

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616-018:575.113.1:616-002.525

МПК: А61К31/045,А61К31/12

Исильбаева Аргуль Асетовна

**Клинико-генетические особенности болезни Бехчета в Северном
регионе Казахстана**

6М110100 – МЕДИЦИНА

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Карина К.К.

Официальный оппонент:

к.м.н, врач ревматолог Табенова А.А.

Нұр-Сұлтан, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	9
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	10
ВВЕДЕНИЕ	12
1. КЛИНИКО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	15
1.1 Распространенность болезни Бехчета	15
1.2 Предрасполагающие факторы болезни Бехчета.....	17
1.3 Генетическая предрасположенность болезни Бехчета.....	19
1.4 Особенности дебюта и клинические характеристики болезни Бехчета.....	22
1.5 Поражение глаз при болезни Бехчета.....	26
1.6 Особенности изменения гемостаза при болезни Бехчета.....	28
1.7 Современные подходы к выбору лекарственного препарата в зависимости от клинических признаков болезни Бехчета.....	29
2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Объекты исследования	34
2.2 Методы исследования	34
2.2.1 Статистические методы обработки данных исследования.....	36
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
3.1 Клинико-anamnestические характеристики выборки.....	38
3.2 Изучение особенностей дебюта болезни Бехчета.....	40
3.3 Изучение клинических проявлений Болезни Бехчета.....	42
3.4 Изучение поражений глаз при болезни Бехчета.....	46
3.5 Исследование лабораторных данных пациентов с болезнью Бехчета	54
3.5.1 Исследование гемостаза у пациентов с болезнью Бехчета	55
3.6 Генетические характеристики пациентов с болезнью Бехчета.....	64
3.7 Алгоритм лечения пациентов с болезнью Бехчета в зависимости от тяжести заболевания и клинических признаков.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	77
ПРИЛОЖЕНИЯ	90

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
2. ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.
3. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
4. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
5. ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.
6. Указ Президента РК от 13 сентября 2004 №1438 «Государственная программа реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы».
7. Указ Президента Республики Казахстан от 11 октября 2004 года №1459 «Государственная программа развития образования в Республике Казахстан на 2005-2010 годы».
8. Послание Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 6 марта 2009 года «Через кризис к обновлению и развитию».
9. Послание Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева народу Казахстана 28 января 2011 года «Построим будущее вместе!».
10. Закон Республики Казахстан от 7 июня 1999 года № 389-І «Об образовании».
11. Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.
12. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-ІV о здоровье народа и системы здравоохранения (с изменениями и дополнениями по состоянию на 28 декабря 2018 г.).
13. Гражданский кодекс Республики Казахстан от 27 декабря 1994 года (Общая часть). (С изменениями и дополнениями на 19 января 2011 года);
14. Закон Республики Казахстан от 4 июня 2003 года «О системе здравоохранения».
15. Закон Республики Казахстан от 7 июля 2006 года «Об охране здоровья граждан».

16. Постановление Правительства Республики Казахстан от 24 апреля 2006 года №317 «Об утверждении Концепции реформирования медицинского и фармацевтического образования Республики Казахстан».

17. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 февраля 2007 года №97. Об утверждении Номенклатуры медицинских и фармацевтических специальностей. Стратегический план министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2009 – 2011 годы. Утвержден постановлением Правительства Республики Казахстан от 23 декабря 2008 года №1213.

18. Хельсинская декларация. Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей (Прианта Хельсинки, 1964г; пересмотрена Токио,1975; Венеция,1983; Гонконг,1989 г.)

19. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 декабря 2010 года №986. Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи.

20. Руководство по проведению добросовестных клинических исследований (ICH EWG E6. Good Clinical Practice Guideline for Good Clinical Practice draft 9, step 2 27/04/96)

21. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETS N 164.4.04.97)

22. Протокол №11 Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «15» сентября 2016 года «Болезнь Бехчета».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Болезнь Бехчета – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующими эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта и половых органов, частым вовлечением глаз и других органов, в частности суставов, ЖКТ, нервной системы.(ВОЗ)

MHC- главный комплекс гистосовместимости (ГКГС, англ. MHC, major histocompatibility complex) — большая область генома или большое семейство генов, обнаруженное у позвоночных и играющее важную роль в иммунной системе и развитии иммунитета. MHC формируется большой группой генов, расположенных на коротком плече хромосомы 6. На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на три класса, два из которых, класс I и класс II, относятся к генам HLA

HLA- человеческий вариант главного комплекса гистосовместимости, находящийся на коротком плече 6 хромосомы, регулирующий работу иммунной системы.

HLA гены I класса- гены класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C) кодируют белки, выступающие неотъемлемой частью плазматической мембраны всех ядерных клеток.

HLA B5- Лocus, включающий в себя семейства аллелей HLA B51 и HLA B52.

HLA B51- ген I класса комплекса гистосовместимости

Генетическое исследование- исследование генотипа отдельных особей, групп особей и генетической структуры популяций, позволяющее оценить состояние хромосом, обнаружить в них повреждения или аномалии.

Генотип- (о ген и герч. typos- отпечаток) генетическая (наследственная) конституция организма, совокупность всех наследственных задатков данной клетки или организма, включая аллели генов, характер их физического сцепления в хромосомах и наличие хромосомных перестроек.

Фенотипирование- (от греч. *phaino*-являю, *obnaryshivaю*) определение фенотипа.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР, PCR)- это метод ферментативного получения большого количества копий (амплификации) исследуемых фрагментов ДНК путем повторных циклов репликации и денатурации (разделения цепи ДНК на отдельные нити). При этом происходит копирование только исследуемого участка ДНК, поскольку только этот участок соответствует заданным условиям. И только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце.

Алель-специфическая полимеразная цепная реакция- поиск SNP в генах пациентов, ассоциированных с заболеваниями

SNP- (single nucleotide polymorphisms) полиморфизмы по отдельным нуклеотидам – обнаружено в геноме человека – >10,000,000

SBT- генетический анализ с помощью полимеразной цепной реакции методом сиквенирования (sequence based typing)

Увеит- группа заболеваний, общей чертой которых является воспаление сосудистой оболочки глаза (увеального тракта).

Передний увеит-поражение радужки и цилиарного тела (ирит, иридоциклит).

Задний увеит-поражение хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва.

Панувеит- тотальное воспаление сосудистой оболочки глаза.

Силикон в витреальной полости- метод тампонады витреальной полости силиконом.

Авитрия –отсутствие стекловидного тела в полости глаза.

Артифакция- вживление в зрительный орган искусственного хрусталика

Блефарит- воспаление ресничного края век, имеющее хроническое течение

ЦХРД- необратимые дегенеративные изменения, происходящими в хориокапиллярном слое сосудистой системы глаза, которые затрагивают пигментный слой сетчатой оболочки и мембрану Бруха.

Ретиноваскулит- аутоиммунное поражение сосудов сетчатки

Катаракта- любые врожденные или приобретенные помутнения капсулы или вещества хрусталика, сопровождающиеся ухудшением его оптических свойств

Глаукома- группа заболеваний, характеризующихся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД), вызванным нарушением оттока водянистой влаги из глаза, с последующим развитием специфических дефектов поля зрения и атрофии (с экскавацией) зрительного нерва

Открытоугольная глаукома- глаукома развивающаяся при неизменном угле передней камеры глаза.

Синдром сухого глаза- представляет собой глазное заболевание, вызываемое сухостью глаз, которая, в свою очередь, вызывается либо пониженной выработкой слез, либо повышенным испарением слезы.

Эпидидимит- воспаление придатка семенника, характеризующееся воспалительным процессом, гиперемией, припухлостью и отёчностью в области мошонки.

Офтальмоскопия- осмотр глазного дна с помощью специальных инструментов (офтальмоскопа или фундус-линзы), который позволяет оценить сетчатку (см.раздел сетчатка), диск зрительного нерва, сосуды глазного дна

Визометрия- это методика, которая помогает определить остроту зрения. Это стандартная процедура, суть которой заключается в применении специальных таблиц, на которых расположены символы в определенной последовательности.

Биомикроскопия- это прижизненная микроскопия тканей глаза, метод, позволяющий исследовать передний и задний отделы глазного яблока при

различных освещении и величине изображения. Для этого метода применяется щелевая лампа.

Щелевая лампа- аппарат, позволяющий производить биомикроскопический (на живом организме) анализ видимых частей глаза — век, склеры, конъюнктивы, радужки, хрусталика и роговицы.

Авторефрактометрия-методика аппаратного измерения преломляющей способности оптических сред глаза, позволяющая детально обследовать роговицу глаза и выявить ее аномалии.

Тонометрия глаз- инструментальный метод в офтальмологии, предназначенный для измерения внутриглазного давления.

Патергия- гиперреактивная реакция кожи в ответ на любую инъекцию.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (и-ФНО- α) – искусственно синтезированные моноклональные антитела и гибридные белки, блокирующие активность провоспалительного цитокина ФНО

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ББ	Болезнь Бехчета
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
АРР	Ассоциация Ревматологов России
МНС	Major histocompatibility complex- главный комплекс гистосовместимости
HLA	Human Leucocytes Antigen-мчеловеческие лейкоцитарные антигены
BDCAF	(Behçet's Disease Current Activity Form) – индекс активности болезни Бехчета
ISBD	(International Society for Behçet's Disease) - Международное Сообщество по ББ
ISGBD	(International Study Group for Behçet's Disease) – Международная группа по изучению ББ
OU	Oculi utriusque- оба глаза
OD	Oculus dextra- правый глаз
OS	Oculus sinister- левый глаз
ФЭК	Факоэмульсификация катаракты
ИОЛ	Интраокулярная линза
ЦНС	Центральная нервная система
ЦХРД	Центральная хориоретинальная дистрофия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
БАК	Биохимический анализ крови
ОАМ	Общий анализ мочи
ОАК	Общий анализ крови
АЧТВ	Ассоциированное частичное тромбопластиновое время
МНО	Международно нормализованное отношение
ПВ	Протромбиновое время
ПТИ	Протромбиновый индекс
ТВ	Тромбиновое время
АТ III	Антитромбин III
ВА	Волчаночный антикоагулянт
ДИ	Доверительный интервал
ОШ	Отношение шансов
ОР	Отношение рисков
АКА	Антикардиолипиновые антитела
LA	Lupus anticoagulants-волчаночный антикоагулянт
БПВП	Базисные противовоспалительные препараты
ГКС	Глюкокортикостероиды
и-ФНО- α	Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа
ГИБП	Генно-инженерные биологические препараты
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Длительность заболевания до развития увеита, а так же связь первичного клинического признака с развитием увеита.....	47
Таблица 2	Результаты общеклинических лабораторных методов исследования.....	55
Таблица 3	Описательная статистика количественных данных показателей системы гемостаза.....	57
Таблица 4	Волчаночный антикоагулянт у исследуемых пациентов.....	57
Таблица 5	Аллели I класса МНС основной и контрольной группы.....	63
Таблица 6	Клинические признаки болезни Бехчета у HLA B51(+) и HLA B51(-) пациентов.....	65
Рисунок 1	Сравнительный анализ болезни Бехчета согласно возрасту.....	38
Рисунок 2	Гендерное распределение болезни Бехчета.....	39
Рисунок 3	Сравнительный анализ по этнической принадлежности среди пациентов основной и контрольной группы.....	40
Рисунок 4	Сравнительный анализ клинических симптомов в дебюте болезни Бехчета.....	41
Рисунок 5	Частота клинических проявлений болезни Бехчета.....	43
Рисунок 6	Количество клинических признаков у исследованных пациентов с болезнью Бехчета.....	44
Рисунок 7	Скатерограмма корреляционной взаимосвязи количества клинических признаков с длительностью заболевания.....	45
Рисунок 8	Сравнительный анализ возраста, возраста в дебюте, длительности заболевания в зависимости от результата теста патергии.....	46
Рисунок 9	Поражение глаз при болезни Бехчета.....	48
Рисунок 10	Поражение сегмента глаза в зависимости от пола.....	49
Рисунок 11	Скатерограммы корреляционного анализа показателей остроты зрения и длительности увеита.....	50
Рисунок 12	УЗИ глаз пациентки А. (а-правый глаз, б-левый глаз).....	53
Рисунок 13	Скатерограмма корреляционного анализа взаимосвязи ПТИ с количеством клинических проявлений болезни Бехчета.....	58
Рисунок 14	Анализ СРБ, LA1, LA2, АКЛ IgG, АКЛ Ig M.....	59
Рисунок 15	Скатерограмма корреляционной взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем LA1.....	60
Рисунок 16	Скатерограмма корреляционных взаимосвязей между длительностью заболевания и соотношением LA1/ LA2.....	60
Рисунок 17	Скатерограмма корреляционных взаимосвязей между LA1 и СРБ.....	61
Рисунок 18	Скатерограмма корреляционных взаимосвязей между LA2 и СРБ.....	62

Рисунок 19	Базисная терапия пациентов с болезнью Бехчета.....	67
Рисунок 20	Алгоритм лечения: болезнь Бехчета, легкой степени тяжести.....	68
Рисунок 21	Алгоритм лечения: болезнь Бехчета, средней степени тяжести.....	69
Рисунок 22	Алгоритм лечения: болезнь Бехчета, тяжелой степени тяжести.....	70

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Болезнь Бехчета (ББ)- системный васкулит (воспаление крупных и мелких сосудов) неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующими язвами полости рта и половых органов, вовлечением в патологический процесс глаз (увеиты) и кожи, так же поражающее суставы, все типы сосудов, легкие, центральную нервную систему и пищеварительный тракт [International Society for Behçet Disease; Verity D.H.,2003]. Болезнь манифестирует в трудоспособном возрасте и имеет тенденцию к агрессивному течению в третьей декаде жизни [Голоева Р.Г.,2010].

Чаще заболевают мужчины, но этот показатель вариабелен в зависимости от региона [Altenburg A., Papoutsis N., Orawa H. et al.,2006].

Ряд авторов выделяют следующие предрасполагающие факторы: вирус простого герпеса, стрептококковая инфекция и различные токсические агенты [Davatchi F., Shahram F., Shams H. et al.,2011].

Доказана роль генетических факторов, а именно тесная ассоциация HLA B5/B51 с болезнью Бехчета [Verity D.H., Marr J.E., Ohno S. et al.,1999;]. HLA -B51 считается универсальным маркером данного заболевания, с частотой от 50% до 80 % у пациентов с болезнью Бехчета разной этнической принадлежности [Алекберова З.С., 2012].

Болезнь Бехчета распространена по ходу Великого Шелкового Пути, в странах Средиземноморья, Среднего и Дальнего Востока. Реже данное заболевание встречается в Северной Европе и США [Yurdakul S., Uazici et al.,2010]. Частота болезни Бехчета в некоторых странах по данным Измаиловой Ф.И, Алекберовой З.С.: 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 на 100 тыс. населения. Следует упомянуть, что распространенность ББ различается в этнических популяциях, проживающих в одной стране. Например в северо-восточной части Турции на 100 тыс. населения приходится 37 больных с болезнью Бехчета , а в восточно-европейской части – 8 [Izmailova F.I., Alekberova Z.S.,2014].

Несмотря на то что в мире проводилось множество исследований по данному заболеванию , болезнь Бехчета является одной из серьезнейших нозологий в медицине.

Учитывая редкость данного заболевания , наличие ряда сложностей в диагностике, высокую летальность, инвалидизацию , отсутствие исследовательских работ в доступной литературе по данной теме в Казахстане , изучение клинико-генетических особенностей болезни Бехчета представляет большой интерес.

Цель исследования: Изучить клинические проявления и ассоциации генов HLA I класса у больных с болезнью Бехчета.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности дебюта и спектр особенностей развернутого клинического течения болезни Бехчета
2. Проанализировать изменения офтальмологического статуса больных с болезнью Бехчета.
3. Изучить ассоциации генов HLA I класса у больных с болезнью Бехчета
4. Оценить изменения гемостаза и антикардиолипидных антител у пациентов с болезнью Бехчета.
5. Представить алгоритм лечения больных с болезнью Бехчета

Материалы исследования:

В исследование были включены 21 пациент с диагнозом болезни Бехчета и контрольная группа лиц в количестве 10 человек с узловой эритемой.

Дизайн исследования: Поперечное одномоментное исследование

Методы исследования:

- Клинические методы: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективное обследование по органам и системам
- Лабораторные методы исследования :
 - общий анализ крови,
 - общий анализ мочи
 - коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, ПВ, МНО)
 - волчаночный антикоагулянт;
 - определение антикардиолипидных антител
- Офтальмологические методы исследования :
 - определение остроты зрения (визометрия),
 - офтальмоскопия,
 - биомикроскопия,
 - тонометрия,
 - периметрия,
 - авторефрактометрия
 - ультразвуковое исследование глаз
- HLA типирование с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции методом сиквенирования SBT.
- Статистический метод обработки полученных данных.

Научная новизна : в работе изучены особенности клинического течения, изменений гемостаза, а так же система HLA I класс у пациентов с болезнью Бехчета

Практическая значимость:

- Выявлены особенности дебюта и клинических проявлений у больных с болезнью Бехчета

- Проанализированы особенности поражения органов зрения у исследованных больных с болезнью Бехчета
- Оценены изменения гемостаза, волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител у пациентов с болезнью Бехчета.
- Выявлены ассоциации генов HLA I класса у пациентов с болезнью Бехчета
- Сформулирован алгоритм лечения болезни Бехчета в зависимости от клинических проявлений

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Особенности дебюта болезни Бехчета различаются у больных в зависимости от половой принадлежности, при этом у женщин преобладает поражение слизистых оболочек, а у мужчин – поражение суставов.

2. Развернутое клиническое течение болезни Бехчета имеет системный характер с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, при этом среди клинических признаков увеит (81%) более характерен для мужчин.

3. У больных с болезнью Бехчета отмечается склонность к гиперкоагуляции с повышением уровня волчаночного антикоагулянта .

4. Среди исследованных больных у всех пациентов выявлены гены, ассоциированные с болезнью Бехчета с преобладанием гена HLA B51.

5. Предложенный алгоритм лечения больных с болезнью Бехчета позволит корректировать лечение в зависимости от клинических проявлений.

Апробация работы.

Основные материалы работы были представлены в виде доклада на 60-ой юбилейной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием АО «МУА» (Астана, 2019г), на заседании кафедры внутренних болезней интернатуры (протокол № 8а от 29 апреля 2019 года) и научном семинаре НАО «МУА» по терапевтическим специальностям (14 мая 2019 года).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работы: из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом МОН РК и 2 тезиса: 1 тезис в материалах 60-ой юбилейной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием АО «МУА» (Астана, 2019г). Введены 2 акта внедрения на базе НИИТО г. Нур-Султан (приложение А,Б).

Объем структура и диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 89 страницах машинописного текста, включает 6 таблиц, 22 рисунков. Список использованной литературы содержит 176 наименований.

1. КЛИНИКО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Распространенность болезни Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ) системный васкулит (воспаление крупных и мелких сосудов) неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующими язвами полости рта и половых органов, вовлечением в патологический процесс глаз (увеиты) и кожи, так же поражающее суставы, все типы сосудов, легкие, центральную нервную систему и пищеварительный тракт [1, 2].

По мнению Yurdakul S. и соавторов, а также ряда авторов, заболевание распространено по ходу Великого Шелкового Пути, преимущественно в странах Средиземноморья, Среднего и Дальнего Востока, с наименьшей частотой в Северной Европе и США [3].

По данным Измаиловой Ф.И. и соавторов распространенность болезни Бехчета значительно варьирует в различных странах мира. Так, ее частота в Турции колеблется в пределах 80-370; в Иране - 16,67; - в Китае- 14,0; в Японии - 13,50; в Египте 7,6-; в Германии 0,55-; в Великобритании 0,50 –; в США 0,12 –; Гавайи 0 на 100 тыс. населения. Следует упомянуть, что распространенность болезни Бехчета различается в этнических популяциях, проживающих в одной стране. К примеру в северо-восточной части Турции на 100 тыс. населения приходится 37 больных с болезнью Бехчета, а в восточно-европейской части - 8 [4].

A.Mohammad et al. сообщают , что первое место по распространенности занимает Турция с частотой 421 на 100,000 населения, следующие места по очередности занимают Иран, Израиль и Япония [5]. Редким данное заболевание остается в Америке и Африке [5,6], распространенность болезни Бехчета в Австралии не известна , но ежегодная частота составила 0.6% [7]. В странах с низкой частотой болезни Бехчета высокий процент случаев образован пациентами чьи предки проживали в регионах с высокой распространенностью болезни Бехчета [8].

Согласно данным Davatchi F. и соавторов распространенность болезни Бехчета в Иране составила 68 случаев на 100,000 населения, который занимает второе место после Турции с распространенностью 80–370 на 100,000 населения, третье место занимает Саудовская Аравия с распространенностью 20 случаев заболевания на 100,000 населения, на четвертом месте Китай с 14 и Япония на пятом месте с 13,5 случаями на 100,000 населения [9].

По мнению ряда других авторов болезнь Бехчета распространена в странах между Восточной Азией и Средиземноморским бассейном, и встречается редко на континентах Америки, Океании и Африки к югу от Сахары [6].

В самой Турции равнораспространенность болезни Бехчета разнообразна, так в Стамбуле частота болезни Бехчета 420/100.000, в отдаленных областях 380/100.000 и в Анкаре 110/100.000 [9, 10].

Несмотря на это по данным некоторых авторов в последние тысячелетия распространенность болезни Бехчета претерпела ряд изменений, в результате миграции, так в Германии частота данного заболевания на 100 тыс. населения составила 4,2 [7,8], во Франции 7,2/100 тыс. [8], США 8,6/100 тыс. населения [9 А-1:5]. В то время как самая высокая распространенность болезни Бехчета отмечается в Турции от 20 до 420 [7,10,11], и в Иране от 80 до 100 на 100 тыс. населения. [7,12,13].

Интересен тот факт, что иммигранты турецкой национальности, проживающие в Германии имеют значительно низкий риск развития болезни Бехчета в сравнении с коренными жителями Турции турецкой этнической принадлежности. Так же несмотря на высокое распространение болезни Бехчета в Японии, данное заболевание достоверно реже распространено среди японцев, проживающих на Гавайях и в Калифорнии [14,15].

По некоторым данным в Германии за последние годы отмечается увеличение частоты болезни Бехчета за счет увеличения числа эмигрантов турецкой этнической принадлежности, которая составила 21 случаев заболевания на 100 тыс. населения, данный показатель намного превышает распространенность болезни Бехчета среди коренного населения Германии, но гораздо ниже показателей распространенности в Турции [6, 16,17,18].

Распространенность болезни Бехчета в Берлине, самая высокая среди ливанцев (101,3/100 000) и турков (77,3/100 000), в то время как самая низкая распространенность была отмечена среди немцев (1.4/100 000) [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что распространенность в основном зависит от этнического происхождения и генетических факторов а не от факторов окружающей среды [16,17].

Согласно данным Khairallah и соавторов распространенность болезни Бехчета в Турции составила 8–370 на 100 тыс., в Японии и Китае 13.5 на 100 тыс., в кавказской популяции Великобритании 0.64 на 100 тыс. и в США 5 на 100 тыс. населения [19].

Среди сиблингов распространенность болезни Бехчета составляет в среднем 2-5%, данный показатель значительно отличается в странах Среднего Востока, составляя 10-15% [2, 17,20].

В России по данным Алекберовой З.С. и соавторов распространенность болезни Бехчета составила 3 случая на 100 тыс. населения [21].

Согласно Алекберовой З.С. и соавторов, в патологический процесс при болезни Бехчета вовлекаются как мелкие, так и крупные сосуды венозного и

По мнению Т.Shimizu и соавторов, болезнь Бехчета имеет мультисистемный характер, характеризующиеся поражением кожи, слизистых оболочек, органов зрения, ЖКТ, суставов, сосудов, мочеполовой и нервной системы [22].

Манифестация болезни Бехчета приходится на трудоспособный возраст и характеризуется агрессивным течением в третьей декаде жизни [23,24]. Отмечено что возраст дебюта заболевания имеет свои особенности, так для лиц с началом заболевания до 24 лет характерна более высокая частота вовлечения в патологический процесс глаз и более высокая активность заболевания, в сравнении с пациентами у кого болезнь Бехчета дебютировала в 25 и более лет [14, 23]. Чаще заболевают мужчины, но этот показатель имеет переменный характер в зависимости от региона и этнической принадлежности [25]. По данным ряда авторов в странах Азии болезнь Бехчета превалирует у мужчин, в то время как в Средиземноморье заболевание чаще встречается у лиц женского пола [26].

