	1106	26	9,2
Иордания [32]	68	74	790	21	11,5
Германия [6]	75	36	1415	14	6,3
Франция [6]	105	51	591	13	6,7
Италия [6]	57	75	304	22	10,9
Россия [33]	88	70,4	427	20,4	9,33
США [34]	32	13	105	31	5,1

чины (n=115), средний возраст которых составил 21 год [24]. Чаще это были жители Кавказа.

Интерес к проблемам возраста, половой и этнической принадлежности пациентов с ББ прослеживается и в более поздних публикациях. В 2012 г. в F. Davatchi и соавт. [25] на большой когорте больных (n=6702) вновь было продемонстрировано преобладание мужского пола среди иранцев с ББ, имевших тяжелое поражение сосудов венозного и артериального русла. В том же году в сообщении турецких авторов было подчеркнуто значение частоты обострений язвенного стоматита у мужчин в первые годы болезни как предиктора более тяжелого течения ББ [26].

Все эти данные указывают на связь возраста и пола у пациентов с клиническим полиморфизмом ББ и требуют детальной оценки как в целом, так и в каждом отдельном случае.

Генетика

Этиология ББ остается неизученной. Полагают, что ББ относится к тем ревматическим заболеваниям, при которых прослеживается прямая связь с системой антигенов гистосовместимости человека (HLA-системой). В 1973 г. S. Ohno и соавт. [27] обнаружили ассоциацию между HLA B51-антигеном и ББ. Этот антиген определялся у 75% пациентов с ББ и только у 30% лиц контрольной группы. Полученные данные послужили основанием для изучения частоты HLA B51-антигена у больных с ББ в разных популяциях. В табл. 2 представлена распространенность антигена HLA B51 в разных странах.

Из таблицы следует, что частота HLA B51-антигена у больных с ББ в разных регионах различается. В целом можно сказать, что относительный риск (ОР) развития ББ колеблется в широких пределах и достигает наибольших значений в таких странах, как Иордания (11,5%), Турция (9,2%), Китай (9,3%), Россия (9,3%), значительно ниже этот показатель у больных, проживающих в США (5,1%). Недавно появились данные, согласно которым ББ ассоциируется не только с HLA B51, но и с HLA A26 [10]. Так, в Японии при исследовании генетической предрасположенности к ББ у 300 больных и 300 здоровых с использованием *genome wide association screening* (GWAS) было показано, что наряду с

HLA B5101 в генезе ББ участвует и HLA A26 [35]. При изучении ассоциации антигена HLA A26 [10] в мультиэтнической выборке российских больных с ББ не отмечено связи этого аллеля с заболеванием [36]. Такие различия в результатах говорят о значении этнической принадлежности при ББ. Поиск генетических маркеров при ББ практически не прекращается. В корейско-японском исследовании, в котором образцы ДНК больных ББ и лиц контрольной группы изучали методом GWAS, обнаружена новая ассоциация ББ с GIMAP-локусом. На хромосоме 7q36.1 CD4 I-клетки больных ББ выявлен низкий уровень GIMAP4 mRNA. Полученные результаты позволили авторам предположить существование другого локуса предрасположенности, который, вызывая aberrацию T-клеток, может способствовать развитию ББ [37].

В 2012 г. опубликован обзор, в котором суммированы данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к ББ [38]:

- 1) географическая распространенность заболевания (от Японии до Среднего Востока и в странах Средиземноморья);
- 2) этническое происхождение пациентов. Высокая частота ББ среди ливанцев и турок, живущих в Берлине, и низкая среди немцев;
- 3) ассоциация заболевания с HLA B51 (особенно с суб-типом B5101);
- 4) ассоциация ББ с другими генетическими факторами, включая регионы «не HLA» («outside HLA»):
 - интерлейкином (ИЛ) 10;
 - ИЛ23r и ИЛ12p2;
 - хромосомами 6q2526, 12p12–13;
 - семейная агрегация заболевания;
- б) исследования у близнецов: высокая конкордантность симптомов у монозиготных близнецов.