Гендерное распределение болезни Бехчета варьируется в различных странах мира. Так поражение лиц женского пола больше распространено в Японии и Корее, а в странах Среднего Востока болезнь Бехчета чаще поражает мужчин [6,16]. Соотношение мужчин:женщин согласно данным ряда авторов 2-10:1 в странах по ходу Великого Шелкового Пути, в то время как в США и странах Западной Европы данное соотношение имеет противоположный характер. [26,27,28,29]. Несколько авторов приводят данные о доминировании лиц мужского пола с болезнью Бехчета в Турции, Иране, в странах Среднего Востока и Кувейте, в то время как в Германии и США превалируют лица женского пола [26, 29 ,30,31].

По данным ряда авторов в арабских странах отмечается превалирование лиц мужского пола среди пациентов с данной патологией [29,30]. Далее приведены данные о соотношении мужчин: женщин в некоторых странах: таким образом в Египте соотношение м:ж составило 5,37:1, в Ираке 3:1, в то время как в Турции и Японии данный показатель составил 1,03:1 и 1,07:1. В Португалии соотношение м:ж составило 1,01:1, в Корее это соотношение составило 0,63:1, с преобладанием лиц женского пола [21].

По данным Алекберовой З.С. в Дагестане болезнь Бехчета чаще поражает мужчин, соотношение лиц с болезнью Бехчета мужского и женского пола составляет 2,8:1, среди русской этнической принадлежности данный показатель имеет менее значимые различия, составляя равное соотношение 1:1 [32].

Ученые Турции провели так же экономическое исследование по болезни Бехчета, в результате которого было выявлено, что ведение пациентов с болезнью Бехчета в данной стране является внушительным экономическим бременем со стороны как прямых, так и непрямых затрат [33].

1.2. Провоцирующие факторы болезни Бехчета

Несмотря на множество исследований в мире науке этиология болезни Бехчета все еще неизвестна. Имеются лишь предположения о роли некоторых этиологических факторов в развитии болезни Бехчета.

Ряд авторов выделяют следующие предрасполагающие факторы, такие как: вирус простого герпеса, стрептококковая инфекция, в частности атипичные стрептококки и разнообразие токсических агентов [3, 34, 35].

Так в крови у пациентов с болезнью Бехчета нередко обнаруживается высокий титр антител к HSV (*Herpes simplex virus* — HSV), а при иммунологических исследованиях обнаруживается Ag к данному вирусу. Ввиду того, что идентичные изменения определялись и у здоровых лиц, вышеуказанное предположение не нашло научного подтверждения. Но ведутся дальнейшие исследования в этом направлении [16, 18].

Клинические обнаружения, такие как оральные манифестации после стоматологических манипуляций, стрептококковая гиперчувствительность при кожных тестах, преобладание атипичных видов стрептококка в ротовой флоре пациентов с болезнью Бехчета, и ряд исследований по эффективности антибактериальной терапии увеличили возможность роли стрептококковой инфекции в развитии болезни Бехчета [36,37,38,39].

Инфекционные агенты, возможно играющие немаловажную роль в развитии поражений слизистых оболочек при болезни Бехчета, так же имеют воздействие на развитие васкулитов, механизм которого ученым в настоящее время еще не известен [36 ,38].

Так рядом ученых было выявлено, что у пациентов с болезнью Бехчета чувствительность моноцитов как крови, так и кожи к антигенам *Streptococcus sanguis* достоверно выше в сравнении с здоровой группой лиц [36,37,38]. Аминокислотная цепь данных бактерий подобен таковой белков теплового шока (HSP — Heat Shock Proteins), который в свою очередь является мембранным белком клеток. По данным ряда исследования было выявлено, что у пациентов с болезнью Бехчета HSP кооперируя с *Streptococcus sanguis* приводят к активации Т-лимфоцитов, чего не наблюдалось у здоровых лиц, составивших контрольную группу. По результатам данных исследований, учеными было предположено, что при взаимодействии с микробными агентами клетки, находящиеся в слизистой оболочке полости рта ввиду сходства по аминокислотному составу выделяют HSP, в результате чего развивается Т-клеточный перекрестный ответ к слизистой, по механизму молекулярной мимикрии [40,41,42]. Что в свою очередь объясняет факт появления афтозного стоматита у пациентов с болезнью Бехчета за долгое время до манифестации, [19, 36,41,42].

Помимо инфекционных агентов имеются работы посвященные роли недостатка витамина Д в развитии болезни Бехчета [43 ,44,45,46,47].

Ряд авторов выделяют гормональный фон как один из возможных этиологических факторов болезни Бехчета, предполагая ингибирующее провоспалительное действие эстрогенов, обуславливая тем самым менее тяжелое течение заболевания у женщин, в то время как для мужчин характерно более агрессивное течение данного заболевания, с развитием осложнений, высокой инвалидизацией и смертностью. Данные

предположения не нашли научного подтверждения, достоверных различий в уровнях гормонов выявлено не было [3,35,48].

Так же выделяется роль токсических агентов, стресса и ряд различных средовых факторов [2,4,21,49], единичные работы не исключают роль употребления в рацион грецких орехов [2,4,36,37]. Многочисленными исследованиями доказана роль иммунологических механизмов в развитии ББ [34,35,36,37,38,40]. Так в крови пациентов перед очередным обострением болезни Бехчета Т лимфоциты, число Т-хелперов было снижено [37,38], так же было отмечено элевация количества ЦИК у почти половины пациентов с ББ [35,37,38], к тому же антитела к слизистой оболочке полости рта так же присутствовали у пациентов с болезнью Бехчета [40].

Рядом авторов в роли провоцирующего фактора болезни Бехчета выделяется стресс [2,7,36,38].

1.3 Генетическая предрасположенность при болезни Бехчета.

Тесная ассоциация HLA B5/B51 с болезнью Бехчета является доказанным провоцирующим генетическим фактором развития данной патологии [49,50,51,52,53,54]. Универсальный маркер болезни Бехчета HLA-B51 встречается с частотой от 50% до 80 % у пациентов с болезнью Бехчета разной этнической принадлежности [55,56,57,58,59,60]. Maldini С. и соавторы на основании проведенного ими систематического обзора и мета-анализа обсервационных исследований доказали связь HLA -B51 или B5 генотипа с характером клинических манифестаций болезни Бехчета [61]. По данным ряда авторов HLA B-51 больше распространен к северу от экватора, а именно в Японии и странах Западной Европы в 30° и 45° [49, 58,62].

HLA-B*51:01 является главным субтипом, характерным для болезни Бехчета во многих популяциях [61,63,64,65,66,67]. Данная субаллель HLAB*5101 наиболее часто встречается у пациентов с болезнью Бехчета в Японии, арабских странах, Греции, Испании, Италии [20,32, 52,54,61].

В Тунисе было проведено исследование ассоциации HLA-B51 с демографическими, клиническими проявлениями и течением болезни Бехчета, исследование включало в себя 178 пациентов с данной патологией, а так же контрольную группу из 125 человек, по результатам исследования было выявлено что, HLAB 51 был значительно выше в группе больных, в сравнении с контрольной группой, позитивный тест паттергии и васкулит сетчатки были чаще выявлены у HLA B51 позитивных лиц, в то время как артериальные аневризмы и поражение нервной системы чаще имели место у HLA B51 негативных больных. У HLA B51 негативных пациентов заболевание имело более благоприятный характер течения [57].

В Иране в результате исследования болезни Бехчета среди взрослого населения, в ходе генетического исследования ген HLA-B5 был обнаружен у 54% исследуемых лиц, а HLA-B51 наблюдался у 48.9% исследуемых лиц [29].

Ученые России исследовали ассоциацию HLA-B5/51 с клиническими проявлениями болезни Бехчета. 146 пациентов участвовавшие в данном исследовании были разделены на 2 этнические группы, в первую группу вошли 86 пациентов из Дагестана, вторую группу составили 60 русских не проживающих в Дагестане. Пациенты наблюдались и обследовались на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1990 по 2014 г. В результате HLA-B 51 был выявлен у 87 пациентов, чаще мужского пола. Помимо этого были изучены особенности клинических проявлений болезни Бехчета у HLA-B 51-позитивных в сравнении с HLA-B 51-негативными пациентами [49].

В России было проведено исследование по ассоциации HLA-A26 с болезнью Бехчета, в результате которого была выявлена ассоциация HLA-A26 у HLA-B51 негативных пациентов с болезнью Бехчета [67]. Похожие результаты были получены среди пациентов Японии, Тайване, Греции, однако в Ирландии и Турции HLA-A26 был с большей частотой обнаружен в контрольной группе [68,69].

Случаи повторной заболеваемости в семьях так же говорят в пользу генетической предрасположенности к болезни Бехчета [70,71], составляя от 1 до 18% пациентов, в основном в Турции, Израиле и Корее, частота семейной агрегации увеличена у лиц с ювенильной формой болезни и особенно проявляется в семьях носителях HLA B51. Семейная агрегация болезни Бехчета наблюдалось в различных этнических группах с вариабельной частотой. Таким образом у лиц турецкой национальности она составила 18,2%, корейской национальности-15,4%, у евреев- (13,2%), у китайцев- (2,6%), у японцев- (2,2%) и европейцев (1%) [71].

Согласно данным Алекберовой З.С. и соавторов семейные случаи болезни Бехчета в арабских странах, Израиле и Турции составила в среднем 2,0 - 18,2, что составляет показатель значительно выше данных стран Европы 0—4,5% [21]. Японские ученые так же отметили роль генетических факторов в развитии заболевания, подтверждая это семейными случаями заболеваемости [33].

В случаях семейной заболеваемости болезнью Бехчета согласно ряда авторов преобладает носительство HLA B-51 (68-83.3%) [38,45,64] и высокая частота сосудистых поражений [24,72]. Однако сообщается о случаях семейной агрегации у HLA B51 негативных лиц [16,17]. Так же имеются данные о частом развитии болезни Бехчета у монозиготных близнецов носителей HLA B51 [70].

По данным систематического обзора Piga M. и соавторов, в котором участвовали 90 исследовательских работ, были установлены высокие доказательства того, что основной компонент генетической восприимчивости к болезни Бехчета находится в области MHC, и в первую очередь он связан с подтипом HLA-B51: HLA-B 5101/B 510101. Так же была выявлена независимая взаимосвязь таких генов, как HLA-A26, HLA-B15, HLA-B5701 и TNF-A_1031C с болезнью Бехчета. Данные свидетельствуют о том, что другие гены HLA (HLA-C, HLA-DR) и HLA-родственные [MHC

Class I chain-related gene A (MIC-A), TNF-a] могут играть существенную роль в совместной восприимчивости к болезни Бехчета или патогенезе данной патологии [64]. Sugizaki K. et al. о случае HLA-B 52-позитивном болезни Бехчета, сопровождающийся поражениями множества артерий [73].

В последующем результате мета-анализа была доказана ассоциация болезни Бехчета с MIC-A6 [74]. Ряд исследований сообщают об ассоциации генов MIC-A009, MIC-A006, MIC-A6 TM с болезнью Бехчета, однако эти ассоциации, по-видимому, являются результатом сильной неравновесности связей между MIC-A и HLA-B51 [75].

В Германии в 2014 г проведено исследование HLA-Bw4-801 ассоциации среди HLA –B 51 негативных пациентов с болезнью Бехчета немецкой и турецкой национальности [76].

В Иране провели исследования связи полиморфизма MDR1 C3435T с клиническими проявлениями болезни Бехчета у лиц иранской, азербайджанской, турецкой национальной принадлежности. В исследовании участвовали 69 пациентов с болезнью Бехчета и 92 здоровых лиц из контрольной группы для сравнения. В результате исследования хотя и не была обнаружена достоверная ассоциация полиморфизма MDR1 C3435T между двумя группами, было выявлено что CC генотип имел прямую связь с развитием таких клинических проявлений болезни Бехчета, как язвы кожи, псевдофолликулиты, узловатая эритема [77].

В результате исследований генетически ассоциированных заболеваний таких как псориаз и болезни Бехчета, были выявлены общие генетические факторы риска для данных заболеваний [78]. Было обнаружено что дефект гена NCOA5 приводит к повышенной выделению интерлейкина 6, который в свою очередь играет одну из ключевых ролей в патогенезе ББ [79,80]. Aydin Rustemoglu и соавт. полагают, что полиморфизм NCOA5 rs2903908 связан с предрасположенностью лиц женского пола к болезни Бехчета [81].

Несмотря на то, что патогенез болезни Бехчета не известен, ученые всего мира подтверждают сильную генетическую взаимосвязь на основании исследований семейных случаев болезни Бехчета и болезни Бехчета у близнецов [20,70,71]. Несмотря на это многочисленные исследования [20,21,51] утверждают что HLAB51 не достаточен для развития болезни Бехчета, так как его присутствие у сиблингов больных с болезнью Бехчета составило всего лишь 20% [70].

В последние годы изучаются роль генов не относящихся к HLA , такие гены как IL23R-IL12RB2, CD40, STAT4, IL10, CCR1/CCR3, PDGFRL и UBAC2 были ассоциированы с предрасположенностью к болезни Бехчета [83,84,85]

В Китае ученые выявили что носительство гена JAK1 повышает риск развития болезни Бехчета с вовлечением глаз [82,83,85].

В результате широких исследований генома ассоциированного с болезнью Бехчета характерны следующие генетические ассоциации: регион MHC класса I: HLA-B51 (B5101); регионы, не связанные с HLA: регион IL10

и регион между IL23R и IL12RB2, хромосомные области: 6q25-26, 12p12-13 [84,85].

Несмотря на многочисленные исследования в области генетической предрасположенности к болезни Бехчета человеческий лейкоцитарный антиген HLA остается самым главным фактором риска данного заболевания (с ОШ=5,78) [21,58,59,60,61].

1.4 Особенности дебюта и клинические характеристики болезни Бехчета.

На сегодняшний день имеются работы ученых различных стран, описывающие дебют заболевания. Согласно данным Голоевой Р.Г. и соавт. дебют болезни Бехчета чаще приходится на молодой возраст и в третьем десятилетии жизни имеет более агрессивное течение [24]. Ideguchi и соавт. утверждают, что средний возраст манифестации болезни Бехчета зависит от гендерного распределения, и значительно моложе среди пациентов мужского пола ($34 \pm 11,1$ в сравнении $38,5 \pm 12,3$) [86]. Роль гендерного распределения болезни Бехчета также отмечена в работах Uazici H., Алекберовой З.С. [12,21]. В то время как E. Alpsoy и соавт. выявили статистически значимые различия длительности срока постановки диагноза в зависимости от данного фактора [27]. Изучение клинической манифестации, согласно данным ряда исследований показало, что заболевание чаще начинается с афтозного стоматита [87,88,89,90]. Однако имеются данные о влиянии этнического фактора на дебют и течение заболевания, а также варибельность клинических проявлений заболевания среди лиц одной этнической группы, проживающих в различных регионах [91,92,93].

Клинические манифестации болезни Бехчета различались у лиц проживающих по ходу Шелкового пути, от тех кто проживает в других регионах [2,4,6].

Так ученые Турции исследовали демографические и клинические характеристики болезни Бехчета в Юго-восточной Турции, в исследовании участвовало 132 пациента, 76 женщин и 56 мужчин, которым диагноз выставлялся согласно международным критериям, с 2005 по 2009 гг, данные обрабатывались ретроспективно, средний возраст $32,40 \pm 9,4$, муж: жен 0,73, средний возраст постановки диагноза $28,71 \pm 9,1$, афты ротовой полости были выявлены в 100%, генитальные язвы в 94% случаев, положительный тест патергии 75%, кольцевая эритема 43,2%, тромбофлебиты 6,8%, экстрагенитальные язвы 6,1%, так же были системные нарушения, в результате, было доказано, что демографические и клинические особенности болезни Бехчета могут меняться в зависимости от региона, пола и этнической принадлежности [3].

Ряд авторов отмечают, что женщинам характерно менее тяжелое течение заболевания в сравнении с мужчинами, в то время как у лиц мужского пола с рецидивирующим афтозным стоматитом в дебюте заболевание имело место более тяжелый характер [5,14,21].

В результате мультицентрового исследования, в котором участвовали 661 пациент (349 мужчин и 312 женщин), проведенного в Турции у 88,7% пациентов в дебюте заболевания имели место язвы полости рта. Средний возраст дебюта заболевания составил $37.05 \pm 11,1$ лет. Срок от дебюта заболевания до постановки диагноза в среднем составил 4,3-5,7 лет, данный срок у женщин составил дольше 4,6-6,2 г, у мужчин 3,98-5,1г. Так же согласно данным E.Alpsoy и соавторов манифестация болезни Бехчета с поражением глаз и язвами гениталий была достоверно чаще среди лиц моложе 40 лет ($p=0,001$). По результатам данного исследования слизисто-кожные поражения являются визитной карточкой болезни Бехчета, особенно язвы ротовой полости опережают другие симптомы, мужской пол и ранний срок начала заболевания [12].

Согласно данным Davatchi F. и соавторов, при исследовании ими 6075 пациентов иранской этнической принадлежности, которые были взяты с реестра с 1975 по 2014. В результате было установлено, что 56% пациентов составляли мужчины, средний возраст начала заболевания 28.3 ± 8.7 . Афты в полости рта были выявлены у 97.5%, язвы половых органов у 65.7%, кожные проявления у 64,6%, поражения глаз у 58.1%, поражения суставов у 39,4 %, вовлечение ЖКТ 7%, поражение нервной системы у 10.6%, поражение крупных сосудов 1,7%, эпидидимиты 4.6%, поражение легких 1%, поражение сердца 0,6 %. Позитивный тест патергии наблюдался у 52.3% пациентов, (HLA)-B5 был выявлен у 54%, HLA-B51 у 48.9%, повышение СОЭ у 52.8%. Специфичность критериев ISG была 99.2% и ICBD 97.2%. [29]

Ученые Азербайджана совместно с Ираном провели поперечное когортное исследование, в котором участвовало 166 пациентов азербайджанской национальности проживающих в Иране с ББ, из них 104 мужчин и 62 женщин, активность заболевания измерялась с помощью IBDDAM и TIAI, было выявлено соотношение муж: жен 1.7 : 1.0, возраст начала заболевания 25.8 ± 8.9 , у 83.1% пациентов заболевание манифестировало с появлением афт в полости рта, паноптальмиты и пануеиты были самыми частыми поражением глаз в начале заболевания, васкулит сетчатки чаще выявлялся у мужчин чем у женщин [89].

В США, в округе Олмстед, штата Минесота, было проведено исследование популяционного масштаба, в котором исследовали распространенность и клинические характеристики болезни Бехчета, ретроспективно по данным за 65 лет, с 1960 по 2006 г. [92]

В 2006 г в Китае было проведено популяционное исследование клинических проявлений болезни Бехчета. Данные пациентов с 1996 были метаанализированы с 46 медицинских центров, с целью определения вида и частоты клинических проявлений болезни Бехчета у пациентов в Китае [91].

Savey и соавторы изучая особенности болезни Бехчета в странах Африки и Европы выявили более тяжелое течение данного заболевания у жителей Южной Африки с вовлечением в патологический процесс ЦНС, сердечно-

сосудистой системы, превалированием мужского пола, отсутствием носительства HLA B51, в сравнении с Северной Африкой и Европой [11].

Ученые Италии исследовали нейросенсорную потерю слуха у 44 пациента с болезнью Бехчета и поражением ЦНС (нейро-Бехчет). Все участники исследования отвечали ISG и ICBD критериям. Из 44 исследованных лиц 15 мужчины, 29 женщины, средний возраст 45.43 ± 14.05 лет; средний возраст начала заболевания 31.54 ± 15.53 лет; длительность заболевания составила 13.89 ± 9.15 лет. Нейросенсорная тугоухость обнаружилась у 28 (63 %) представляясь четвертой по частоте клинической манифестацией. У 9 пациентов процесс имел унолатеральный характер, у 19 билатеральный. Поражение слуха чаще сочеталось у лиц с поражениями кожи и суставов. Данное исследование показало важность диагностики слуха у пациентов с болезнью Бехчета [94].

В странах СНГ, а именно в Дагестане были исследованы больные с болезнью Бехчета, поступившие в специализированное отделение за 3 года: 21 чел. - 9 жен. и 12 муж, была проведена оценка клинических проявлений и течения болезни в сравнении с данными работ других авторов, в результате этого исследования была установлена более высокая частота болезни Бехчета у жителей Дагестана в сравнении с другими регионами России. Также было выявлено, что у женщин более часто имело место поражение глаз, а у мужчин развитие тромбозов [95].

В России так же были изучены сосудистые нарушения при болезни Бехчета. Исследование проводилось в НИИ ревматологии РАМН, участвовало 95 пациентов с болезнью Бехчета, наблюдавшихся с 2006 г. по 2009 г. В результате сосудистые нарушения были выявлены у 1/4 части пациентов, преимущественно у молодых мужчин. Были также выявлены летальные исходы и изучены ассоциации сосудистых осложнений с другими симптомами болезни Бехчета [24].

Афтозный стоматит является самым специфичным признаком болезни Бехчета, с частотой 97-100% [96]. Обычно язвы во ротовой полости выступают первичным симптомом, и зачастую появляются за несколько лет до постановки диагноза [3,27,32,33].

Язвы на мочеполовых органах встречаются с частотой 70 % среди пациентов с болезнью Бехчета, по характеру они глубже и больше, чем язвы ротовой полости, так особенностью данных язв является склонность к рубцеванию [86,87,97,98]. Локализация у мужчин чаще на мошонке, поражения полового члена встречаются редко. Эпидидимит также характерен для болезни Бехчета, но уретрит не характерен. У лиц женского пола язвы локализуются на вульве, влагалище и шейке матки. Язвы паха, перианальной и промежности встречаются у пациентов как и мужского, так и женского пола [86,87].

Поражение кожи у пациентов с болезнью Бехчета встречается в более 75 % случаев [86,97]. Узловатая эритема чаще локализуется на нижних конечностях, образуя болезненные узлы красного цвета диаметром 1-5 см. По

данным ряда авторов узловатая эритема более характерна для пациентов женского пола. Помимо узловатой эритемы среди пациентов с болезнью Бехчета также распространена акнеподобная сыпь, с не только типичной локализацией на лице, спине, груди, но и на верхних и нижних конечностях. [97,98,99].

Тест патергии является неспецифической кожной реакцией на укол стерильной иглой, считается патогномичным феноменом, характерным для болезни Бехчета и является вспомогательным при постановке диагноза. Данный тест вошел в ISG критерии, как один из главных критериев [88,90]. Распространенность позитивного теста патергии также переменна в зависимости от региона. Так высокая распространенность позитивного теста патергии характерно для Турции [100,101], Ирана [21], Японии [25], Израиля и в странах среднего Востока [27], значительно реже данная реакция встречается в странах Западной Европы и США. По данным ряда авторов позитивный тест имеет более низкую распространенность в Северной Америке и Северной Европе, в то время как в странах Среднего Востока его частота значительно выше [101]. В последние годы чувствительность данного теста снизилась на более чем 30 %, в то время как специфичность повысилась до 98,4% [100].

В 50 % случаев при болезни Бехчета развивается моноартрит или олигоартрит неэрозивного характера, поражающие средние и крупные суставы. Развитие сакроилеитов для пациентов с болезнью Бехчета не характерно [22,39]. Пациентам с болезнью Бехчета имеющим артрит характерно так же развитие акне и энтезопатий [21,39].

Частота поражения желудочно-кишечного тракта по данным ряда исследований составляет 3-50%, в свою очередь данный показатель переменен в зависимости от географической локализации. Абдоминальные боли, анорексия, диарея, мелена и перфорация являются главными симптомами поражения ЖКТ. В патологический процесс может быть вовлечен любой отдел ЖКТ [102]. У лиц азиатской этнической принадлежности частота поражения ЖКТ выше чем у пациентов из Средиземноморского бассейна [103,104]. Согласно некоторым данным поражение ЖКТ более распространено в Японии, чем в Турции. [102,104].

Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) в патологический процесс при болезни Бехчета, также называемую нейро-Бехчетом, является одним из наиболее серьезных жизне-угрожающих проявлений, встречающихся с частотой менее 20% случаев. В среднем поражение ЦНС вовлекается через 10 лет после постановки диагноза болезни Бехчета. [39, 86,105]. Сообщалось о преобладании мужчин у пациентов с вовлечением ЦНС. Ствол головного мозга поражается наиболее часто. Как правило, неврологические симптомы, такие как менингоэнцефалит, неврологический дефицит и психиатрические симптомы (включая изменения личности) развиваются через несколько лет после постановки диагноза. Так же характерно повышение внутричерепного давления в результате синус-

тромбоза, проявляющееся головной болью и отеком диска зрительного нерва. Симптомы имеют рецидивирующий характер и постепенно приводят к необратимому повреждению нервной системы [39,86].