Семейная агрегация при ББ

Считается, что ББ-заболевание спорадическое, однако повторные случаи ББ в семьях (1 на 10 больных), высокая распространенность по ходу Великого шелкового пути между 30–45° северной широты (от Японии до Средиземноморского бассейна) и ассоциация с HLA B51 в разных популяциях предполагают роль генетического фактора в генезе ББ [39]. Некоторые авторы считают, что у детей заболевание ближе к аутосомно-рецессивной модели [40]. Анамнез семейных случаев не показал наследуемости ББ по закону Менделя. Тем не менее семейные случаи ББ относят к факторам, подтверждающим существование предрасположенности к заболеванию [41].

Отмечено, что частота семейной агрегации зависит от этнической принадлежности пациентов с ББ. В Японии и Китае этот показатель низкий – 2,2 и 2,6% соответственно. В то же время в странах арабского Востока, Израиля и Турции семейная агрегация достигает 18%, что значительно выше, чем в Европе [42]. HLA B51-антиген в семьях с повторными случаями ББ обнаружен всего в 19% случаев, в связи с чем опять поднимается вопрос о возможности ассоциации ББ с другими, «не HLA», генами [43].

Таким образом, по мере накопления данных о генетике ББ все чаще высказывается мнение, что не только локусы A и B системы HLA, но и другие гены участвуют в предрасположенности к ББ, что и определяет необходимость поиска иных маркеров в разных этнических популяциях.

Клинический полиморфизм ББ в разных регионах мира

Различная частота тех или иных симптомов ББ в зависимости от региона обсуждается во многих публикациях. К примеру, такой диагностический критерий, как положительный тест патергии, у больных с ББ в США, Японии, Корее встречается нечасто – в 9, 11 и 15,4% случаев соответственно, а в Тунисе и Египте он наблюдается у многих пациентов – 62,7 и 70%. Частота поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с ББ также различна на Дальнем Востоке, в США и странах Средиземноморья [44]. Эта патология наблюдается у 17% пациентов с ББ в Китае, что сопоставимо с данными, полученными в Корее и Японии [45]; в Тунисе и Египте таких больных значительно больше – 62,7–70%.

В других работах подчеркивается, что частота некоторых признаков заболевания может быть одинаковой в разных странах, но при этом не всегда имеется ассоциация тяжелых органных поражений с мужским полом [46]. В последние годы особое внимание уделяется сосудистым нарушениям при ББ как наиболее прогностически неблагоприятным [47].

В японском исследовании (1991–2007 гг., n=412) сосудистые нарушения выявлены у 26 (6%) больных с ББ, при этом преобладали венозные расстройства (81%) по сравнению с артериальными (31%). В этой когорте пациентов поражение глаз диагностировали достоверно реже, а поражение ЖКТ, напротив, чаще [48].

В другой работе (1976–2009 гг., n=820) отмечено преобладание сосудистых нарушений у больных мужского пола. Артериальные тромбозы диагностированы у 68% больных, аневризмы – у 47%, окклюзии – у 14%. Чаще всего поражались аорта, бедренные и легочные артерии. В недавно проведенном турецком исследовании (2000–2007 гг.) представлены данные о 47 больных с ББ с поражением легочных артерий [49]. Средний возраст больных составил 29±8,2 года, длительность болезни на момент развития легочной патологии – 3,6±4,8 года. Аневризмы или тромбозы легочных артерий выявлены у трети больных. Авторы подчеркивают, что смертность при поражении артериального русла остается высокой. Изучение сосудистых расстройств у больных с ББ в России проводилось в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН. По нашим данным [50], тромботические нарушения имелись у четверти (из 95) больных с ББ, причем преобладали тромбозы вен нижних конечностей. Артериальные тромбозы, как правило, сочетались с венозными (n=8). Отмечена ассоциация тромботических нарушений с узловой эритемой и эпидидимитом, что, видимо, влияло на более высокий риск развития тромбозов у мужчин (ОР 7,11 против 2,15 у женщин)

Авторы из Туниса, изучая демографические и генетические аспекты ББ у 260 больных в течение 1987–2006 гг., установили преобладание в этой когорте пациентов мужского пола (188 мужчин против 72 женщин). Частота венозных тромбозов составила 33%, поражения ЦНС – 24,2%. При этом имел место низкий процент больных (1,5%) с поражением ЖКТ. Неврологические проявления ассоциировались с наличием HLA B51. Высокую частоту тромбозов глубоких вен и нейропсихических нарушений и, напротив, низкую встречаемость поражения ЖКТ у этих больных авторы связывают с этнической принадлежностью и регионом проживания [51].