Сосудистое поражение встречается примерно у 25% пациентов с болезнью Бехчета, чаще характеризуется развитием поверхностного тромбоза и тромбоза глубоких [105].

Также сообщалось об окклюзии верхней или нижней полой вены, дурального синуса и синдрома Бадда–Киари [106]. Сообщается что система свертывания обычно неповреждена; поэтому, образование тромбов скорее всего обусловлено повреждением эндотелия сосудов [107,108]. Частота поражения артерий относительно низка, колеблется от 1% до 33,5% от всех сосудистых поражений [105,108], а смертность у пациентов с артериальным поражением выше, чем у пациентов без него [108,109], вовлечение в патологический процесс аорты и легочной артерии может привести к серьезным образованиям аневризмы или окклюзии, легочная аневризма является одной из наиболее значимых причин смерти из-за угрожающих жизни кровотечений у пациентов с болезнью Бехчета [110,111].

По данным разных исследований частота вовлечения лёгких при болезни Бехчета составляет от 1 до 7 % [107,108,111]. Проявлениями поражения лёгких разнообразны, включают в себя аневризмы лёгочных артерий, артериальные и венозные тромбозы, инфаркты лёгкого, рецидивирующие пневмонии, облитерирующие бронхолиты, плевриты [27,111].

При болезни Бехчета вовлечение почек в патологический процесс встречается значительно реже, в сравнении с другими васкулитами и характеризуется менее тяжелым течением. Характерны протеинурия, гематурия, почечная недостаточность, которая редко требует лечение диализом. Очень редко может быть развитие гломерулонефрита. Так же в литературе описаны случаи амилоидоза и тромбоза почечных вен [23,27,86,112].

1.5 Поражение глаз при болезни Бехчета.

Болезнь Бехчета это рецидивирующее воспалительное заболевание, неизвестной этиологии, характеризующееся обструктивным васкулитом, в результате которого поражаются как артерии, так и вены различных органов, проявляющиеся рецидивирующими афтами ротовой полости, язвами кожных покровов, язвами гениталий и поражением глаз, а также вовлечением других жизненно важных органов и систем [113]. Данное заболевание часто приводит к слепоте во второй и третьей декаде жизни, что приводит к инвалидизации в трудоспособном возрасте [39]. Ряд авторов утверждают об отягощенном течении увеитов у пациентов мужского пола [12,14,19,86,113].

Согласно данным Sakane T. и соавт. Болезнь Бехчета является одним из трех часто выставляемых диагнозов у пациентов с увеитами [15]. Частота

поражений глаз достигает 50-70% [26,29,114]. Характерным поражением - является рецидивирующий увеит, который может захватывать как передний или задний сегмент, так и оба сегмента глаза, с развитием панувеитов [115,116].

Для переднего увеита характерно вовлечение в процесс радужки и цилиарного тела [117]. Elgin и соавторы отмечают развитие иридоциклитов с наличием или отсутствием гипопиона, вторичной глаукомы, а так же вторичной катаракты [118]. Ряд авторов отмечают менее характерным поражением для переднего увеита являются такие изменения как: склериты и эписклериты, конъюнктивиты, субконъюнктивальное кровоизлияние, язвы конъюнктивы, нитевидный кератит [115,117,118].

Согласно данным Алекберовой З.С. задний увеит характеризуется вовлечением в процесс сетчатки, в виде ее некроза, отека макулы и папиллита [21]. Dursun D. и соавт. отмечают, что для поражений заднего сегмента наиболее характерны витрииты, ретинальные периваскулиты, кровоизлияние в сетчатку и инфаркт в результате окклюзионных васкулитов, ретиниты, диффузный отек сетчатки или отек и гиперемия диска зрительного тела, кистозный макулярный отек, макулярная ишемия, макулярное рубцевание, изменения пигментного эпителия, эпиретинальное образование мембраны [119].

В то время как, панувеит характеризуется развитием и переднего, и заднего увеита, в сочетании с поражением стекловидного тела [120,121].

Поражение, отек и атрофия диска зрительного нерва являются основной причиной инвалидизации в виде слепоты у пациентов с ангиитом сетчатки при болезни Бехчета [121]. Однако, распространенность поражения глаз с развитием воспаления при болезни Бехчета может различаться в разных регионах мира [122].

Таким образом в Турции были исследованы особенности поражений глаз у 880 пациентов с болезнью Бехчета. 599 (68%) составили лица мужского пола, 281 (32%) женского. Средний возраст начала увеита составил 28,5 лет у мужчин и 30 лет у женщин. Поражение глаз имело билатеральный характер у 78,1% и унилатеральный характер у 21,9 % пациентов. Панувеит был наиболее частой формой поражения глаз у обоих полов. Тяжелые осложнения в результате приведшие к потере зрения были более характерны для лиц мужского пола [122].

Япония совместно с Великобританией провели поперечное обсервационное исследование болезни Бехчета, в 2000 г, в исследовании участвовали 19 пациентов (12 кавказской, 1 азиатской, 1 афроамериканской, 5 средне-восточной национальности), наблюдавшиеся в Клинике глазных болезней Мурфилда (MEN) и 36 пациентов (все японской национальности) Медицинского университета в Куруме. В исследовании были использованы критерии ISGBD и критерии комитета по исследованию болезни Бехчета в Японии. По результатам исследования, среди пациентов преобладал мужской пол. Поражение глаз, в виде переднего и заднего увеита,

наблюдались значительно чаще у пациентов в Японии, в сравнении с пациентами в Великобритании, несмотря на одинаковую продолжительность поражений глаз. По системным проявлениям разница между 2 популяциями не выявлена [112].

1.6. Изменения гемостаза при болезни Бехчета.

Риск летального исхода при болезни Бехчета чаще всего обусловлена развитием так называемого васкуло-Бехчета, а именно развитием тромбоза. По данным Алекберовой З.С. и соавторов венозное русло вовлекается в патологический процесс чаще чем артериальное. Составляя 88% и 12% соответственно. Тромбоз глубоких вен превалирует над другими сосудистыми поражениями [32]. Наряду с этим тромбообразованию подвергаются верхние и нижние полые вены, печеночные вены, с дальнейшим развитием синдрома Бадда-Киари, так же тромбы могут образоваться в венозных синусах головного мозга [24]. Тромбоз при болезни Бехчета встречается с различной частотой и зависит от этнической принадлежности. Так в Японии частота тромбозов составила 6,3% , при этом артериальные тромбозы составили 2%, а венозные 5%; в Турции частота тромбозов составила 39,4% при этом на долю артериальных пришлось 11%, на венозные 38% [123].

Васкулит, который лежит в основе заболевания и тромбозы являются не только одними из важных клинических симптомов болезни Бехчета , но и самой главной причиной смертности при данном заболевании [123]. Тромбозы при болезни Бехчета встречаются с частотой 20–40% [24, 124,125], более чаще у лиц мужского пола [126,127]. Самым частым проявлением поражений сосудов при болезни Бехчета является глубокий венозный тромбоз нижних конечностей [123]. Аневризма легочной артерии, синдром Бадда-Киари, аневризма брюшной аорты, тромбоз полых вен, аневризмы периферических артерий, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки относятся к менее частым сосудистым проявлениям данного заболевания [124,46]. Несмотря на большое количество данных по клиническим проявлениям сосудистых поражений при Бехчета, причина развития тромбозов при этом заболевании до сих пор неизвестна [128].

Как известно, в основе тромбозов при болезни Бехчета лежат васкулит и дисфункция эндотелия [129], согласно Р. Вирхову в развитии сосудистого тромбоза лежат 3 основополагающих фактора, это повреждение сосудистой стенки, объема кровяного потока, гиперкоагуляция [126], но в то же время науке не известна какова роль гемостаза в развитии тромбозов при болезни Бехчета.

В Турции провели исследование влияния коагуляционных параметров на развитие тромбозов, у 96 пациентов с болезнью Бехчета. В исследование вошли следующие параметры: АЧТВ, ПТВ, Антитромбин III ,фибриноген, протеин С, протеин S. Участники исследования были разделены на 3 группы:

первую группу составили пациенты с сосудистыми поражениями в количестве 22 человек, во второй группе были отнесены 74 пациента с ББ без поражений сосудов, и 3 группу составили 25 здоровых лиц в качестве группы контроля. Средний возраст пациентов с болезнью Бехчета составил 36 лет (13-60), средний возраст контрольной группы составил 26 лет (22-30). 50,5% пациентов были мужского пола, 49,5% женского. Из 22 пациентов с тромбозами 18 мужчин и 4 женщин. Антитромбин III был выше у лиц с болезнью Бехчета, в сравнении с контрольной группой, что могло быть обусловлено компенсаторным защитным механизмом на повышение прокоагулянтной активности. В результате исследования была выявлена корреляция между длительностью заболевания и развитием тромбозов. Тромбозы имели место у 50% пациентов с длительностью заболевания более 8 лет [124].

Ali Kosar и соавторы провели анализ переоценку работ посвященных изучению гемостатических параметров при болезни Бехчета. Были проанализированы ряд работ на данную тему, в результате Fusegawa и соавторы и Ozoran и соавторы отметили в своих исследованиях снижение уровня антитромбина III у пациентов с болезнью Бехчета [127]. В то время как ряд авторов отметили повышение данного показателя при ББ [23,35,67].

При изучении антикардиолипидных антител (АКЛ) Nouman и соавторы представили случай пациента с тромбозом полой вены и повышением IgG АКЛ [129]. Zouboulis и соавторы исследуя IgG и IgM АКЛ, и уровень ВА у 25 пациентов с болезнью Бехчета, выявили повышение IgG и IgM АКЛ у 47%. Но в то же время не была найдена корреляция повышения данных показателей с тромбозами, поражением сетчатки и ЦНС [87]. У 20(45%) из 44 пациентов с болезнью Бехчета так же были повышены уровни IgG и IgM АКЛ по данным Al-Dalaan и соавторов [130]. Токау и соавторы исследуя 128 пациентов с данным заболеванием, выявили повышение IgA, IgG, IgM АКЛ лишь у 7%, что значительно ниже вышеприведенных данных [131]. В результате всего вышепредложенного не была доказана ассоциация повышения АКЛ с развитием тромбозов при болезни Бехчета, но в то же время АКЛ могут быть представлены в виде способствующим фактором развития данного симптома [131].

1.7 Современные подходы к выбору лекарственного препарата в зависимости от клинических признаков болезни Бехчета.

В последние годы лечение болезни Бехчета стало намного эффективнее в из-за прогресса в понимании патогенеза основного заболевания и наличия широкого спектра лечебных средств. Хотя несмотря на наличие в настоящее время нескольких эффективных методов лечения, ни один из них не приводит к излечению заболевания, более того некоторые из них приводят к проявлению серьезных побочных действий. Выбор метода лечения основывается на клинической картине, побочных действиях и наличии

противопоказаний. Однако главной целью лечения должна быть профилактика необратимого повреждения органов, особенно в ранней, активной фазе заболевания. Тщательный контроль и надлежащее лечение могут помочь контролировать и изменить течение болезни Бехчета, тем самым улучшить прогноз. Учитывая что для лиц мужского пола с манифестацией заболевания в раннем возрасте характерно более тяжелое течение, проявляющиеся поражением глаз, крупных сосудов, желудочно-кишечного тракта и центральной-нервной системы, целесообразно своевременное назначение агрессивного лечения [132, 133].

При выборе тактики лечения пациентов с болезнью Бехчета необходимо руководствоваться принципам доказательной медицины.

Ряд рандомизированных исследований посвященных изучению местного применения ГКС подтверждают их эффективность в лечении афт ротовой полости, язв гениталий и передних увеитов [134].

Результаты исследований о методах лечения с помощью местного применения антисептиков и антибактериальных средств, таких как промывание рта тетрациклином, обработка триклозаном, хлогексидином, листеринном показали эффективность в рандомизированных исследованиях при лечении афт ротовой полости значительно снижалась болезненность и ускорялось заживление язв [134,135,136,137,138]. Антибиотики цефалексин и пенициллин показали свою эффективность при местном применении как при афтозных стоматитах, так и язвах гениталий [136,137]. Имеются данные о безопасности и эффективности применения местного иммуномодулятора пимекралимуса [138,139]. В дополнение к вышеупомянутым подходам лечения пациентам с болезнью Бехчета рекомендуется соблюдать ежедневную гигиену полости рта, кожи, и половых органов [133]. Следует избегать употребления и применения раздражающих веществ, таких как кислоты, твердую жесткую пищу, пряности или соленые продукты, специи, острые, кислые продукты и алкоголь. Для лечения узловатой эритемы хорошо зарекомендовал себя 3-5% ацетат алюминия в виде повязок при своевременном назначении на ранних стадиях заболевания. Влажные повязки, такие как ацетат алюминия 3-5%. Вся терапия должна сочетаться с постельным режимом [134,139]. Так же имеются ряд работ о местном применении НПВС, анестетиков, нитрата серебра, колоний стимулирующего фактора для снижения боли и ускорения заживления язв слизистых [133,140].

При всех поражениях болезни Бехчета широко используются ГКС. Известна их эффективность как в моно так и в комбинированной с цитостатиками терапии при лечении поражений кожи, слизистых оболочек, острого увеита при болезни Бехчета, а так же при нейро-Бехчете.

Однако в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при участии 86 пациентов с поражениями слизистых оболочек, без поражений глаз и внутренних органов, низкие дозы ГКС показали достоверный положительный эффект лишь при лечении узловатой эритемы

в частности у лиц женского пола [141]. Из этого следует отметить нецелесообразность назначения высоких доз ГКС на длительное время при болезни Бехчета.

Известный за свое действия подавления хемотаксической активности нейтрофилов Колхицин зарекомендовал себя как эффективный препарат при лечении кожно-слизистых и суставных поражений при болезни Бехчета.

Yurdakul et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании отметили эффективность колхицина в отношении язв гениталий, узловатой эритемы и артрита среди женщин, и снижение риска развития артритов у мужчин [142].

Davatchi et al. [143], исследуя 169 пациентов с болезнью Бехчета, отметили эффективность колхицина в лечении афтозного стоматита, язв гениталий, узловатой эритемы и папуло-пустулезных высыпаниях как среди лиц женского, так и мужского пола [144]. Но при назначении данного препарата необходимо учитывать множество побочных эффектов.

Хороших результатов добились исследователи применяя комбинацию колхицина и бензатинпенициллина при кожно-слизистых поражениях болезни Бехчета [145]. Схожие результаты получены при изучении эффективности Дапсона [146].

Так же для лечения афтозного стоматита при болезни Бехчета хорошо себя зарекомендовал гастропротектор Ребамипид [147].

В результате двойного слепого плацебо-контролируемого исследования азатиоприна, препарата подавляющего как клеточный, так и гуморальный иммунитет, на 73 пациентах показал эффективность данного цитостатика при афтозном стоматите и язвах гениталий, без поражения глаз и суставов. При этом данный препарат эффективен для профилактики артритов у лиц мужского пола [148].

По данным рандомизированного исследования эффективности циклофосфида, показана его положительный эффект в комбинированном лечении с ГКС в лечении поражений глаз, в частности задних и панuveитов, нейро-Бехчете и аневризмах артерий при болезни Бехчета. Но учитывая множество жизне-угрожающих побочных эффектов выбор данного препарата должен быть лишь в случае неэффективности более безопасных препаратов [149].

Иммуносупрессор обладающий избирательной ингибирующей способностью на Т-лимфоциты циклоспорин А показал свою эффективность в рандомизированных исследованиях в отношении лечения увеитов и поражений слизистых оболочек. Данный препарат уменьшает риск развития осложнений при поражении глаз [150]. Так же это препарат эффективен в отношении лечения потери слуха при болезни Бехчета [151]. Циклоспорин А эффективен при афтозном стоматите, язвах гениталий, кожных поражениях, артритах и неврологических поражениях при болезни Бехчета [152]. Сообщается о неприменимости циклоспорина А при наличии

неврологической симптоматики или наличием подобных симптомов в анамнезе [153, 154].

Ряд рандомизированных контролируемых исследований рекомендуют применение α -интерферона в лечение афт ротовой полости, язв гениталий, папуло-пустулезных высыпаний [155], Tugal-Tutkun et al. Рекомендуют его применение при увеитах [156].

Несколько открытых исследования метотрексата сообщали индукцию тяжелых поражений кожи и слизистых оболочек [157], а также неврологических [158,159] и глазных поражений [160]. Безусловно при применении учитываются побочные эффекты и противопоказания.

Микофенолата мофетил эффективен в отношении макулярного отека, и достоверно снижает частоту рецидивов увеита у пациентов с болезнью Бехчета, не отвечающих на традиционное лечение иммунодепрессантами [161], однако проведенное открытое исследование сообщает о неэффективности этого препарат при кожно-слизистых поражениях [162].

В последние годы в лечении болезни Бехчета пристальное внимание исследователей уделено таргетной терапии. Melikoglu et al. впервые провел рандомизированное контролируемое исследование препарата I-поколения ингибиторов ФНО этанерцепта в дозе 25 мг 2 р в неделю в течение месяца, полученные результаты показали эффективность данного препарата в отношении язв ротовой полости и папуло-пустулезных высыпаний [163]. По данным P. P. Sfikakis et al. при высокой активности и тяжелой степени тяжести болезни Бехчета рекомендовано применение инфликсимаба, так же этот препарат показан при неэффективности азатиоприна и циклоспорина в лечении задних увеитов и панувеитов, своевременное назначение инфликсимаба предотвращает потерю зрения [164].

Davatchi et al. провели рандомизированное двойное-слепое исследование таргетного препарата II-поколения Ритуксимаба, химерного моноклонального антитело против маркера дифференциации В-клеток-CD 20, в равнении с цитотоксической комбинацией(пульс терапия циклофосфамидом, азатиоприн, преднизолон), в результате ритуксимаб показал свою эффективность в лечении тяжелых поражений глаз, и способствовал уменьшению активности болезни Бехчета у исследуемых лиц. Так же сообщается об эффективности ингибиторов ИЛ-1 Анакинра [165] и ИЛ-6 Тоцилизумаб в лечении рефрактерных поражений глаз у пациентов с болезнью Бехчета [166,167].

Ряд исследований сообщают об эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ведении тяжелых / рефрактерных пациентов с кишечным [168], легочным [169], и неврологическими [168] поражениями. Известно о хороших результатах применения пентоксифиллина при кожно-слизистых поражениях при болезни Бехчета. Однако после прекращения лечения рецидивы возникли у всех исследуемых больных [169,170]. Согласно данным M. Can и H.

Direskeneli, Сульфасалазин (2-4 г/день) эффективен при лечении поражений желудочно-кишечного тракта [161].

Сообщается, что при псевдоаневризмах, при условии коррекции активности заболевания контролируемой иммуносупрессивной терапией [171,172], применимо эндоваскулярное лечение. Так же хирургическое лечение может быть применено при рецидивирующих и массивных кровохарканьях [173]. При тяжелом течении с серьезными осложнениями болезни Бехчета, такие как желудочно-кишечный кишечная перфорация, образование кишечных свищей, тромбозы, непроходимость сосудов крупного калибра, сердечная недостаточность и осложнения поражения глаз, в виде глаукомы, помутнения стекловидное тело хирургия также может быть единственным возможным средством [174, 175].

В Казахстане в 2004 г. Жангарашевой Г.К. было проведено исследование болезни Бехчета, но данные исследования в доступной литературе не найдены.

На сегодняшний день, исследований по распространенности заболевания Бехчета с исследованием его клинического течения и генетических особенностей в Казахстане в доступной литературе нами найдено не было.

В Астане с 2016 г совместно с офтальмологами филиала КазНИИ и учеными Японии во главе с Директором международного общества болезни Бехчета, доктором PhD Шигеаки Оно и советником Международного общества болезни Бехчета профессором университета Хокайдо Нобуэши Китаичи, под руководством доцента кафедры «Внутренних болезней интернатуры» Кариной К.К. нами было начато исследование болезни Бехчета.

Несмотря на то что в мире проводилось множество исследований по данному заболеванию, болезнь Бехчета является одной из серьезнейших нозологий в медицине, приводящей к ранней инвалидизации в трудоспособном возрасте.

Учитывая редкость болезни Бехчета, наличие ряда сложностей в диагностике, высокую летальность, инвалидизацию, отсутствие исследовательских работ в доступной литературе по изучению клинико-генетических особенностей болезни Бехчета в Казахстане, изучение клинико-генетических особенностей данного заболевания представляет большой интерес.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Нами было проведено одномоментное поперечное исследование в период с марта 2018 года по декабрь 2018 года на базе «Национального исследовательского института травматологии и ортопедии» (НИИТО), отделения артрологии; «Казахстанского научно-исследовательского института глазных болезней» (Каз.Нии); Филиала акционерного общества «Железнодорожных госпиталей медицины и катастрофы» «Центральной дорожной больницы», отделения терапии. Исследование не противоречило принципам Хельсинской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом АО «Медицинского университета Астана» (приложение В).

Основную группу исследования составили пациенты с верифицированным диагнозом болезни Бехчета, в количестве 21 человек. Группу сравнения составили 10 человек с единичным симптомом в виде узловой эритемы.

Критерием включения явился верифицированный диагноз болезни Бехчета, который устанавливался на основании критериев International Criteria for Behçet's Disease ICBD 1990 года, которые включают в себя: рецидивирующий афтозный стоматит в сочетании с любыми двумя из четырех признаков, такими как рецидивирующими язвами гениталий, поражением глаз, поражением кожи, положительным тестом патергии [88,134]. Так же для постановки диагноза были использованы ICBD критерии, предложенные 2014 году, в соответствии с которым каждому клиническому проявлению присваивается определенный балл: поражение глаз - 2 балла, язвы гениталий - 2 балла, афтозный стоматит - 2 балла, поражение кожи - 1 балл, поражение ЦНС - 1 балл, поражение сосудов - 1 балл, положительный тест патергии - 1 балл. Диагноз болезни Бехчета выставляется при суммарном количестве баллов более 4-х [90]. Активность болезни Бехчета оценивалась по индексу BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form), предложенный Международным Сообществом по Болезни Бехчета (International Society for Behçet Disease (ISBD)) [1,174]. Степень тяжести болезни Бехчета оценивалась согласно классификации Ch.Zouboulis et al. [87].

Критерием исключения был возраст моложе 18 лет (n=1).

2.2. Методы исследование

Все пациенты были осмотрены совместно с доцентом кафедры внутренних болезней интернатуры, ревматологом Кариной К.К., был проведен сбор жалоб, анамнестических данных заболевания; объективный осмотр, включавший в себя оценку состояния опорно-двигательного аппарата.

Наряду с этим, всем пациентам были проведены общеклинические лабораторные методы диагностики, включавшие себя:

- общий анализ крови (ОАК);

- общий анализ мочи (ОАМ);
- биохимические анализы крови (БАК) с определением уровня:
 - общего белка,
 - альбумина,
 - глобулинов,
 - глюкозы,
 - аланинаминотрансферазы (АЛТ),
 - аспартатаминотрансферазы (АСТ),
 - креатинина
 - мочевины,
 - мочевой кислоты,
 - холестерина,
 - триглицеридов (ТГ),
 - липопротеидов низкой плотности (ЛПНП),
 - липопротеидов высокой плотности (ЛПВП),
 - С-реактивного белка (СРБ);
- Исследование плазменного гемостаза с определением:
 - активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ),
 - протромбина (ПТ),
 - тромбинового времени (ТВ),
 - протромбинового индекса (ПТИ),
 - международного нормализованного отношения (МНО),
 - фибриногена,
 - волчаночного антикоагулянта (ВА): LA1, LA2 и соотношения LA1/LA2.

Нормальное содержание фибриногена соответствовало 2-4 г/л, нормальные значения АЧТВ - в пределах 30-42 секунд, для ПВ норма составила от 11 до 14 сек, а для ПТИ 80-110%.

На основе протомбинового времени высчитывалось МНО, путем математического сравнения протомбинового времени плазмы пациента и ПВ контрольной нормальной плазмы, с учетом международного индекса чувствительности тромбопластина к дефициту факторов протомбинового комплекса. Расчет проводился по формуле

$$\text{МНО} = (\text{ПВ}_{\text{больного}} : \text{ПВ}_{\text{контрольной нормальной плазмы}})^{\text{МНЧ}}$$

Критерием нормального показателя МНО являлось 1-1,3.

Нормальное значение ВА (LA1) соответствовало 26,7-35,5 сек., ВА (LA2) 26,5-35,8 сек.

При этом рассчитанное соотношение LA1/ LA2 имело следующие градации:

- 0,8-1,2 отрицательный;
- 1,2-1,5 слабopоложительный;
- 1,5-2,0 положительный;
- 2,0 и выше резко положительный результат.