Заслуживают внимания работы, в которых сопоставляется число больных, отвечающих критериям ББ, в разных странах. Так, в недавно опубликованных исследованиях [52,

53] представлены результаты сравнения частоты критериев ISBD у больных с ББ из США и Японии. В исследовании было включено 634 пациента мультиэтнического происхождения из США и 135 пациентов из Японии. Число больных с ББ, полностью отвечающих критериям обеих классификаций, в двух когортах было схожим: 61,5% больных из США и 63,7% из Японии подходили под критерии ISBD и соответственно 69,2 и 72% — под японские критерии. Возраст больных в дебюте ББ также оказался близким — 35,2 года у больных из США и 38,1 года у японцев. Прослежена конкордантность по основным критериям заболевания в разных странах [54].

Ряд авторов подчеркивает, что во всех сравнительных исследованиях важно определять не только частоту, но и тип, тяжесть органного повреждения, а также локализацию патологического процесса. К примеру, частота поражения глаз может быть одинаковой у пациентов из США и Японии, но известно, что тяжелая глазная патология, приводящая к слепоте, у больных в США встречается гораздо реже [55].

В последние годы для оценки клинических проявлений ББ используется кластерный подход (исследование сочетания нескольких признаков): оценивают не один симптом, а два или три признака, например акнеподобная сыпь — артрит — энтезит. Полагают, что такой подход дает большую информацию и в сравнительных исследованиях семейной агрегации, и при оценке прогноза болезни. М. Karaca и соавт. [55] с целью идентификации значения кластеров клинических симптомов опрашивали больных, у которых среди родственников первой степени родства имелись повторные случаи ББ. Авторам интересовало, какие из признаков ББ имели место в

течение последних 3 мес наблюдения. Оказалось, что только папулопустулезные высыпания и суставной синдром были достоверно более частыми у больных с семейными случаями ББ (39% против 21,5%, $p < 0,001$). Эти результаты и данные более ранних исследований позволяют считать, что различные кластеры болезни — следствие участия разнообразных биологических механизмов (*pathway*) в патогенезе ББ.

С целью подтвердить факт различной экспрессии клинического фенотипа в разных этнических группах при ББ авторы из Великобритании проанализировали базу данных Medline и Embase (с 1996 по март 2005 г.), характеризующих эпидемиологию ББ. Оказалось, что только 4 исследования носили популяционный характер, из них 2 из Турции, 7 работ были сравнительными и проведены на непопуляционной базе. Большинство источников литературы касались описания отдельных случаев ББ. Число так называемых перекрестных исследований оказалось недостаточным для сравнения различий в фенотипе ББ в разных популяциях. Авторы пришли к выводу о необходимости проведения перекрестных исследований на популяционной базе или исследований случай—контроль с использованием стандартных критериев и четкой этнической дефиниции для подтверждения этой гипотезы [56].