Наряду с этим, всем исследуемым пациентом было проведено иммунологические исследования с определением антител к кардиолипину (АКА) Ig G и Ig M, референтное значение которых соответствовало менее 9,99 GPL-U/ml. Также было проведено определение уровня ревматоидного фактора (РФ) методом Латекс теста, нормальное содержание которого равнялось 0-30 Ме/мл.

В дальнейшем было проведено генетическое исследование: забор генетического материала в виде мазка из ротовой полости с помощью набора Oragene DNA 300, генетический анализ проводился методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции с оценкой генов МНС I класса.

Пациентам основной группы был проведен офтальмологический осмотр. Офтальмологический осмотр проводился под руководством к.м.н. Булгаковой А.А., который включал в себя офтальмоскопию, визометрию, биомикроскопию, ультразвуковое исследование глаз, периметрию, тонометрию глаз, авторефрактометрию. Для оценки переднего сегмента глаза проводилась биомикроскопия переднего отрезка глаз, которая оценивала состояние конъюнктивы, роговицы, радужной оболочки глаз. Для оценки поражения заднего сегмента глаза проводились биомикроскопия заднего сегмента глаза, ультразвуковое исследование глаз, авторефрактометрия по показаниям.

2.2.1. Статистические методы обработки данных исследования

Статистическая обработка данных проводилась согласно общепринятым на основании статистического пакета IBM Statystics 21 версия.

В данной программе была создана база данных. Данные исследования включали в себя как количественные, так и качественные признаки. Ввиду чего, для проведения расчета качественных признаков, данные переменные кодировались 1 и 0, в которых 0 являлось отсутствием признака.

Нормальность распределения количественных признаков, таких как: возраст, пол, длительность заболевания, количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, глюкозы, ПТВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, ПТИ ,ВА, иммунологические показатели определялись с помощью описательной статистики, путем сравнения значений средних арифметических с медианой, уровнем асимметрии и эксцесса; графическим методом, с помощью построения гистограмм и квантильных диаграмм (Q-Q plots), а также при вычислении критерия Shapiro-Wilk, предназначенного для небольших выборок объемом до 5000 наблюдений.

При описании качественных данных, для расчета доверительного интервала для частот использовалась программа Confidence Intervals Analysis. Сравнение долей и частот проводилось с использованием критерия Хи квадрат Пирсона, согласно четырехпольным таблицам, с расчетом отношения шансов.

Для определения корреляционной взаимосвязи между переменными, ввиду отсутствия условий для применения коэффициента корреляции Пирсона, а именно отсутствие гомоскедастичности, выявленного путем построения скатерограммы, а также наличие переменных не подлежащих нормальному распределению, было отдано предпочтение непараметрическим коэффициентам корреляции Спирмена. Сила корреляционной взаимосвязи оценивалась согласно градации Чеддока, где 0,1-0,3 соответствовало слабой, 0,3-0,5 умеренной, 0,5-0,7 заметной, 0,7-0,9 высокой и 0,9-1,0 весьма высокой корреляционной силе.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестические характеристики выборки.

Исследованные нами пациенты основной группы были в возрасте от 19 до 66 лет, Ме возраста равнялась 36 годам с интерквартильным размахом 28-50,5, что соответствовало молодому и среднему возрасту согласно градации ВОЗ [175].

В группе сравнения Ме возраста исследованных лиц соответствовала 28 годам с 24-54 интерквартильным размахом, с минимальным значением 18 лет и максимальным значением 58 лет. Сравнительный анализ основной и контрольной группы по возрасту не имел статистически значимых различий, $U=92,5$, $Z= 0,14$, $p=0,361$ (рисунок 1).

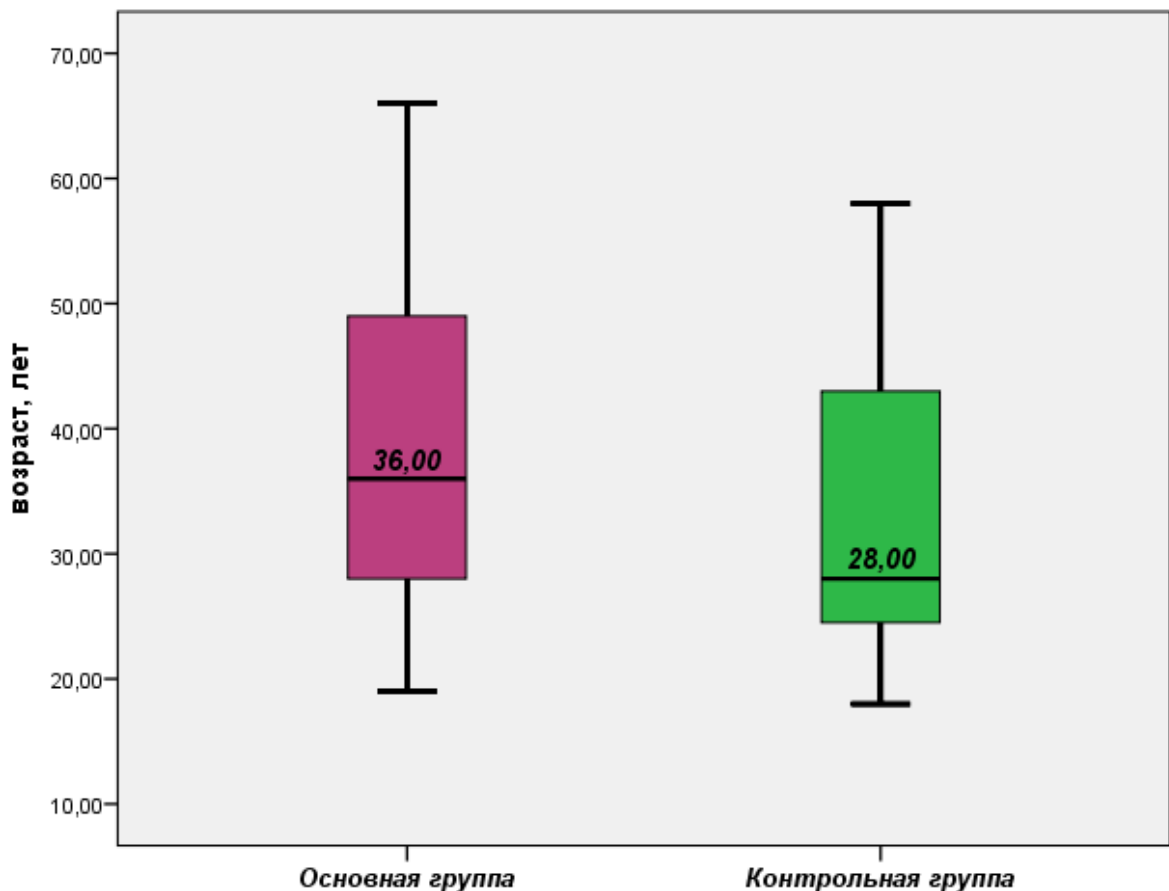


Рисунок 1- Сравнительный анализ болезни Бехчета согласно возрасту.

Изучая гендерное распределение было выявлено, что доля мужчин и женщин в исследованной выборке не имела статистически значимых различий и составила 47,6% лиц мужского пола с 95%ДИ 28,3-67,6% и 52,4% с 95%ДИ-32,4-71,7% лиц женского пола.

В то время как в контрольной группе доля мужчин составила 54,5 %, доля женщин составила 45,5 %. Сравнительный анализ качественных переменных по гендерному распределению среди лиц основной группы и

группы сравнения также не показал статистически значимых различий, $\chi^2=0,139$, $df=1$, $p=0,710$ (рисунок 2).

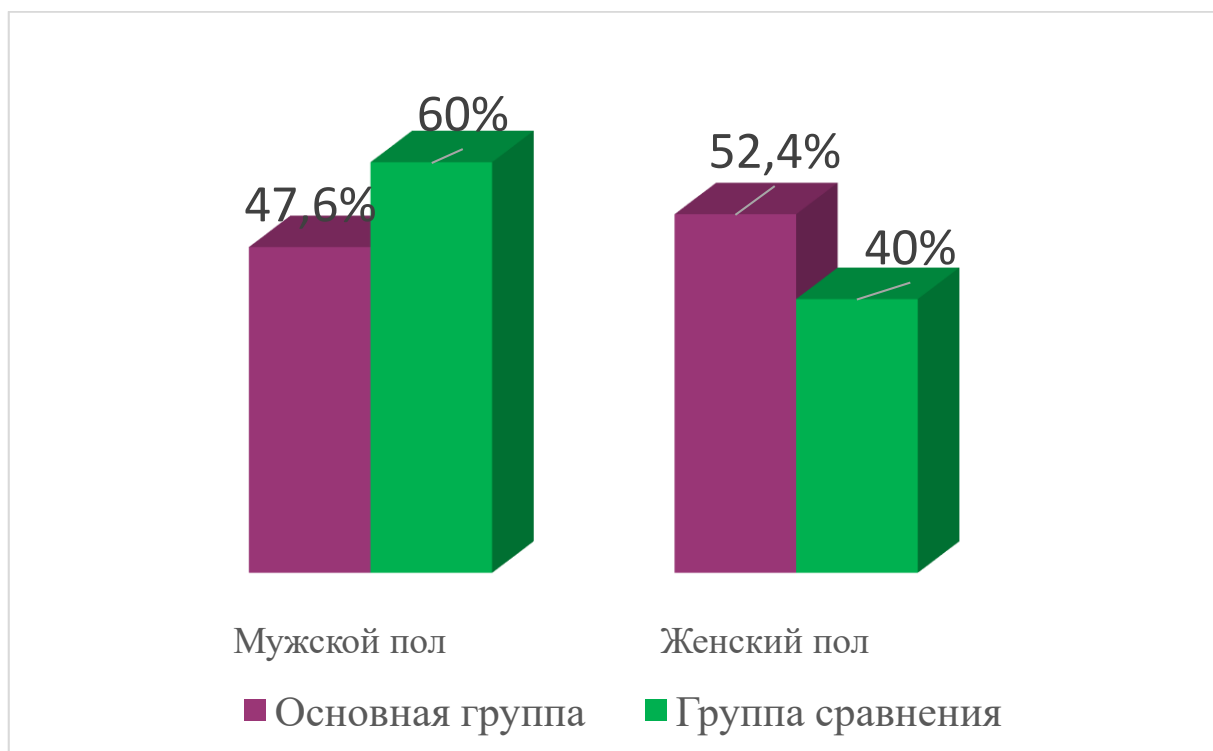


Рисунок 2- Гендерное распределение болезни Бехчета.

Изучения этнической принадлежности показало, что 85,7% исследованных пациентов были казахской этнической принадлежности с 95% ДИ- 65,4-95%. 9,5% исследованных лиц были славянской этнической принадлежности с 95% ДИ 2,7-28,9%. 1 пациент- корейской национальности, что составило 4,7% (95%ДИ-0,8-22,7%). Этническое распределение в исследуемой группе соответствует таковой в генеральной совокупности, так как согласно данным Национальной переписи населения Республики Казахстан на 2018 год в городе Астане доля лиц казахской национальности составила 77,47%, в то время как лица славянской этнической принадлежности составила 9,8 %.

В группе контроля этническое распределение соответствовало таковому в основной группе: доля лиц казахской национальности составили 80 %, русской национальности 10 %, корейской национальности 10 %. Сравнительный анализ частот также не выявил статистически значимых различий, $\chi^2=0,231$, $df=2$, $p=0,891$ (рисунок 3).

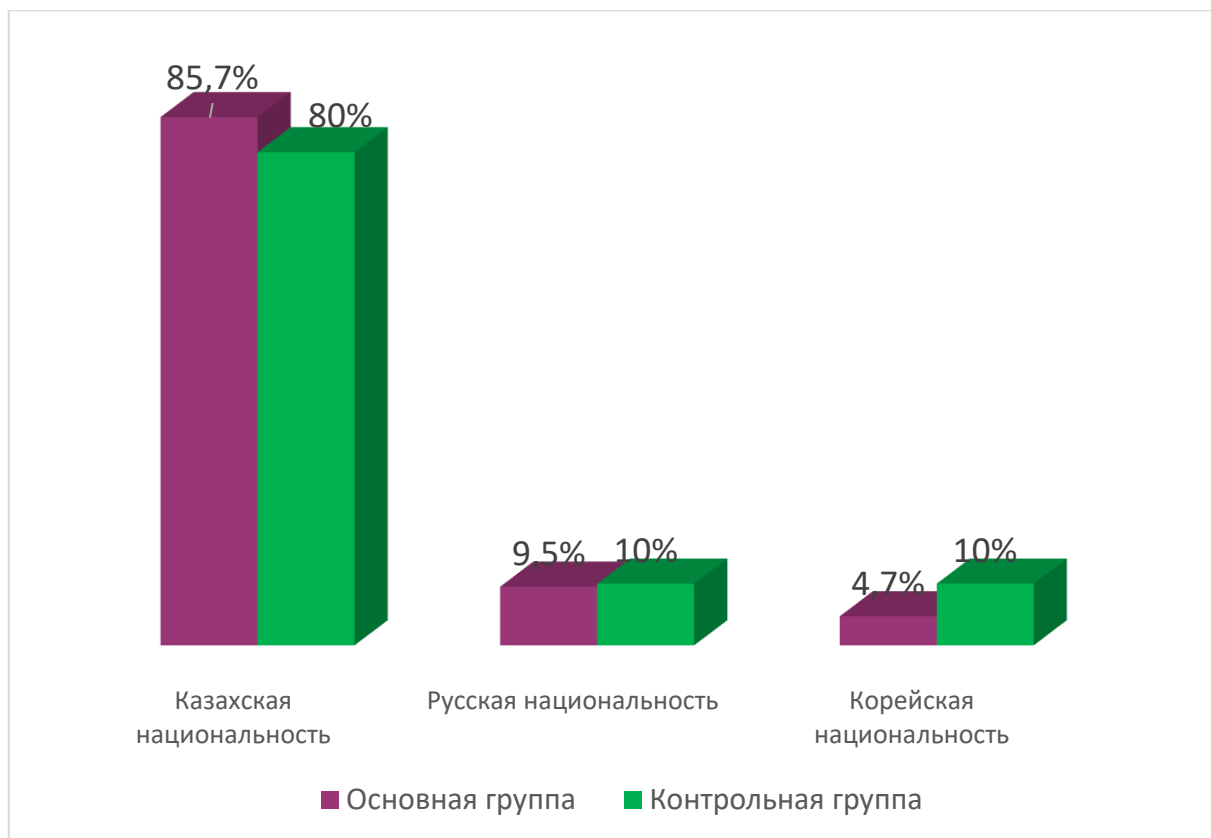


Рисунок 3- Сравнительный анализ по этнической принадлежности среди пациентов основной и контрольной группы.

В связи с чем представленные группы не разнородны и сопоставимы по возрасту, полу и этническому распределению.

В основной группе имел место семейный случай развития болезни Бехчета, а именно у двух родных сестер развилось данное заболевание. Так же в двух случаях имело место сочетание болезни Бехчета с анкилозирующим спондилартритом и болезнью Такаюсу, в обоих случаях пациенты были мужского пола.

3.2. Изучение особенностей дебюта болезни Бехчета

Болезнь Бехчета у исследованных нами пациентов манифестировало в различном возрасте, самый молодой возраст дебюта имел место в 16 лет, в то время как максимальный был зарегистрирован в 5-й декаде жизни, Me=28 годам при этом у 50% пациентов первичные клинические проявления заболевания соответствовали обще приведённым данным во 2-3 декаде жизни, Q1=20 лет, Q3=38 лет.

Детальное изучение манифестации болезни Бехчета выявило различные первичные клинические признаки среди исследованных лиц, которые представлены на рисунке 4.

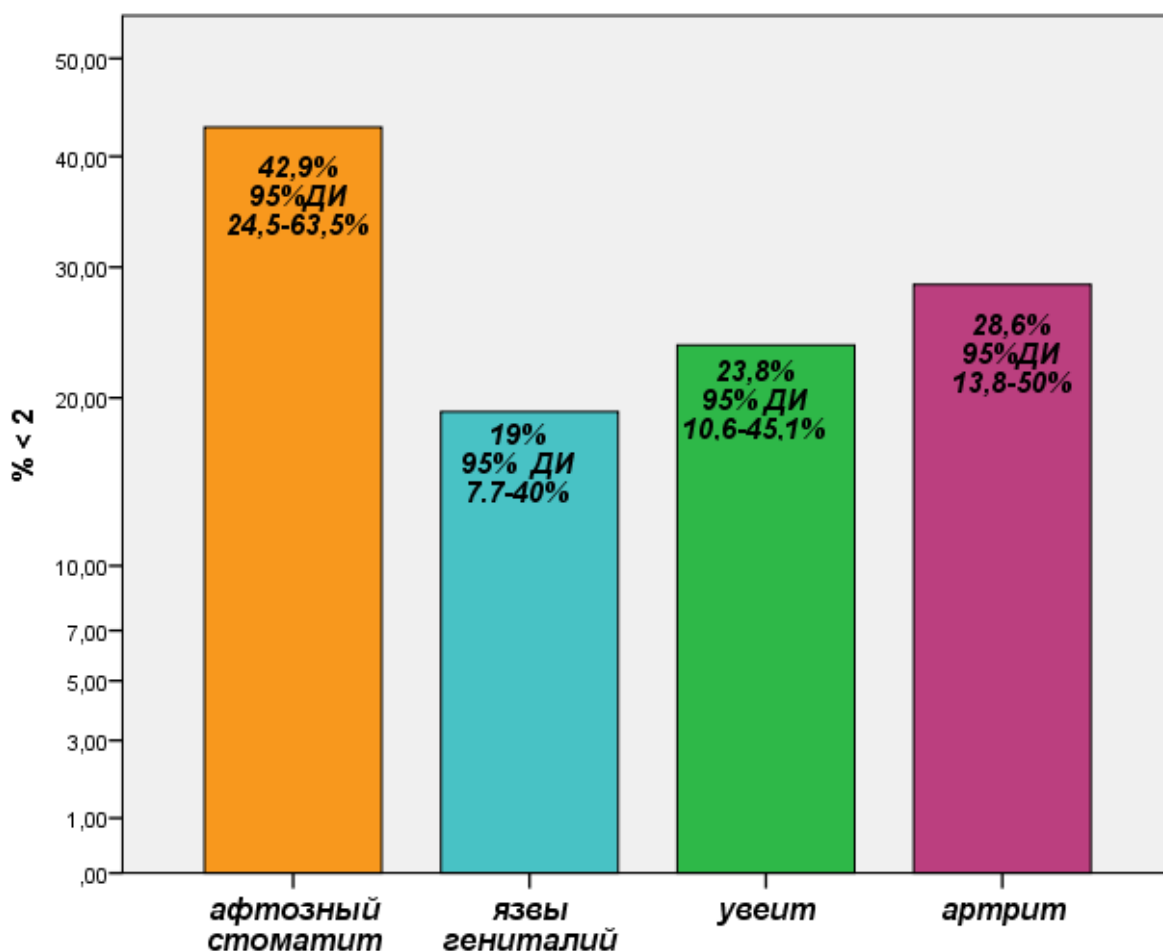


Рисунок 4- Сравнительный анализ клинических симптомов в дебюте болезни Бехчета.

Проведенный сравнительный анализ данных показателей в зависимости от гендерного распределения выявил наличие статистически значимых различий в клиническом дебюте. Было выявлено, что афтозный стоматит как первичный клинический признак среди лиц женского пола имел место в 72,7% случаев с 95% ДИ-43,4-90,3%, в то время как среди мужчин в 10 % случаев с 95% ДИ= 1,8-40,4%. $\chi^2=8,416$, $df=1$, $p=0,004$, при этом была рассчитана средней силы взаимосвязь женского пола с развитием афтозного стоматита в дебюте $\phi= -0,633$, $p=0,004$, ОШ= 0,042 с 95%ДИ=0,004-0,485. Коэффициент неопределенности=32,4, $p=0,002$, согласно которому данные факторы риска позволяют сократить ошибку прогнозирования исхода.

Изучая частоту язв гениталий в манифесте болезни Бехчета, обращало на себя внимание, что данный признак имел место только среди лиц женского пола и составил частоту 36,4 % с 95% ДИ=15,2-64,6%, $\chi^2=4,492$, $df=1$, $p=0,034$, средней силы взаимосвязь данного первичного клинического признака с женским полом $\phi=-0,462$, $p=0,034$, Коэффициент неопределенности=29,5, $p=0,014$.

В то время как дебют заболевания с поражения суставов преимущественно имело место среди лиц мужского пола у 50 % пациентов с

95%ДИ=23,7-76,3%, сравнении с 16,7% среди лиц женского пола $\chi^2=4,295$, $df=1$, $p=0,038$, $\phi=+0,452$, $p=0,038$, Коэффициент неопределенности=18,2, $p=0,033$.

Изучение манифестации заболевания с поражением глаз среди лиц женского и мужского пола не имело статистически значимых различий ($p=0,149$) и составила 40% и 9,1% соответственно, в то время как поражение кожи, как первичный признак заболевания не был выявлен.

Изучая дебют болезни Бехчета были выявлены ряд провоцирующих факторов с которыми пациенты связывали начало заболевания. Инфекционные заболевания, такие как хламидиоз, острые респираторные вирусные инфекции и др. имели место 38,1 % случаев, которые были распределены среди лиц мужского и женского пола с равной частотой (40 % и 36,4% соответственно, $\chi^2=0,029$, $df=1$, $p=1,0$). Следующим триггером явился стрессовый фактор, который имел место в 38,1% случаев и сравнительно небольшим преобладанием среди лиц женского пола 45,5% в сравнении с 30,0% среди мужчин. 19,0 % исследованных лиц отмечали, что дебют заболевания был обусловлен сменой климата, при этом данный фактор преобладал среди лиц мужского пола (30% в сравнении с 9,1 % у женщин $\chi^2=1,485$, $df=1$, $p=0,311$). Однако полученные результаты не имели статистически значимых различий.

Таким образом изучение дебюта болезни Бехчета показало значительные отличия клинической манифестации у исследованных нами лиц в сравнении с данными литературы. Несмотря на тот факт, что начало заболевания имело место во 2-3 декаде жизни и согласовывалось с результатами ряда авторов [5,21,86,87,91,92], частота вовлечения в патологический процесс органов зрения и суставов отличались, так как составили частоту 1\4 и 1\3 исследуемых лиц соответственно. Также нами выявлены статистически значимые различия по частоте афтозного стоматита, язв гениталий и поражения суставов, которые отличались среди лиц мужского и женского пола.

3.3 Изучение клинических проявлений Болезни Бехчета.

Проведенный нами осмотр, включавший в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания и данных объективного статуса показал различную степень тяжести и течение болезни Бехчета среди исследуемых лиц. Необходимо отметить что длительность заболевания варьировала от 1 года до 43 лет, при этом Ме составила всего 6 лет, в то время как интерквартильный размах варьировал от 2 до 29 лет. Диагностический поиск клинических проявлений проводился согласно IСВD критериям 1990 и 2014 года [88], который включал в себя не только триаду симптомов в виде афтозного стоматита, увеита, язв гениталий и кожи, но и клинические проявления генерализации

патологического процесса в виде поражения суставов, ЖКТ, ЦНС, почек, сосудов мелкого русла с развитием осложнений в виде тромбозов.

Частота данных клинических проявлений у исследованных нами лиц представлена в рисунке 5. Рассчитанные нами 95% ДИ для исследованных нами показателей были в диапазоне след значений:

- афтозный стоматит составил 77,3-99,2%;
- язвы гениталий 54,9-89,4%;
- увеит 60-92,3%;
- узловатая эритема 40,9-79,2%;
- артрит 100%;
- эпидидимит 0,8-22,7%;
- поражение желудочно-кишечного тракта 0,8-22,7%;
- поражение центральной нервной системы 5,0-34,6%;
- поражение почек 5,0-34,6%;
- тромбоз 7,7-40%;
- поражение кожи 17,2-54,6%.