В заключение следует подчеркнуть, что знание клинического полиморфизма в разных этнических группах может способствовать ранней диагностике ББ и выбору адекватного лечения, соответствующего тяжести заболевания [56]. Таким образом, остается немало вопросов, требующих дальнейшего изучения, среди которых вклад в развитие ББ этнических, генетических и внешнесредовых факторов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):52–8. [Alekberova ZS. Behcet's disease (a lecture). Rheumatology Science and Practice. 2013;51(1):52–8.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1202>.
2. Neuman I. Die Aphthen am weiblichen genitalen. Wien Klin Rundsch. 1895;(9):289–90.
3. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic disease. Br J Ophthalmol. 1956;40(6):355–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.40.6.355>.
4. Jensen T. Sur les ulcerations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau gonitales combines avec les symptoms oculaires (Syndrome Behcet). Acta Dermatol Venerol. 1941;(22):64–79.
5. Yurdakul S, Yazici Y. Epidemiology of Behcet's syndrome and regional Difference in disease expression. Yazici Y, Yazici H, editors. Behcet's syndrome. New-York: Springer; 2010;35–53.
6. Zouboulis Ch, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J. 1997;38(6):411–22.
7. Cakir N, Devris E, Benian O, et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: preliminary report. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(4 Suppl 34):S53–5.
8. Calamia K, Wilson F, Ycen M, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: population based study. Arthritis Rheum. 2009;1(5):600–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24423>.
9. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, et al. O'Connor GR. Clinical observations in Behcet's disease. Jpn. J Ophthalmol. 1979;23:126–31.
10. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S, et al. Prevalence of Behcet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. Hawaii Med J. 1957;34:244–6.
11. Seyachi E, Turanli T, Mangan M, et al. The prevalence of Behcet's syndrome, familial Mediterranean fever, HLA B51 and MEFV gene mutations among ethnic armenians living in Istanbul, Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2010;28 (6):67–75.
12. Davatchi F, Shahram F, Chams C, et al. Epidemiology of Behcet's disease in Iran. In 8th International congress on Behcet's disease Reggio Emilia. 1998;(96):abst 3.
13. Алекберова ЗС, Измаилова ФИ, Кудавев МТ. Болезнь Бехчета: клиничко-демографические аспекты. Терапевтический архив. 2013;85(5):48–52. [Alekberova ZS, Izmailova FI, Kudaev MT. Behcet's disease: Clinical and demographic associations. Therapevticheskiy arkhiv. 2013;85(5):48–52.]
14. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne (Paris). 1999;150(6):488–98.
15. Zouboulis Ch. Adamantiades-Behcet's Disease. Berlin: Springer; 2003. P. 30–655.
16. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri S. Clinical features of Behcet's disease in children an International collaborative study of 86 cases. J Pediatr. 1998;132(4):721–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70368-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70368-3).
17. Kaklamani VG, Kaklamani PG. Treatment of Behcet's disease: an update. Semin Arthritis Rheum. 2001;30(5):299–312. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2001.19819>.
18. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycayoglu R. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol. 2004;138(3):373–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2004.03.022>.
19. Bang DS, Oh SH, Lee KH, et al. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. J Korean Med Sci. 2003;18(2):231–5.
20. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical find in according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermatol. 2003;42(5):346–51.
21. Poon W, Verity DH, Larkin GL, et al.

- Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):876–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.87.7.876>.
22. Yurdakul S, Hammuryudan V, Yazici H. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):38–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200401000-00008>.
23. Sakane T, Takeno M, Susuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1284–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199910213411707>.
24. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета. Москва: РАМН и ГУ ИР РАМН; 2007. 90 с. [Alekberova ZS. Behcet's disease. Moscow: RAMN i GU IR RAMN; 2007. 90 p.]
25. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatch C, et al. Behcet's disease: is there a gender influence on Clinical manifestations? *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):306–14. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01696.x. Epub 2011. Nov 30.
26. Hamuryudan H, 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 Rheumatol*. 2012;30 (3 Suppl 72):S32–4. Epub 2012 Oct 8.
27. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, et al. Immunohematological studies on Behcet's disease. Histocompatibility (HL-A) antigens and I blood group system (author's transl). *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1973;77(9):1452–8.
28. Mizuki N, Jnoko H, Mizuki N, et al. Human Leukocyte antigen serologic and DNA typing of Behcet's disease and its primary association with B51. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(12):3332–40.
29. Lee S, Koh Y, Kim D, et al. A study of HLA antigens in Behcet's syndrome. *Yonsei Med J*. 1988;29(3):259–62.
30. Chang Y, Tsai S, Lia O. A genetic study of Behcet's disease in Taiwan Chinese. *Tissue Antigens* 1987;30(2):68–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.1987.tb01599.x>.
31. Muftuoglu A, Yazici H, Yurdakul S, et al. Behcet's disease: back of correlation of of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981;17(2):226–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.1981.tb00687.x>.
32. Madanat W, Fayyad AB, Zureikat H, et al. Analysis of 150 cases of Behcet's disease Jordan. *Jn: 8th International congress or Behcet's disease, abstr. Milano: Prex; 1998. 255 p.*
33. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА, Крылов МЮ. Болезнь Бехчета и ассоциация с антигеном HLA B5. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):45–50. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, Krylov MYu. Bolezn' Bekhcheta i assotsiatsiya s antigenom HLA B5. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):45–50.]
34. O'Duffy J, Taswell H, Elverback L. HLA antigens in Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1978;(3):1–3.
35. Meguro A, Jnoko H, Ota M, et al. Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):747–54. DOI: 10.1136/ard.2009.108571. Epub 2009 Aug 13.
36. Алекберова ЗС, Крылов МЮ, Гусева ИА, Насонов ЕЛ. Антиген HLA A26 (10) не ассоциирован с болезнью Бехчета в смешанной мультиэтнической когорте больных. *Медицинская генетика*. 2012;11(6):35–8. [Alekberova ZS, Krylov MYu, Guseva IA, Nasonov EL. HLA-A26(10) antigen do not associated with Behcet's disease in multiethnic group of Russian patients. *Meditsinskaya genetika*. 2012;11(6):35–8.]
37. Lee YJ, Horie Y, Wallace G, et al. Genome-wide association study identifies GIMAP as hovel susceptibility locus for Behcet's. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1510–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200288. Epub 2012 Oct 6.
38. Kaya T. Genetics of Behcet's disease. *Pathology Res Int*. 2012; 2012:912589. DOI: 10.1155/2012/912589. Epub 2011 Oct 16.
39. Gul A, Ohno S. Genetics of Behcet's disease. In: Yazici Y, Yazici H, editors. *Behcet's syndrome*. New-York: Springer; 2010. P. 265–76.
40. Kone-Paut Y, Geisler B, Wechsler A, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr*. 1999;135(1):89–93. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70333-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70333-1).
41. Gul A, Jnanc M, Xcal L, et al. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):622–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.8.622>.
42. Gul A. Identification of Non – HLA susceptible genes in Behcet's disease. *Clin Exp Rheum*. 2004;22(34):128.
43. Yurdakul S, Yazici Y. Epidemiology of Behcet's syndrome and regional differences in disease expression. *Jn: Yazici Y, Yazici H, editors. Behcet's syndrome*. New-York: Springer; 2010. P. 35–53.
44. Zhang Z, He F, Shi Y. Behcet's disease seen in China: analysis of 334 cases. *Rheumatol Int*. 2012;33(3):645–8. DOI: 10.1007/s00296-012-2384-6. Epub 2012 Apr 11.
45. Olivera AC, Buosi AL, Dutra LA, et al. Behcet's disease: clinical features and management in Brazilian tertiary hospital. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(8):416–20. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31823a46ed.
46. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease in Japan: retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;24(67):47–53.
47. Saadonn D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behcet's disease: series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):18–24. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182428126.
48. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behcet disease; a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):35–48. DOI: 10.1097/MD.0b013e318242ff37.
49. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Мач ЭС и др. Сосудистые проявления болезни Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2010;(2):51–8. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Mach ES, et al. Vascular manifestations of Behcet's disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):51–8.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1417>.
50. Houman MH, Neffati H, Braham A, et al. Behcet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):58–64.
51. International Study Group For Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–80.
52. Cheng Y, Chen T. Diagnostic criteria in Behcet's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986;111(21):841–2.
53. Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen C, et al. Differences in clinical manifestations treatment, and concordance rates with two major sets of criteria for Behcet's syndrome for patients in the USA and Japan: data from a large three-center cohort study. *Mod Rheumatol*. 2013 May;23(3):547–53. DOI: 10.1007/s10165-012-0696-8. Epub 2012 Jun 30.
54. Ohara Y, Kishimoto M, Kobayashi T, et al. Difference of Manifestations and treatment among Behcet's syndrome patients in United States and Japan. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):933.
55. Karaca M, Hatemi G, Yazici H, Sut N. Papulopustular lesions arthritis cluster in Behcet's syndrome also cluster in families. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1053–60. DOI: 10.1093/rheumatology/ker423. Epub 2012 Jan 27.
56. Lewis K, Graham E, Stanford M. Systematic review of ethnic variation in the phenotype of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):48–51.