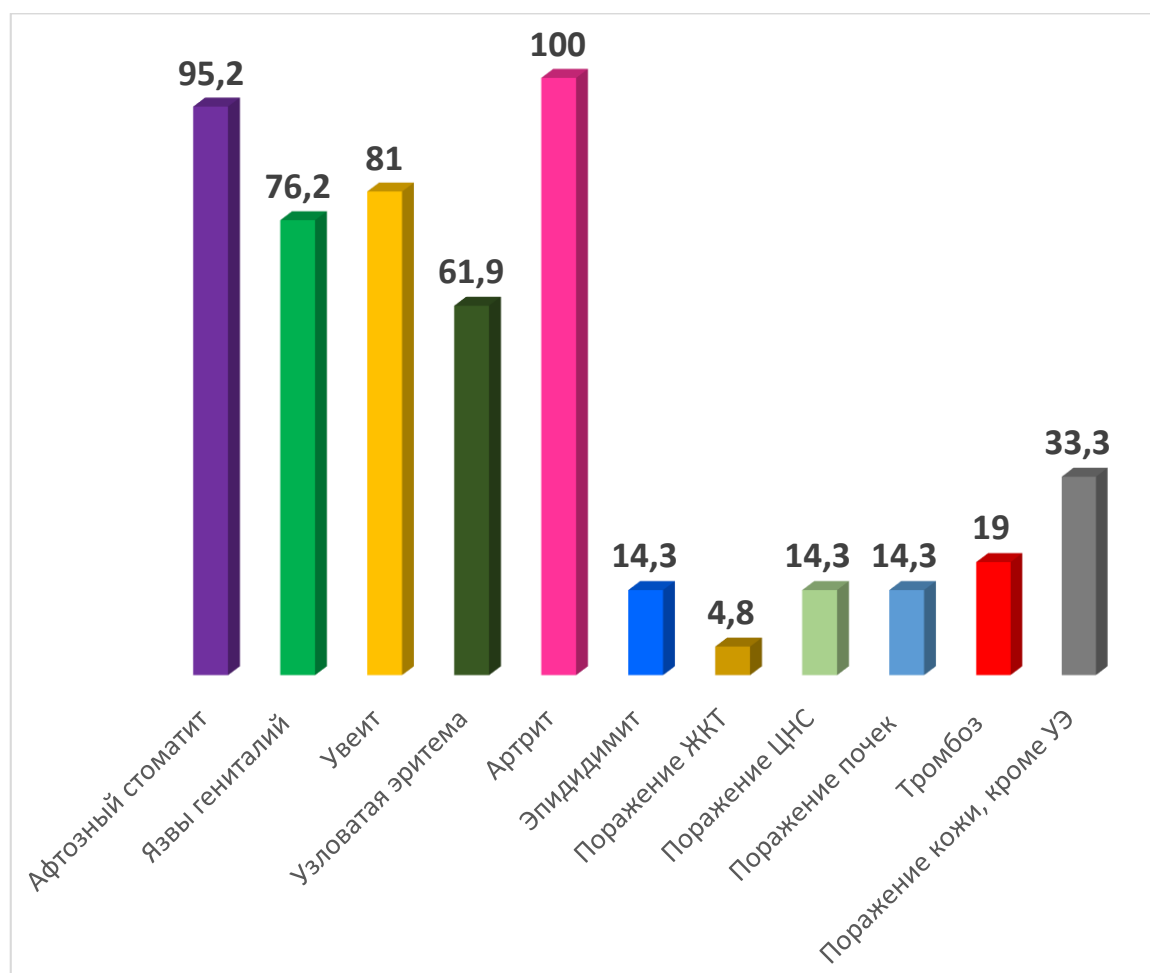


Рисунок 5- Частота клинических проявлений болезни Бехчета.

При этом необходимо отметить, что в исследованной нами выборке поражение суставов имело место в 100% случаев, что позволило нам предположить что у всех исследуемых лиц течение болезни Бехчета имело

генерализованный характер. Так как поражение суставов согласно ICBD критериям не входит в группу основных признаков. У 66,7% (95% ДИ 45,4-82,8) пациентов имели более генерализованную симптоматику болезни Бехчета с 5 и более клиническими признаками, в то время как 38,1% (95%ДИ 20,8-59,1) имели всего лишь 3 или 4 клинических признака (рисунок 6).

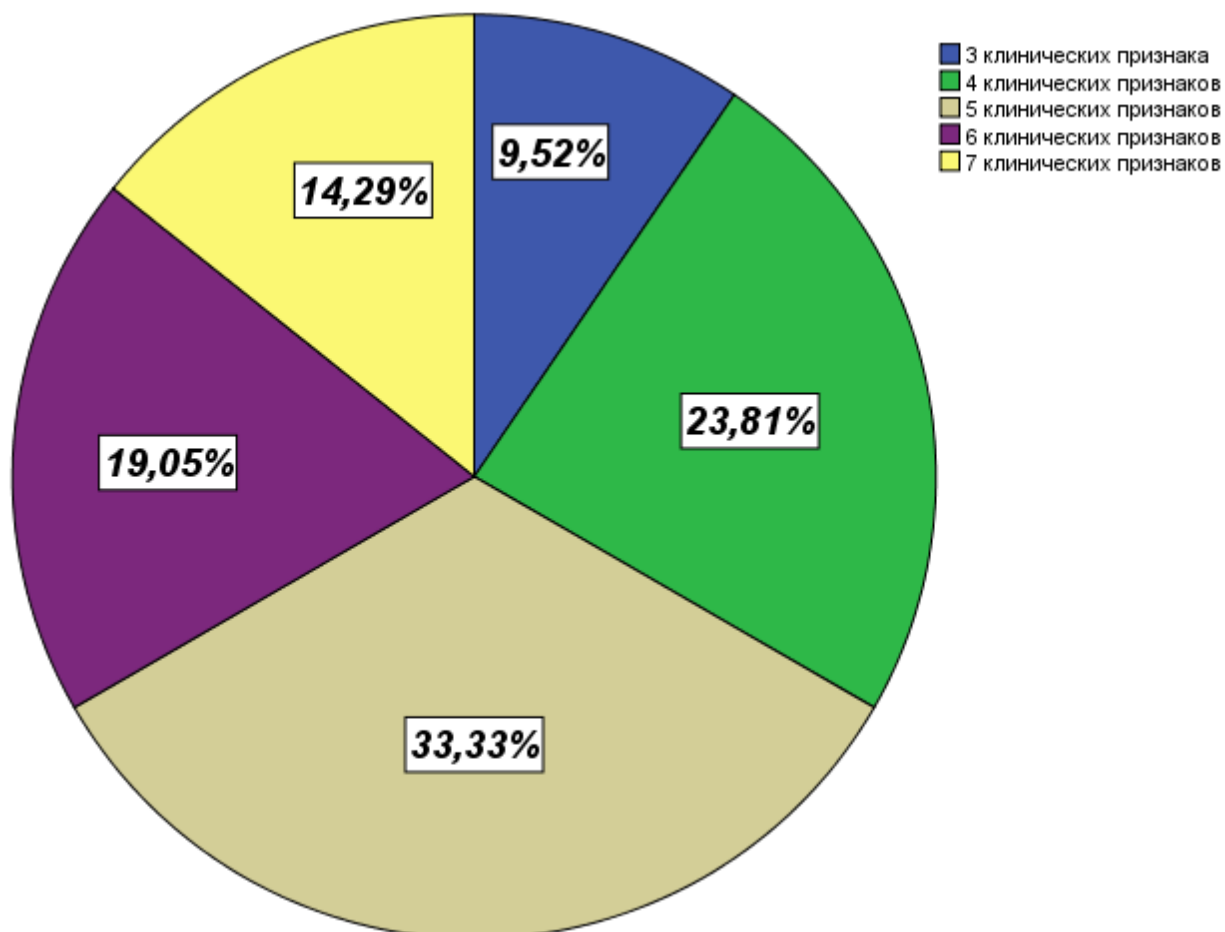


Рисунок 6- Количество клинических признаков у исследованных пациентов с болезнью Бехчета.

Изучение клинического течения заболевания в зависимости от гендерного распределения показало, что у всех исследуемых лиц мужского пола в патологический процесс были вовлечены глаза, в то время как увеит среди женщин имел место лишь 63,6% $\chi^2=4,492$ $df=1$ $p=0,034$; с положительной средней силой взаимосвязи между мужским полом и увеитом $\phi=0,462$ $p=0,034$ коэффициент неопределенности 29,5 $p=0,014$.

Другие клинические проявления при проведении сравнительного анализа среди лиц женского и мужского пола не имели статистически значимых различий. Однако обращает на себя внимание, что узловатая эритема, язвы гениталий, поражение ЖКТ и ЦНС преобладали у лиц

женского пола. В то время как поражение кожи с наибольшей частотой встречались среди мужчин.

Проведенный корреляционный анализ длительности заболевания с количеством клинических признаков не показал статистически значимых корреляционных взаимосвязей $\rho = -0,165$ $p = 0,474$ (рисунок 7).

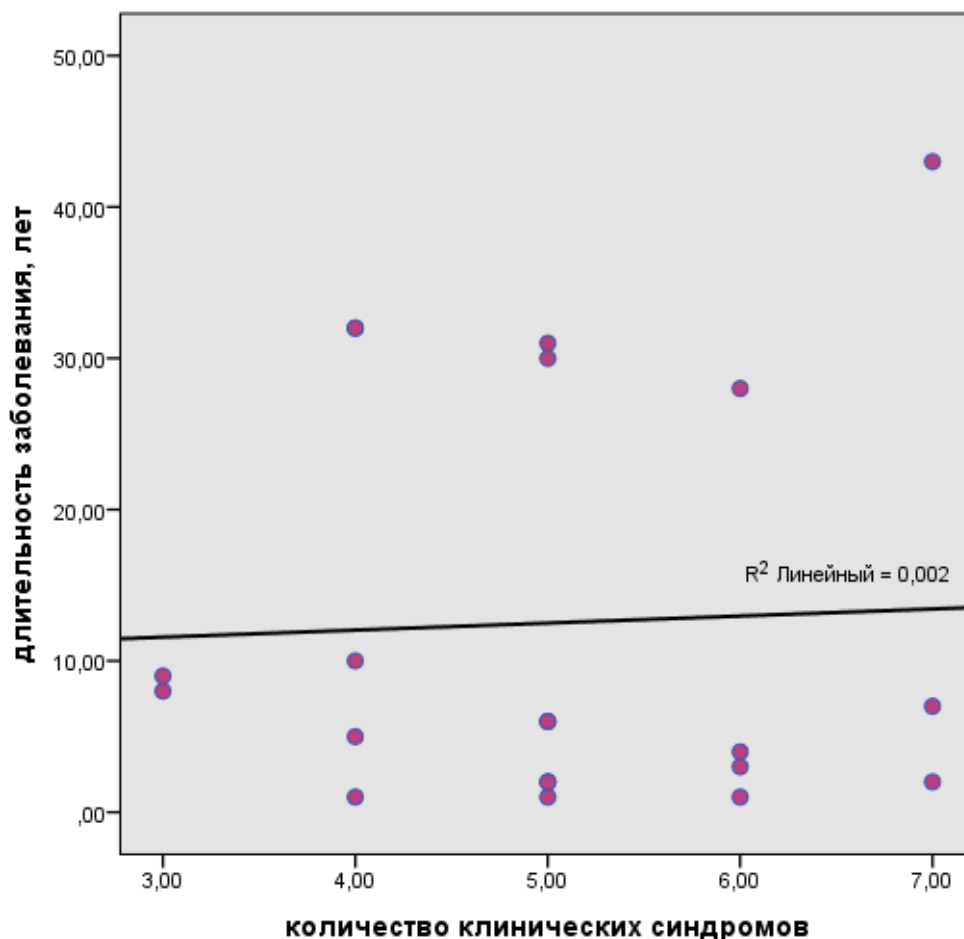


Рисунок 7- Скатерограмма корреляционной взаимосвязи количества клинических признаков с длительностью заболевания.

Проведенный в дальнейшем сравнительный анализ в зависимости от гендерного распределения так же не выявил статистически значимых различий, $U = 50$, $Z = -0,363$, $p = 0,717$. Проведение сравнительного анализа клинического течения болезни Бехчета в зависимости от этнической принадлежности не представилось возможным так как доля лиц славянской этнической принадлежности и корейской национальности в совокупности составило число менее 5.

Всем исследуемым нами пациентам был проведен тест патергии, который показал следующие результаты. В 76,2 случаев с 95% ДИ 54,9-89,4 размер папулы на 3-е сутки после проведения внутрикожной пробы был в диаметре более чем 2 см, в то время как у 23,8% исследуемых пациентов с 95% ДИ 10,6-45,1 тест был отрицательным.

Проведенный сравнительный анализ по данным результатов теста патергии в зависимости от гендерного распределения не показал статистически значимых различий, таким образом доля положительного теста в подгруппах составила 70% (95%ДИ 39,7-89,2) и 81,8% (95%ДИ 52,3-94,9), у мужчин и женщин соответственно.

Сравнительный анализ возраста, длительности заболевания и возраста пациентов при манифестации так же показал отсутствие статистически значимых результатов (рисунок 8).

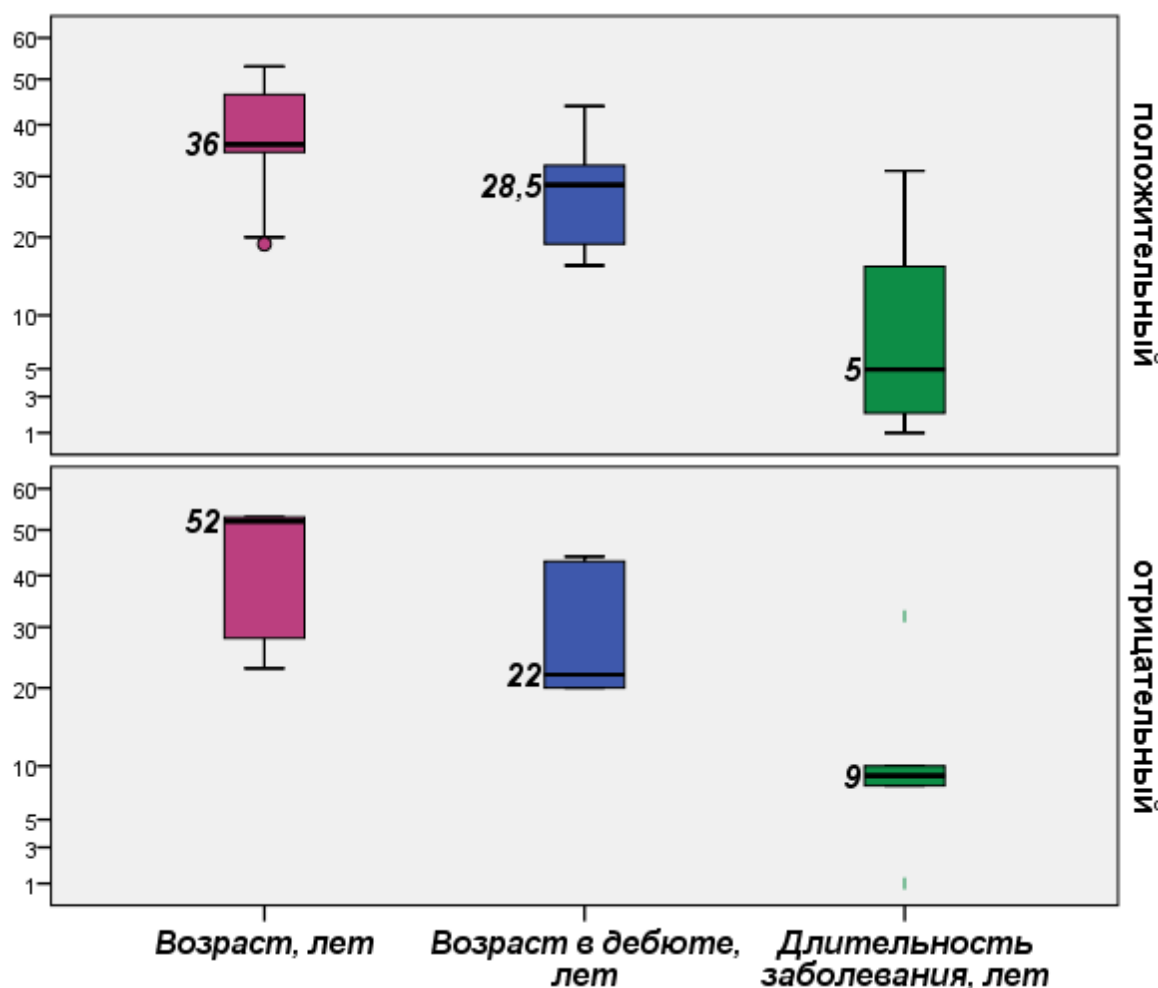


Рисунок 8- Сравнительный анализ возраста, возраста в дебюте, длительности заболевания в зависимости от результата теста патергии

Таким образом у исследованных нами лиц заболевание имело более генерализованный характер, со поражением суставов в 100% случаев. Изучение клинического течения заболевания в зависимости от гендерного распределения показало, что у всех исследуемых лиц мужского пола в патологический процесс были вовлечены глаза.

3.4. Изучение поражений глаз при болезни Бехчета.

Одним из важных клинических признаков заболевания, который встречался у исследованных пациентов в 81% случаев, с 95% ДИ 60-92,3

было поражение глаз. Учитывая, что преимущественно большая доля инвалидизации пациентов с болезнью Бехчета обусловлена вовлечением в патологический процесс глаз нами была проведена оценка степени поражения органов зрения.

У 23,8% исследованных пациентов (95%ДИ 10,6-45,1) заболевание манифестировало с развития увеита. Данная доля пациентов в дебюте отмечали жалобы, такие как: слезотечение, покраснение глаз, светобоязнь, чувство помутнение перед глазами, чувства тумана перед глазами и прогрессирующее снижение зрения.

При этом необходимо отметить, что у 57,1% исследуемых лиц (95% ДИ 36,5-75,5) в последующем в патологический процесс были вовлечены органы зрения. Медиана срока развития увеита от дебюта заболевания у данной категории пациентов составила 1 год (Q1=0,7; Q3=2,0). В таблице 1 представлены длительность заболевания до развития увеита, которая несмотря на отсутствие статистически значимых различий дает возможность предположить о более частом вовлечении в патологический процесс органов зрения у лиц с первичным клиническим признаком в виде афтозного стоматита (41%), и более редким у лиц с дебютом заболевания в виде артрита (25%).

Таблица 1- Длительность заболевания до развития увеита, а так же связь первичного клинического признака с развитием увеита.

Первичный клинический синдром		Длительность заболевания до развития увеита		p
		Me	Q1- Q3	
Афтозный стоматит	есть	1	0,5-1,25	0,212
	нет	1,5	0,87-3,5	
Язвы гениталий	есть	1	0,37-2,25	0,823
	нет	1	0,37-2,25	
Артрит	есть	1,5	0,87-3,5	0,212
	нет	1	0,5-1,25	

Проведенные исследования офтальмоскопии, визометрии, биомикроскопии, ультразвукового исследования глаз, тонометрии глаз и авторефкератометрии показали следующие результаты. У пациентов имели место характерные признаки поражения как переднего так заднего сегмента глаза, которые представлены на рисунке 9. При этом рассчитанные нами 95% ДИ частот данных признаков варьировали в следующих диапазонах:

для катаракты- 11,8-48,8%;

для блефарита-2,9-31,4%;
 для артификаии-11,8-48,8%;
 синдром сухого глаза-11,8-48,8%;
 открытоугольной глаукомы- 2,9-31,4%;
 макулодистрофии- 5,5-37,6%;
 авитрии +силикон -5,5-37,6%;
 ретиноваскулита-2,9-31,4% ;
 ЦХРД- 5,5-37,6%;
 отек диска зрительного нерва- 0,9-24,6%;
 разрыв макулы- 2,9-31,4%;
 кровоизлияние в стекловидное тело- 0,9-24,6%.

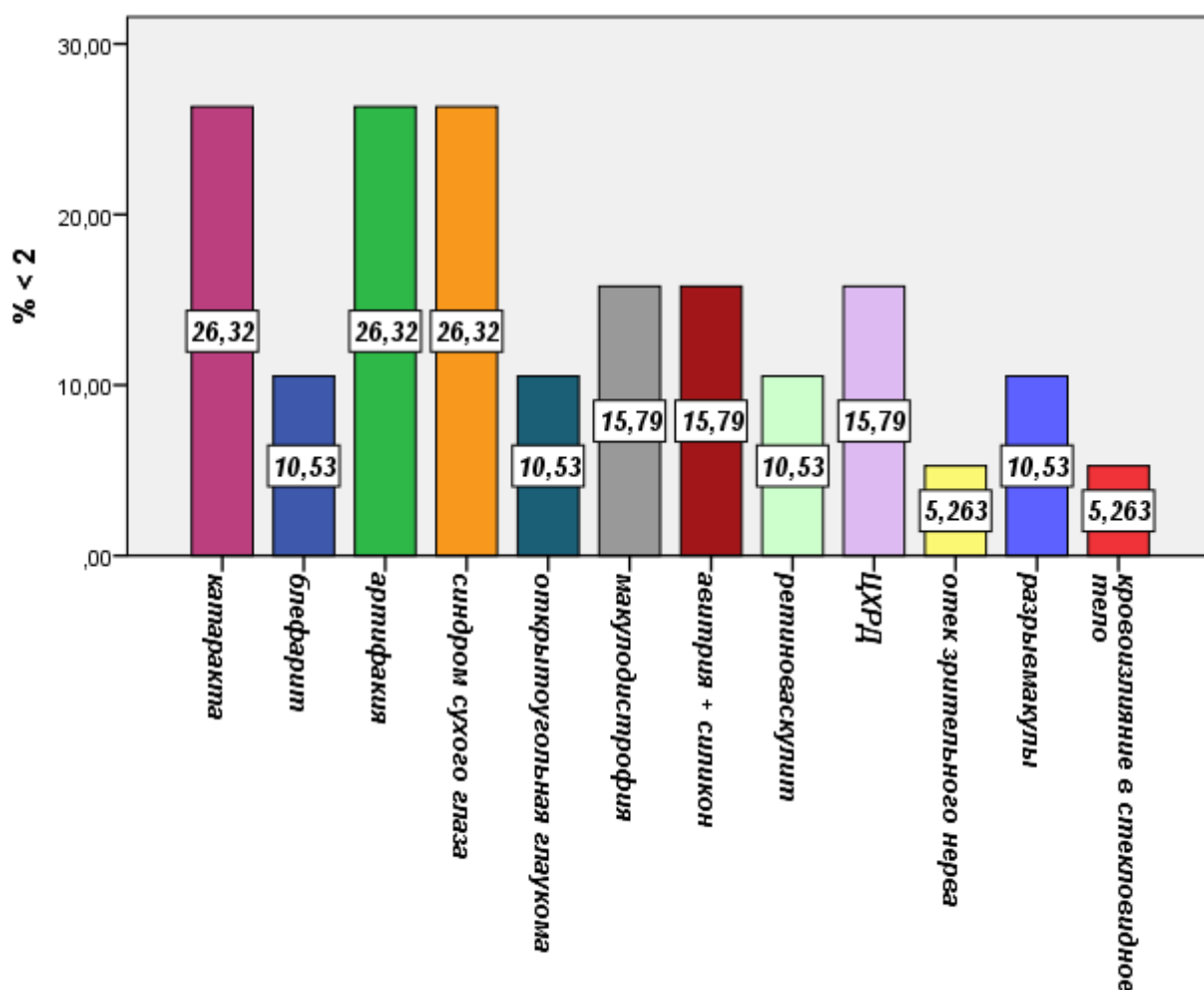
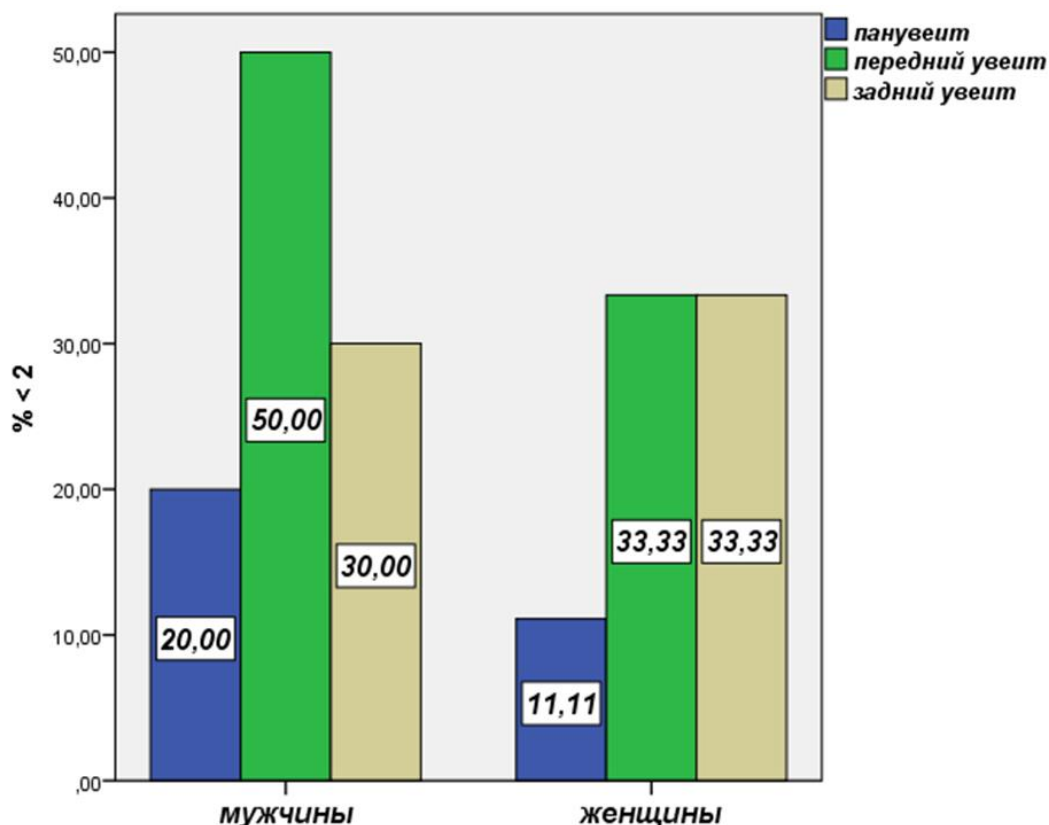


Рисунок 9- Поражение глаз при болезни Бехчета

При этом сравнительный анализ поражений глаз по вышеуказанным показателям в зависимости от гендерного распределения не показал статистически значимых различий.

Доля пациентов имеющих поражение переднего сегмента глаза составила 42,1% с 95% ДИ 23,1-63,7%, в то время как 31,6 % пациентов 95% ДИ 15,4-54% имели поражение заднего сегмента глаза, а частота панувеита

составила 15,8% с 95% ДИ 5,5-37,6%. Поражение сегмента глаза в зависимости от пола исследуемых лиц представлена на рисунке 10.



$p_{\text{панувейт}}=1,0$; $p_{\text{передний увеит}}=0,650$; $p_{\text{задний увеит}}=1,0$.

Рисунок 10- Поражение сегмента глаза в зависимости от пола.

Нами было оценена острота зрения методом визометрии, которая показала ее снижение у исследуемых пациентов. Медиана OD составила 0,161 с интерквартильным размахом 0,01-0,7, в то время как медиана OS составила 0,1, где $Q1=0,05$ и $Q3=0,7$. Сравнительный анализ падения остроты зрения в зависимости от пола не показал статистически значимых результатов, $U_{\text{OD}}=33$, $Z=-0,998$, $p=0,318$; $U_{\text{OS}}=45$, $Z=0$, $p=1,0$.

Проведенный корреляционный анализ показателей остроты зрения и длительности увеита не выявил достоверных взаимосвязей (рисунок 11), что также имело отражение в отсутствии статистически значимых различий по степени снижения остроты зрения в зависимости от первичного клинического признака заболевания, $U_{\text{OD}}=32,5$, $Z=-0,236$, $p=0,814$; $U_{\text{OS}}=32,5$, $Z=-0,235$, $p=0,814$.

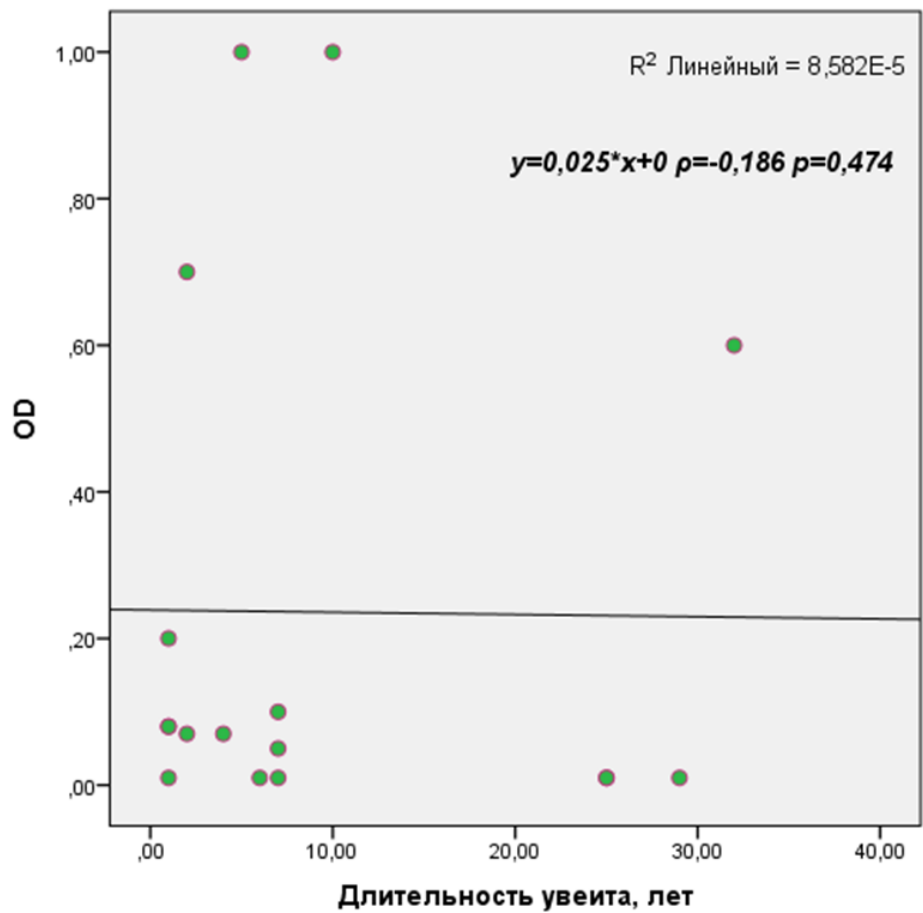
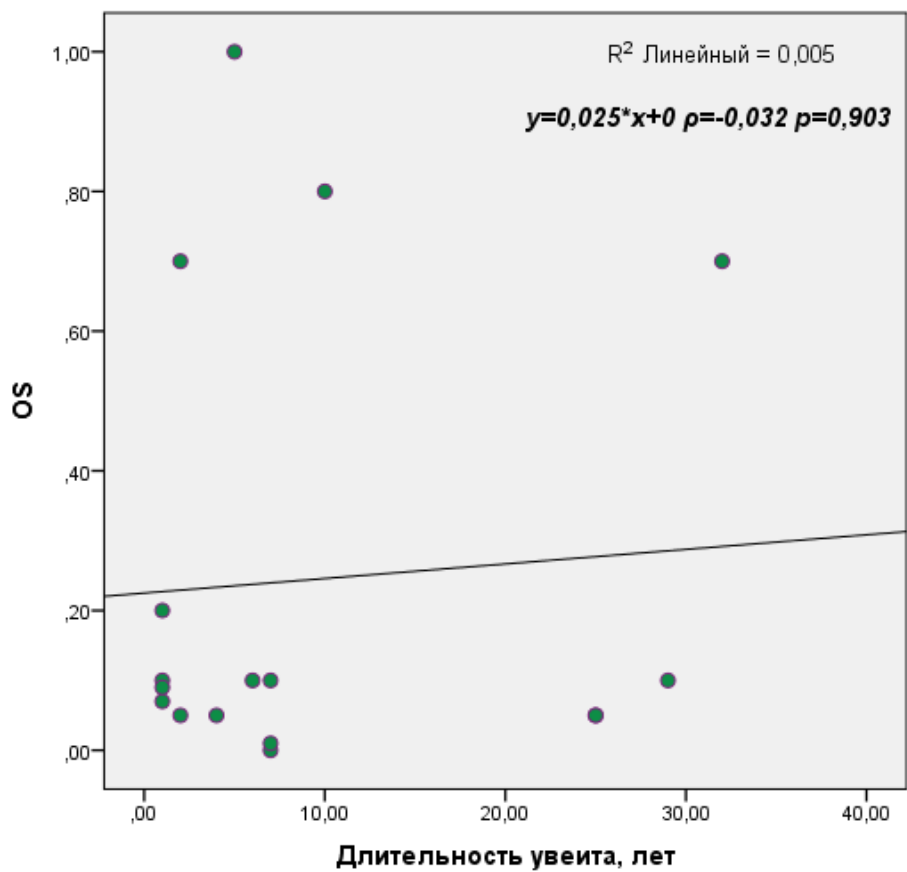


Рисунок 11- Скатерограммы корреляционного анализа показателей остроты зрения и длительности увеита.

Проведенная нами оценка поражения глаз у пациентов с болезнью Бехчета показала, что вовлечение глаз в патологический процесс имело место как в дебюте, так и в первые годы заболевания, чаще носило двустороннее поражение с равной частотой вовлечения в патологический процесс как переднего, так и заднего сегмента глаза, тяжесть поражения которых не имела взаимосвязь с длительностью заболевания и вероятно была обусловлена тяжестью заболевания.

Далее нами представлен клинический случай билатерального панuveита у пациента женского пола с болезнью Бехчета.

Пациент А., женского пола, возраст 36 лет, кореянка, находится под нашим наблюдением [176].

Пациентка предъявляет жалобы на значительное ухудшение зрения в правом глазу, возможность различать лишь очертания предметов правым глазом, отсутствие зрения в левом глазу. Наряду с этим пациентка отмечает жалобы на ноющие боли в правом тазобедренном суставе, в коленных и локтевых суставах, в покое, усиливающиеся при физической нагрузке, ноющие боли в мышцах голени, болезненные язвы в ротовой полости на деснах, выраженную общую и мышечную слабость, плохой ночной сон и головные боли.

В результате сбора анамнеза установлено, что на фоне стрессового фактора (дорожно-транспортного происшествия) и перенесенной вирусной инфекции тяжелого течения в 2010 году у пациентки впервые появились первичные признаки заболевания в виде развития болезненных язв в ротовой полости и на гениталиях. Одновременно с развитием афтозного стоматита появились жалобы на ухудшение зрения обоих глаз, потерю веса на 16 кг, интоксикационный синдром, не купированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и боли в тазобедренных, коленных, локтевых суставах. Пациентка обратилась за медицинской помощью, после обследования был выставлен диагноз Синдром Рейтера, назначена антибактериальная терапия и нестероидные противовоспалительные препараты, без положительного эффекта. В дальнейшем в январе 2013 года в связи с прогрессированием снижения остроты зрения в левом глазу и появлением пелены перед глазами пациентка дообследовалась. При визометрии было выявлено снижение остроты зрения, туман перед глазами; при биомикроскопии уплотнение в кортикальных слоях задней капсулы, офтальмоскопически: глазное дно за флером детально не офтальмоскопировалось из-за помутнения хрусталика. Был диагностирован разрыв макулы.

В связи с чем было проведено оперативное лечение на левый глаз - факэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), витрэктомия с тампонадой витреальной полости силиконом. Однако, несмотря на проведенное лечение ухудшение зрения имело прогрессирующее течение. В марте того же года пациентка дообследовалась в Корее, где был проведен тест паттернии и по его положительному

результату впервые выставлен диагноз болезни Бехчета. Были назначены глюкокортикостероиды в дозе 88 мг per os. Была проведена оперативная замена силикона в левом глазу на газ. По возвращению в Казахстан пациентка была поставлена на учет диспансерного наблюдения с диагнозом: Болезнь Бехчета, с поражением глаз, почек, слизистых полости рта, суставов. Двухсторонний рецидивирующий панувеит. Рецидивирующий афтозный стоматит. Активность 2 степени. ФНС 2 степени; осложнения: Асептический некроз головок бедренных костей 2 степени. Была продолжена гормональная терапия с постепенным снижением доз. В 2015 году ревматологом Кариной К.К. была проведена коррекция терапии, снижена доза метипреда до 28 мг и назначена базисная терапия азатиоприном в дозе 100мг. В 2017 году пациентка была консультирована офтальмологом из Японии профессором N. Kitaichi. Были даны рекомендации: добавить в базисное лечение колхицин 0,5 мг по 1 таб 3 раза в день и биологические препараты-инфликсимаб, при неэффективности колхицина и отсутствии противопоказаний и дообследование на HLA-типирование. Назначение биологических препаратов не явилось возможным, в виду наличия у пациентки сопутствующего заболевания гепатита В. В рамках совместного исследования нами был произведен забор генетического материала, получены положительные результаты HLA B51, A03 и B27.

Нами был проведен офтальмологический осмотр совместно с офтальмологами который включал в себя: офтальмоскопию, визометрию, биомикроскопию, УЗИ глаза, тонометрию глаз, авторефкератометрию. По результатам обследования было выявлено:

Визометрия: снижение зрения, OD 0.001 н.к., OS 1/p 1 incertae н.к.

Биомикроскопия : показала следующие результаты: Правый глаз положение правильное. Веки: без особенностей (б/о). Конъюктива: бледно розовая. Склера: б/о. Роговица: прозрачная. Передняя камера: средняя. Радужка:б/о. Зрачок неправильной формы, спаян, задние синехии, реакция на свет вялая. Хрусталик: уплотнение в кортикальных слоях. Стекловидное тело: деструкция. Глазное дно: не обозримо.

Левый глаз: положение глаз: правильное. Веки:б/о. Конъюктива: бледно розовая. Склера: б/о. Роговица: прозрачная. Передняя камера: средняя. Радужка: субатрофичная. Зрачок: реакция на свет сохранена. Хрусталик: ИОЛ, грубый фиброз задней камеры, в области зрачка плотная эксудативная пленка, подлежащие среды не обозримы.

На рисунке 12 представлены результаты УЗИ глаза пациента А.



а



б

Рисунок 12- УЗИ глаз пациентки А. (а-правый глаз, б-левый глаз)

УЗИ глаза: OD: Глазное яблоко шаровидной формы. Хрусталик ЭХО плотный. В проекции стекловидного тела лоцируется пленчатое образование. Отслойка ЗГМ (задней гиалоидной мембраны)?

OS: Глазное яблоко вытянутой формы. Симптом «хвост кометы»

Тонометрия глаз: OD=16.0 mmHg, OS=15.0 mmHg

Авторефрактометрия: OD не определяется

R1 7.41мм 45.50 D ax 139° R2 7,32мм 46.00 D ax 49°
Ave 7.37мм 45.75 D Cyl (-) 0.50 ax 139°
OS не определяется
R1 7.40мм 45.50 D ax 179° R2 6,85мм 49.00 D ax 89°
Ave 7.13мм 42.25 D Cyl (-) 3.50 ax 179°

Был выставлен диагноз:

OU-Хронический вялотянущий панувеит. OD- Осложненная неполная катаракта. OS-Артифакция. Авитрия. Силикон в витреальной полости. Вторичная пленчатая катаракта. Разрыв макулы.

Болезнь Бехчета, с поражением глаз, почек, слизистых полости рта, суставов, глаз. Рецидивирующий афтозный стоматит. Активность 2 степени. ФНС 2 степени; осложнения: Асептический некроз головок бедренных костей 2 степени.

Течение болезни Бехчета у данной пациентки, безусловно имеет более отягощенный характер. Дебют заболевания пришелся на 3-й десяток жизни, с клинической манифестацией в виде развития нескольких проявлений одновременно. Несмотря на данные ряда авторов о большей заболеваемости лиц мужского пола и поражений глаз только на 2-3 год заболевания [12,14,19,39,86,113], у исследованного нами пациента женского пола развитие увеита имело место уже в дебюте заболевания.

Отсутствие лечения в первые годы привело к прогрессированию течения увеита, и вовлечение в патологический процесс не только переднего но и заднего сегмента глаза, с развитием панувеита. Отсутствие своевременной постановки диагноза болезни Бехчета, адекватного лечения привело к прогрессированию заболевания вплоть до развития разрыва макулы и полной потери зрения в левом глазу. Поражение глаз имело билатеральный характер, что согласуется с данными Tugal-Tutkun и соавт. , Dursun D. и соавт., Kitaichi N. [113,116,119].

Наличие генетической предрасположенности в виде носительства HLA B51 гена у пациента женского пола, и более тяжелый характер поражения глаз в данном случае не согласуется с данными Yazucu H. и соавт. , Zouboulis ChC. и соавт., Akova У.А.и соавт., Wechler В. И соавт., Nussenblatt и соавт Tugal tutkun и соавт. [12, 87,117,120,121,122].

Потеря зрения и инвалидизация в молодом возрасте подчеркивает необходимость в более четком разграничении поражений глаз с терапевтической и прогностической точки зрения, и дальнейшего изучения особенностей болезни Бехчета в Казахстане [176].

3.5. Исследование лабораторных данных пациентов с болезнью Бехчета.

Проведенные в дальнейшем общеклинические лабораторные методы исследования показали характерные изменения для заболевания аутоиммунного процесса, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2- Результаты общеклинических лабораторных методов исследования

Показатель	Пациенты с ББ n=21	Группа контроля n=10
Эритроциты, $\times 10^{12}$	Me-4,83; Q1- 4,34; Q3-5,25	Me-4,4, Q1-4,0 Q3-4,6
Гемоглобин, г/л	Me-126; Q1-111; Q3-147	Me-119, Q1-110, Q3-121
Тромбоциты, $\times 10^9$*	Me-305 Q1-243,5 Q3-383	Me-264, Q1-240 Q3-278
Лейкоциты, $\times 10^9$	Me-9,43; Q1-7,85; Q3-12,74	Me-6,9, Q1-6,4 Q3-8,6
П/я, %	Me-5; Q1-2; Q3-7	Me-2; Q1-1; Q3-4,3
С/я, %	Me-60; Q1-57,2; Q3-69	Me-48; Q1-46; Q3-62
Моноциты, %	Me-7; Q1-4,4; Q3-8,45	Me-5; Q1-4,1; Q3-7,32
Эозинофилы, %	Me-2; Q1-1; Q3-4	Me-2; Q1-1; Q3-3
Базофилы, %	Me-0,3; Q1-0,18; Q3-0,5	Me-0,2; Q1-0,16; Q3-0,5
СОЭ, мм/час	Me-15; Q1-9; Q3-32,5	Me-6; Q1-4; Q3-15,6

Примечание:* - $p < 0,05$ (различия статистически достоверны при сравнении с данными контрольной группы)

У пациентов с болезнью Бехчета была выявлена анемия в 38% случаев, из них 23,8 % составила гипохромная анемия и 14,2 нормохромная анемия, в 28,5% случаев отмечался эритроцитоз, тромбоцитопения имела место в 4,7 %, тромбоцитоз в 33,3%, лейкоцитоз в 52,3 %, эозинофилия в 4,7%, повышение уровня базофилов в 4,7 % и ускорение СОЭ в 42,8% случаев.

Исследование биохимического анализа крови также показала неспецифические изменения в 14,2% имела место гипергаммаглобулинемия, гипергликемия имела место в 28,5%, остальные показатели были в пределах референтных значений.

Наряду с этим, всем исследуемым пациентам определяли уровни СРБ и РФ. У 47,6% пациентов (95% ДИ 28,3-67,6) СРБ был повышен (Me=19,5 (Q1=9,47; Q3=41,8), в то время как случаев положительного РФ выявлено не было.

При сравнении результатов общего анализа крови основной и контрольной группы обращает на себя внимание повышение уровня тромбоцитов, лейкоцитов и уровня СОЭ у пациентов с болезнью Бехчета в сравнении с контрольной группой.

3.5.1 Исследование гемостаза у пациентов с болезнью Бехчета

Учитывая что у 19 % пациентов (95% ДИ 7,7-40) присутствовало осложнение болезни Бехчета в виде тромбозов, одной из задач нашего исследования явилось изучение системы плазменного гемостаза и ВА, АКА Ig G и М.

Исследование плазменного гемостаза показало след результаты: у 4,7 % пациентов отмечалось удлинение АЧТВ, увеличение ПТИ отмечалось у 14,2%, у 9,5 % исследуемых лиц отмечено увеличение ПВ, МНО было

повышено у 9,5 % и снижено у 4,7 %, ТВ было повышено у 4,7 %, увеличение фибриногена отмечалось у 9,5%, LA1 был повышен у 28,5%, LA2 был повышен у 14,2 %. Признаки гиперкоагуляции отмечались у 4,7% исследуемых лиц. Ме и интерквартильные размахи плазменного гемостаза основной и контрольной группы представлены в таблице 3.

Данные результатов показывают, что уровень ПВ, МНО и ТВ в обеих группах не имел статистически значимых различий. Однако учитывая, что нормальными значениями ПВ являются 12-17 сек, Ме в группах исследования, которая была равна 11 и 13 сек а также 25 перцентиль, который в обеих группах равен примерно 11 сек, показывают, что в обеих группах имелись сдвиги во внешнем пути свертывания крови, так как укорочение ПВ свидетельствует о гиперкоагуляции. Так же учитывая, что нормальный уровень МНО 1-1,3, несмотря на то что 25 перцентиль в обеих группах равнялся 0,9, Ме в основной группе составила 0,97, в сравнении с нормальным уровнем Ме контрольной группы, что в свою очередь говорит о сдвиге внешнего пути свертывания у лиц основной группы в сторону гиперкоагуляции.

ПТИ основной группы составила 119 с интерквартильным размахом Q1-114,5; Q3-137,5, при уровне нормы 80-110%, в то время как в группе контроля медиана ПТИ и интерквартильные размахи соответствовали нормальным значениям. Результат полученный в основной группе исследования показывает к гиперкоагуляции у данных пациентов.

В сравнении с предыдущими переменными, результаты расчетов исследования вторичного гемостаза в клинических группах были различны. Если в группе контроля Ме АЧТВ и интерквартильные размахи соответствовали нормальным значениям, в группе с пациентами с болезнью Бехчета Ме равная 30,7 сек, расценивалась как её укорочение, что свидетельствует о гиперкоагуляции по внутреннему механизму свертывания крови и отражает умеренное повышение содержания плазменных факторов гемокоагуляции (таблица 3).

Несмотря на то, что Ме фибриногена была в пределах нормы, обращает на себя внимание интерквартильный размах основной группы, 50 перцентиль которого равен 6,63 г/л, в то время как в группе контроля интерквартильный размах находится в пределах нормы, что также указывает на склонность к активации системы свертывания крови, что наряду с другими изменениями гемостаза можно оценить, как склонность к гиперкоагуляции.

Таблица 3- Описательная статистика количественных данных показателей системы гемостаза.

Показатель	Пациенты с ББ n=21	Группа контроля n=10
АЧТВ*	Ме -30,7; Q1-28,4; Q3-34,9	Ме-32,3, Q1-30 Q3-35,1
ПТИ*	Ме-119; Q1-114,5; Q3-137,5	Ме-88, Q1-83 Q3-92,4

ПВ	Me-11; Q1-10,65; Q3-12,05	Me-13, Q1-11,3 Q3-14,7
МНО	Me-0,97; Q1-0,94; Q3-1,06	Me-1,0, Q1-0,9 Q3-1,075
ТВ	Me-14,9; Q1-13,85; Q3-15,8	Me-14,3; Q1-13,65; Q3-15,6
Фибриноген	Me-3,2; Q1-2,53; Q3-6,63	Me-3,2, Q1-2,9 Q3-3,8

Примечание:* - $p < 0,05$ (различия статистически достоверны при сравнении с данными контрольной группы)

Таким образом, снижение уровня АЧТВ, увеличение уровня ПТИ, укорочение ПВ свидетельствуют о склонности к гиперкоагуляции у пациентов с болезнью Бехчета. В то время как показатели в группе контроля находятся относительно в референтных значениях. При этом снижение уровня АЧТВ и увеличение уровня ПТИ достоверно отличались от группы контроля. Данные изменения гемостаза являются фактором риска развития серьезных осложнений в виде тромбозов у пациентов с болезнью Бехчета и увеличением риска летального исхода у данной группы лиц.

Показатели волчаночного антикоагулянта так же были выше в группе пациентов с болезнью Бехчета, в сравнении с группой контроля, соотношение LA1/LA2 в основной группе показал слабоположительный результат, в то время как в контрольной группе данный показатель был отрицательным (таблица 4).

Таблица 4- Волчаночный антикоагулянт у исследуемых пациентов.

Показатель	Пациенты с ББ n=21	Группа контроля n=10
LA1	Me-35,3; Q1-33,9; Q3-39,4	Me-28,5; Q1-26,9; Q3-31,6
LA2	Me-31,7; Q1-30,5; Q3-32,7	Me-29,3; Q1-27,6; Q3-31,4
LA1/ LA2	Me-1,14; Q1-1,08; Q3-1,24	Me-0,97; Q1-0,96; Q3-1,0

Проведенный корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи средней силы уровня ПТИ с количеством клинических проявлений заболевания $r=0,515$, $p=0,017$. Рассчитанный коэффициент детерминации равный 17,4% позволяет сделать вывод о том, что изменения уровня ПТИ в 17,4% обусловлены количеством клинических симптомов заболевания (рисунок 13).

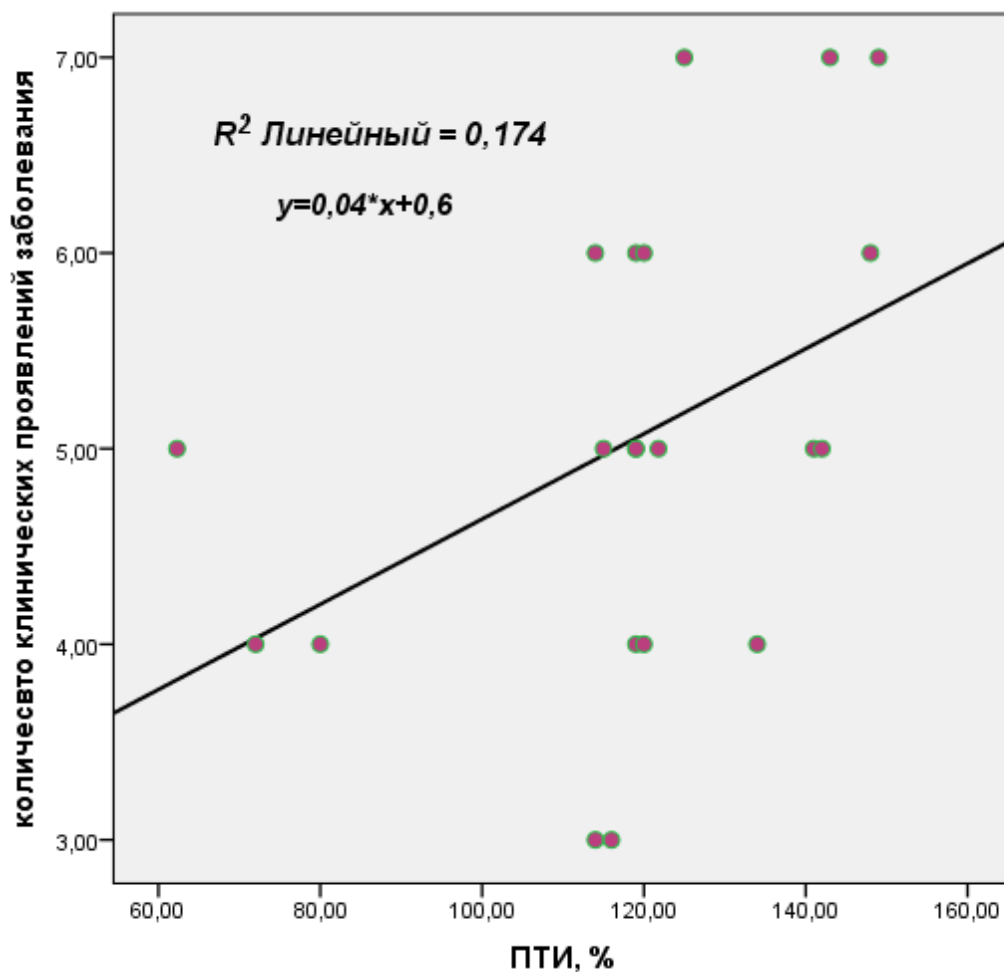


Рисунок 13- Скатерограмма корреляционного анализа взаимосвязи ПТИ с количеством клинических проявлений болезни Бехчета.

Сравнительный анализ плазменного гемостаза в зависимости от клинических проявлений заболевания показал статистически значимые результаты лишь в отношении осложнений заболеваний в виде тромбозов. Пациенты имеющие данные осложнения имели более укороченные значения уровня ПВ $u=11$, $z=-2,065$, $p=0,039$ и показателей МНО $U=12$; $Z=-1,976$; $p=0,048$;

Исследование волчаночного антикоагулянта показало характерные для заболевания повышение уровней как для LA1 и LA2, которые представлены на рисунке 14. Однако Me соотношения LA1/LA2 равнялось 1,14, с интерквартильным размахом 1,08-1.24 что соответствовало слабоположительному результату (рисунок 14).

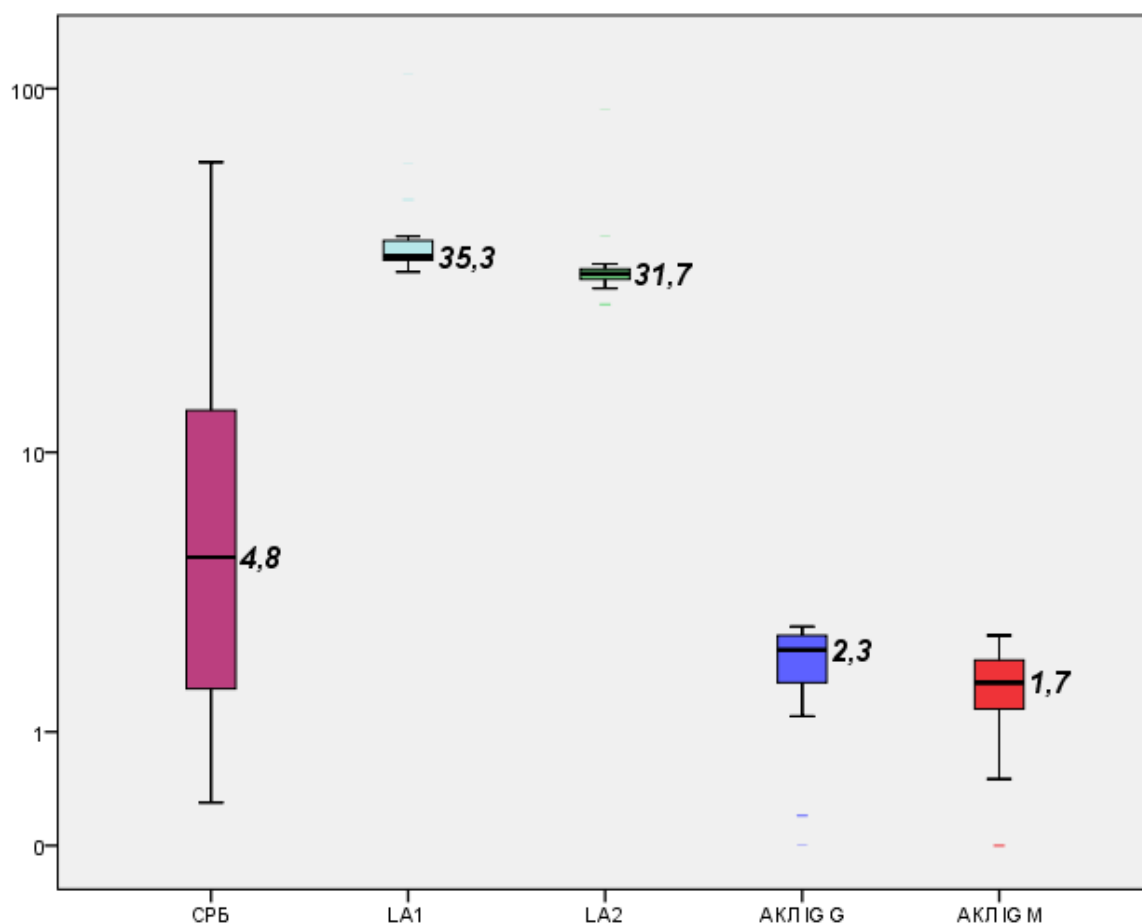


Рисунок 14- Анализ СРБ, LA1, LA2, АКЛ IgG, АКЛ Ig M.

Поперечная линия представлена Me, интерквартильными размахами для исследованных переменных равнялись: LA1=33,9-39,4; LA2=30,5-32,7; Ig G=1,65-2,6; Ig M=1,25-2,2; СРБ- 1,4-19,5.

Исследование методом ИФА у проведенных нами пациентов показало следующие результаты: АКА Ig G и M были в пределах референтных значений так же как и РФ, который у всех исследованных нами пациентов был отрицательный (Me=0, Q1=0, Q3=1,95). Определение уровня СРБ у исследованных нами пациентов показало повышение его значения, что подтверждает наличие аутоиммунного воспаления (рисунок 14).

При этом сравнительный анализ данных показателей в зависимости о гендерной принадлежности не показал статистически значимых различий.

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие статистически значимые корреляционные взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем LA1, $\rho = -0,437$, $p=0,047$ (рисунок 15), При этом длительность заболевания так же коррелировало с соотношением LA 1/ LA 2, $\rho=-0,452$; $p=0,040$ (рисунок 16).

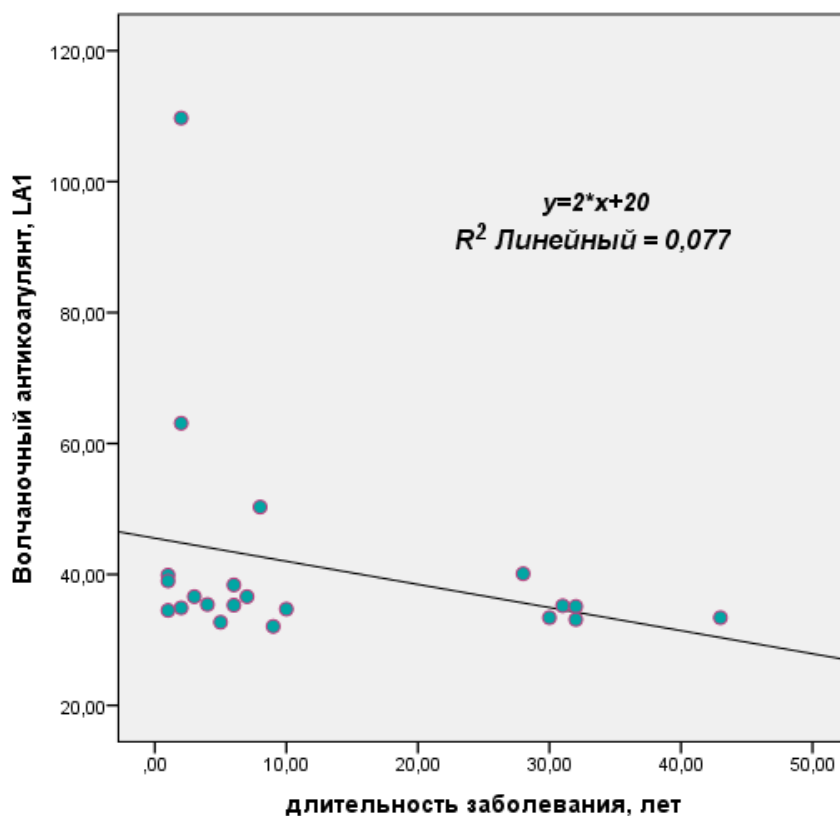


Рисунок 15- Скатерограмма корреляционной взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем LA1.

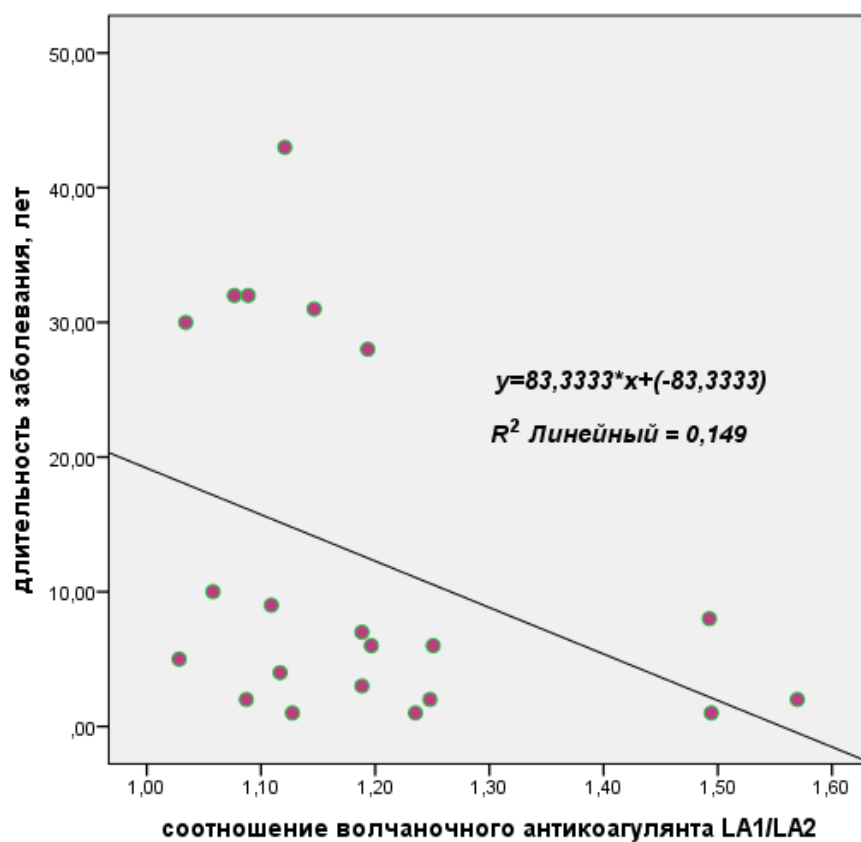


Рисунок 16- Скатерограмма корреляционных взаимосвязей между длительностью заболевания и соотношением LA1/ LA2.

Так же были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между LA1 и СРБ, $\rho = +0,644$, $p=0,002$; LA 2 и СРБ, $\rho = +0,575$, $p=0,006$, которые представлены на рисунке 17 и 18.

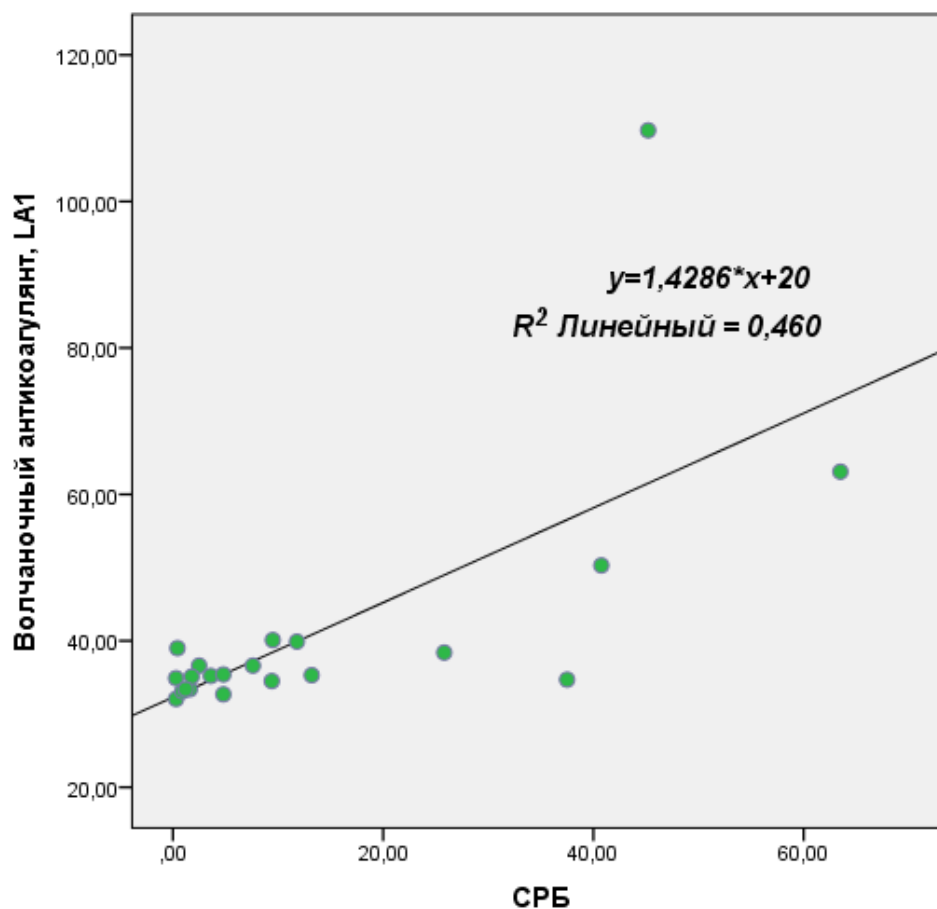


Рисунок 17- Скатерограмма корреляционных взаимосвязей между LA1 и СРБ.

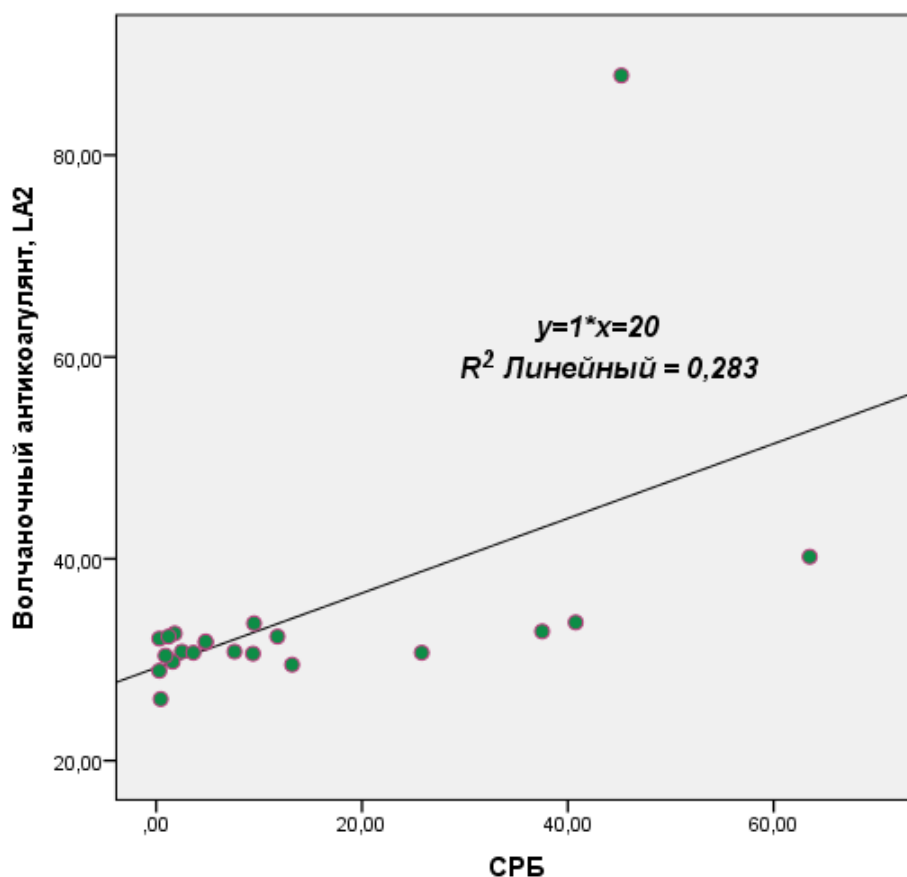


Рисунок 18- Скатерограмма корреляционных взаимосвязей между LA2 и СРБ.

Полученные нами результаты исследования плазменного гемостаза, показали что пациенты с болезнью Бехчета имели изменения показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции, в частности у пациентов с осложнением в виде тромбозов. Были выявлены наличие взаимосвязи средней силы уровня ПТИ с количеством клинических проявлений заболевания $\rho=0,515$, $\rho=0,017$,

3.6 Генетические характеристики пациентов с болезнью Бехчета

Нами проводилось генетическое исследование генетического материала в виде мазка из ротовой полости с помощью набора Oragene DNA 300, и последующим проведением генетического анализа МНС I класса методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции методом SBT сиквенирования.

В таблице 5 представлены данные генетического исследования I класса комплекса МНС по 2 аллелям у 10 пациентов основной и контрольной группы.

Таблица 5- Аллели I класса МНС основной и контрольной группы.

№	Аллель	Основная группа	Контрольная группа
	1	2	3
1	1 аллель	A*01:01:01:01 B*27:02:01 C*02:02:02:01	A*11:01:01:01 B*35:01:01:02 C*01:02:01
	2 аллель	A*03:01:01:01 B*51:01:01:01 C*15:02:01:01	A*24:02:01:01 B*46:01:01 C*03:03:01
2	1 аллель	A*01:01:01:01 B*08:01:01 C*07:01:01:01	A*02:01:01:01 B*44:05:01 C*02:02:02:01
	2 аллель	A*24:02:01:01 B*51:01:01:01 C*16:02:01	A*24:02:01:01 B*48:01:01 C*08:03:01
3	1 аллель	A*03:01:01:01 B*15:01:01:01 C*03:03:01	A*02:01:01:01 B*44:05:01 C*02:02:02:01
	2 аллель	A*24:02:01:01 B*35:03:01 C*03:03:01	A*24:02:01:01 B*48:01:01 C*08:03:01
4	1 аллель	A*25:01:01 B*07:02:01 C*04:01:01:06	A*02:01:01:01 B*52:01:01:02 C*03:02:02:01
	2 аллель	A*32:01:01 B*15:01:01:01 C*12:03:01:01	A*33:03:01 B*58:01:01:01 C*12:02:02
5	1 аллель	A*01:01:01:01 B*18:01:01:02 C*07:01:01:01	A*02:06:01:01 B*44:02:01:01 C*05:01:01:02
	2 аллель	A*26:01:01:01 B*27:04:01 C*15:02:01:01	A*32:01:01 B*51:01:01:01 C*15:02:01:03
6	1 аллель	A*03:01:01:01 B*07:02:01 C*04:01:01:01	A*01:01:01:01 B*40:02:01 C*03:04:01:02

Продолжение таблицы 5

	1	2	3
	2 аллель	A*24:02:01:01 B*15:01:01:01 C*07:02:01:03	A*31:01:02:01 B*57:01:01 C*06:02:01:01
7	1 аллель	A*01:01:01:01 B*40:02:01 C*03:03:01	A*02:01:01:01 B*27:04:01 C*01:02:01
	2 аллель	A*32:01:01 B*52:01:01:02 C*12:02:02	A*26:01:01:01 B*51:01:01:01 C*15:02:01:01
8	1 аллель	A*24:02:01:01 B*27:05:02 C*01:02:01	A*03:01:01:01 B*13:02:01 C*04:01:01:06
	2 аллель	A*68:01:02:01 B*51:01:01:01 C*16:02:01	A*24:02:01:01 B*35:01:01:02 C*06:02:01:01
9	1 аллель	A*03:01:01:01 B*07:02:01 C*04:01:01:01	A*03:01:01:01 B*14:02:01 C*01:02:01
	2 аллель	A*24:02:01:01 B*15:01:01:01 C*07:02:01:03	A*32:01:01 B*18:01:01:02 C*08:02:01:01
10	1 аллель	A*02:09 B*50:01:01 C*06:02:01:02	A*11:01:01:01 B*13:02:01 C*03:04:01:02
	2 аллель	A*11:01:01:01 B*51:01:01:01 C*15:02:01:01	A*68:01:02:01 B*40:02:01 C*06:02:01:01

Анализируя полученные результаты генетического исследования было выявлено что в основной группе 4 пациента явились носителями HLA B51 , 6 пациентов по результатам генетического анализа явились HLA B51 негативными. В контрольной группе 2 пациентов оказались носителями HLA B51 .

Также было выявлено что пациенты с болезнью Бехчета являлись носителями и других специфичных генов , таких как A*26:01:01:01 ; B*52:01:01:02 ; A*03:01:01:01 ; B*15:01:01:01 имеющие сильную ассоциацию с болезнью Бехчета [58,59,64,67] .

В основной группе:

3 пациентов были носителями только B*51:01:01:01 ;

1 пациент B*51:01:01:01 и A*03:01:01:01,;

3 пациентов A*03:01:01:01 и B*15:01:01:01,

1 пациент B*52:01:01:02;

1 пациент A*26:01:01:01;

1 пациент B*15:01:01:01 .

У 3 пациентов основной группы было выявлено носительство гена , характерного для серонегативных спондилоартритов HLA B27:

первый из них являлись носителями HLA B51 и B27;

второй из них, пациент женского пола , был носителем HLA B51, A03 и B27 (так же имело место носительство C15);

третий пациент являлся носителем HLA A26 и B27.

В контрольной группе :

2 пациентов явились носителями A*03:01:01:01;

1 пациент явился носителем B*52:01:01:02;

2 пациентов явились носителями B*51:01:01:01: следует отметить что 1 из них явился носителем B51 в сочетании с A26 и B27 (так же имело место носительство C15), что повышает риск развития у данного пациента мужского пола с узловатой эритемой в будущем болезни Бехчета или анкилозирующего спондилоартрита.

Обращает на себя внимание то, что в контрольной группе не был выявлен ген HLA B15.

В единичных случаях изолированных носителей HLA B51 в основной и контрольной группе так же отмечается носительство C15.

Анализ результатов генетического исследования в зависимости от гендерной, этнической принадлежности не показал статистически значимых различий.

Изучение клинического течения заболевания в зависимости от генетического исследования показало отсутствие статистически значимых различий у HLA B51 позитивных и HLA B51 негативных пациентов (таблица 6).

Таблица 6- Клинические признаки ББ у HLA B51(+) и HLA B51(-) пациентов.

Клинический признак	HLA B51(+) n=4	HLA B51(-) n=6
Афтозный стоматит	4	6
Увеит	5	4
Язвы гениталий	3	5
Артрит	5	5
Узловатая эритема	3	3
Поражение ЖКТ	0	0
Поражение почек	1	1
Поражение ЦНС	0	2
Эпидидимит	0	0
Положительный тест патергии	2	4
Тромбоз	1	2

Поражение кожи кроме узл.эр.	1	2
------------------------------	---	---

Согласно данным таблицы 6 можно лишь предположить, что увеит чаще развивается у HLA B51(+) пациентов, а поражение ЦНС, язвы гениталий, тромбозы, поражение кожи помимо узловатой эритемы были более характерны для HLA B51(-) лиц.

Следует отметить, что положительный тест патергии был более характерен для HLA B51(-) пациентов.

Учитывая данные таблицы 6 можно предположить что у наших исследуемых лиц болезнь Бехчета имела более тяжелое течение у HLA B51 негативных лиц. Поражение ЦНС отмечалось у носителей HLA B*15 и HLA A03. Развитие тромбоза так же имело место при носительстве HLA B15 и HLA A03, и при изолированном носительстве B15. Можно предположить, что носительство данных генов у HLA B51(-) пациентов с болезнью Бехчета возможно увеличивает риск развития развития нейро-Бехчета и тромбозов, что в свою очередь дает предпосылки для дальнейших исследований в данном направлении.

Так же интересно то, что у пациента женского пола основной группы с наличием носительства таких генов, как HLA B51, A03 и B27 имело место билатеральное поражение глаз, с развитием панuveита и прогрессирующей потерей зрения.

Несмотря на то что в основной группе исследования преобладали HLA B51 негативные лица, имело место носительство других болезней Бехчета ассоциированных генов, среди лиц основной группы преобладало носительство HLA B51, HLA A03, HLA B15. Ввиду того, что HLA B15 не был выявлен в контрольной группе, можно предположить, что он был более специфичен для больных с болезнью Бехчета в нашей выборке. Более тяжелое течение заболевания отмечалось у HLA B51 негативных пациентов, с другими специфическими генами, а именно сочетание носительства HLA B15 и HLA A03.

3.7 Алгоритм лечения пациентов с болезнью Бехчета в зависимости от тяжести заболевания и клинических признаков

Все пациенты основной группы исследования принимали лечение согласно протоколу, в зависимости от активности и тяжести заболевания. Лечение включало в себя прием НПВС, ГКС, цитостатиков, дезагрегантов, антикоагулянтов, симптоматической терапии. Пациент с сочетанным диагнозом болезни Бехчета и Анкилозирующим спондилоартритом получал таргетную терапию, препарат Адалимумаб по схеме (рисунок 19).

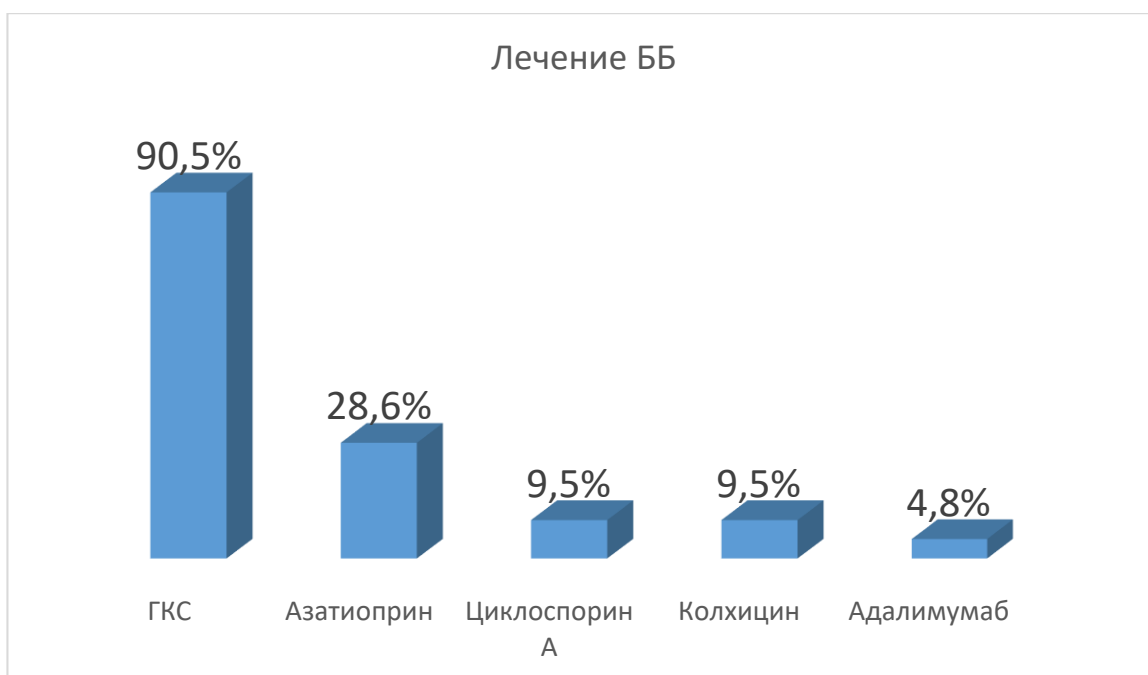


Рисунок 19- Базисная терапия пациентов с болезнью Бехчета

На основании результатов проведенного нами литературного поиска были обработаны 16 рандомизированных исследований посвященные лечению болезни Бехчета, включавшие в себя метанализ и систематические обзоры, а так же были рассмотрены клинические рекомендации по ведению пациентов с болезнью Бехчета. В дальнейшем было проанализировано получаемое лечение исследованных нами пациентов и его эффективность, в результате нами был разработан алгоритм лечения пациентов с болезнью Бехчета. Основанием для алгоритма была взята классификация степени тяжести болезни Бехчета предложенная Ch.Zouboulis et al. [87] (рисунок 20,21,22) , результаты рандомизированных мировых исследований и клинические рекомендации [132,133,136-147,149,150,155,166-169,170-174].

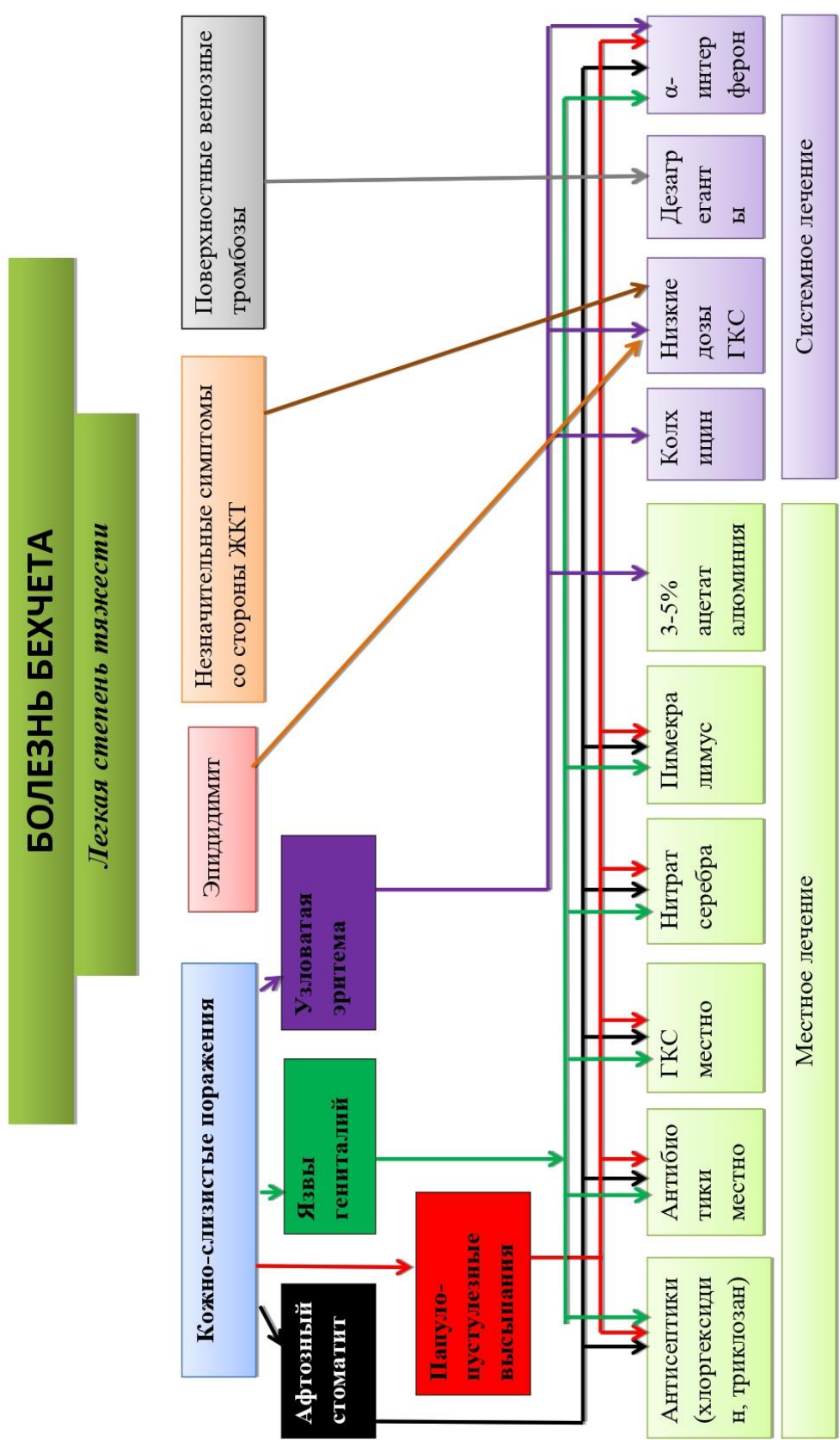


Рисунок 20- Алгоритм лечения: болезнь Бехчета, легкой степени тяжести

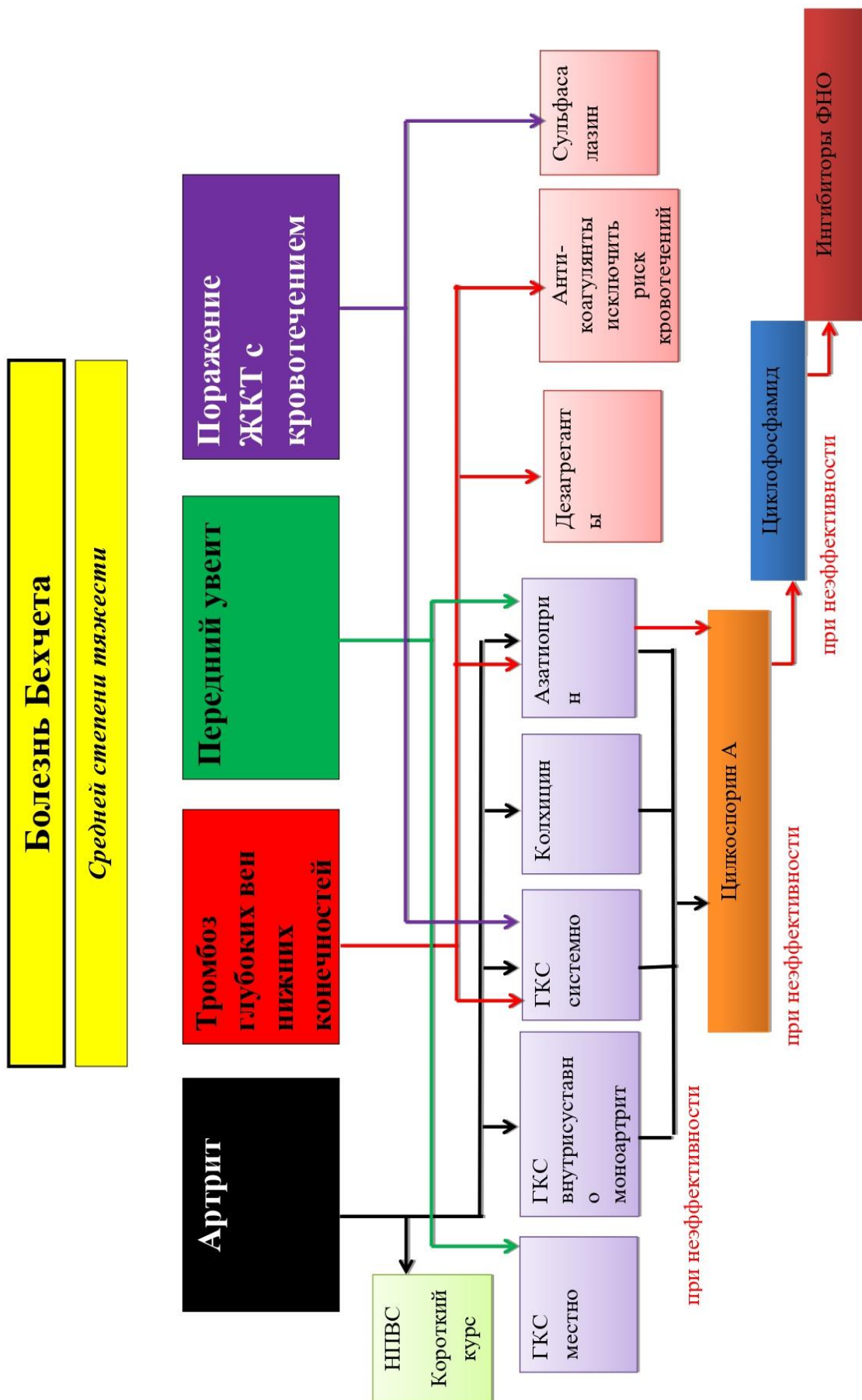


Рисунок 21- Алгоритм лечения: болезнь Бехчета, средней степени тяжести

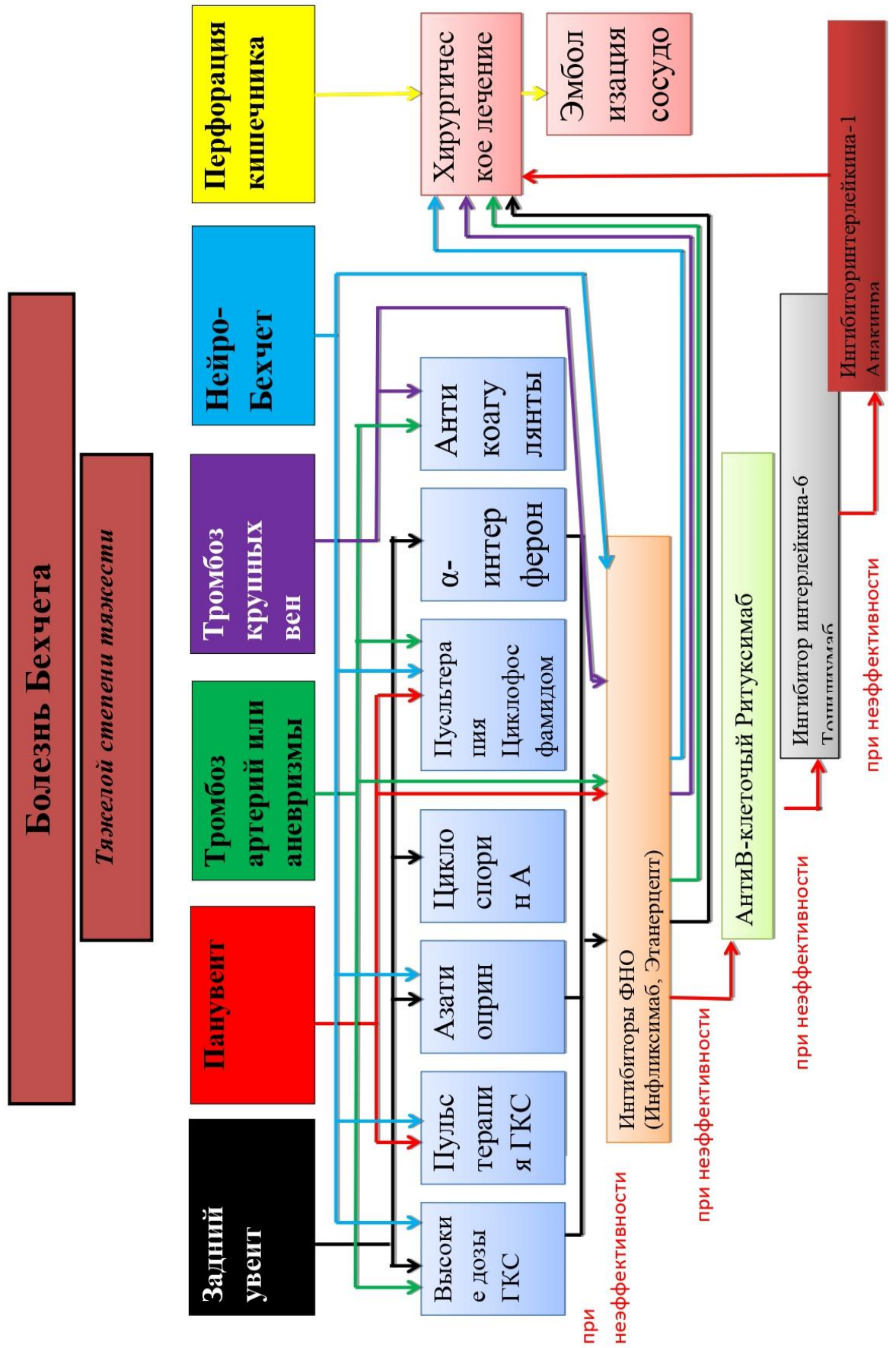


Рисунок 22- Алгоритм лечения: болезнь Бехчета, тяжелой степени тяжести

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая наличие ряда сложностей в диагностике болезни Бехчета, высокую летальность и инвалидизацию, отсутствие исследований данной патологии в Казахстане, изучение клинико-генетических особенностей болезни Бехчета представило большой интерес.

Нами было проведено одномоментное поперечное исследование на базе НИИТО, КазНИИ глазных болезней, ЖДБ. Исследование не противоречило принципам Хельсинской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом АО «Медицинского университета Астана».

Основную группу исследования составили пациенты с верифицированным диагнозом болезни Бехчета, в количестве 21 человек. Группу сравнения составили 10 человек с единичным симптомом в виде узловой эритемы.

Критерием включения явился верифицированный диагноз ББ, который устанавливался на основании критериев International Criteria for Behcet's Disease ICBD 1990 и 2014 года. Критерием исключения был возраст моложе 18 лет (n=1).

У всех пациентов был проведен сбор жалоб, анамнестических данных заболевания; объективный осмотр, включавший в себя оценку состояния опорно-двигательного аппарата. Так же все пациентам был проведен офтальмологический осмотр, с проведением инструментальных методов исследования: офтальмоскопии, визометрии, биомикроскопии, ультразвукового исследования глаз, тонометрии глаз, авторефрактометрии.

Наряду с этим, всем пациентам были проведены общеклинические лабораторные методы диагностики, включая исследование гемостаза, были исследованы волчаночный антикоагулянт (LA1, LA2, соотношение LA1/LA2), так же были исследованы антикардиолипиновые антитела Ig G и M. У десяти пациентов из основной группы и группы сравнения был проведен забор генетического материала и проведен генетический анализ I класса МНС. Статистическая обработка данных проводилась согласно общепринятым на основании статистического пакета IBM Statistics 21 версия.

Исследованные нами пациенты основной группы были в возрасте от 19 до 66 лет, медиана возраста равнялась 36 годам с интерквартильным размахом 28-50,5, что соответствовало молодому и среднему возрасту согласно градации ВОЗ. В группе сравнения медиана возраста исследованных лиц соответствовала 28 годам с 24-54 интерквартильным размахом, с минимальным значением 18 лет и максимальным значением 58 лет.

Изучая гендерное распределение было выявлено, что доля мужчин и женщин в исследованной выборке не имела статистически значимых различий и составила 47,6% лиц мужского пола с 95%ДИ 28,3-67,6% и 52,4% с 95%ДИ-32,4-71,7% лиц женского пола. В то время как в контрольной группе доля мужчин составила 54,5 %, доля женщин составила 45,5 %.

Сравнительный анализ качественных переменных по гендерному распределению среди лиц основной группы и группы сравнения также не показал статистически значимых различий, $\chi^2=0,139$, $df=1$, $p=0,710$.

Изучения этнической принадлежности показало, что 85,7% исследованных пациентов были казахской этнической принадлежности с 95% ДИ- 65,4-95%. 9,5% исследованных лиц были славянской этнической принадлежности с 95% ДИ 2,7-28,9%. 1 пациент- корейской национальности, что составило 4,8% (95%ДИ-0,8-22,7%). В группе контроля этническое распределение соответствовало таковому в основной группе: доля лиц казахской национальности составили 81,8 %, русской национальности 9,1 %, корейской национальности 9,1%. Представленные группы не разнородны и сопоставимы по возрасту, полу и этническому распределению.

При изучении дебюта болезни Бехчета у исследованных больных были получены следующие результаты : самый молодой возраст дебюта имел место в 16 лет, в то время как максимальный был зарегистрирован в 5-й декаде жизни, $Me=28$ годам при этом у 50% пациентов первичные клинические проявления заболевания соответствовали обще приведённым данным во 2-3 декаде жизни, $Q1=20$ лет, $Q3=38$ лет. Нами были выявлены статистически значимые различия по частоте афтозного стоматита, язв гениталий и поражения суставов. Афтозный стоматит как первичный клинический признак среди лиц женского пола имел место в 72,7% случаев с 95% ДИ-43,4-90,3% , в то время как среди мужчин данный симптом в дебюте наблюдался лишь в 10 % случаев с 95% ДИ= 1,8-40,4%. $\chi^2=8,416$, $df=1$, $p=0,004$, при этом была рассчитана средней силы взаимосвязь женского пола с развитием афтозного стоматита в дебюте $\phi= -0,633$, $p=0,004$, $OШ=0,042$ с 95% ДИ=0,004-0,485. Нами был рассчитан коэффициент неопределенности=32,4, $p=0,002$, согласно которому данные факторы риска позволяют сократить ошибку прогнозирования исхода. Язвы гениталий имели место только среди лиц женского пола и составили частоту 36,4 % с 95% ДИ=15,2-64,6%, $\chi^2=4,492$, $df=1$, $p=0,034$, средней силы взаимосвязь данного первичного клинического признака с женским полом $\phi=-0,462$, $p=0,034$, Коэффициент неопределенности=29,5, $p=0,014$. В то время как дебют заболевания с поражением суставов преимущественно имел место у 50 % пациентов мужского пола с 95%ДИ=23,7-76,3%, в сравнении с 16,7% среди лиц женского пола $\chi^2=4,295$, $df=1$, $p=0,038$, $\phi= +0,452$, $p=0,038$, Коэффициент неопределенности=18,2, $p=0,033$. Среди провоцирующих факторов преобладали инфекционные заболевания и стресс, составляя 38, 1% каждый.

Изучая клиническое течение болезни Бехчета была выявлена различная степень тяжести и течение заболевания среди исследуемых лиц. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 43 лет, при этом медиана составила всего 6 лет, в то время как интерквартильный размах варьировал от 2 до 29 лет. В исследованной нами выборке поражение суставов имело место в 100% случаев, что позволило нам предположить что у всех

исследуемых лиц течение болезни Бехчета имело генерализованный характер. У 66,7% (95% ДИ 45,4-82,8) пациентов имели более генерализованную симптоматику ББ с 5 и более клиническими признаками, в то время как 38,1% (95% ДИ 20,8-59,1) имели всего лишь 3 или 4 клинических признака. Изучение клинического течения заболевания в зависимости от гендерного распределения показало, что у всех пациентов мужского пола в патологический процесс были вовлечены органы зрения, с положительной средней силой взаимосвязи между мужским полом и увеитом $\phi=0,462$ $p=0,034$ коэффициент неопределенности 29,5 $p=0,014$.

Проведенная нами оценка поражения глаз у пациентов с болезнью Бехчета показала, что вовлечение глаз в патологический процесс имело место как в дебюте, составляя 23,8% исследованных пациентов (95% ДИ 10,6-45,1), так и в первые годы заболевания, 57,1% исследуемых лиц (95% ДИ 36,5-75,5) в последующем в патологический процесс были вовлечены органы зрения. Медиана срока развития увеита от дебюта заболевания у данной категории пациентов составила 1 год ($Q1=0,7$; $Q3=2,0$). Поражение чаще носило двустороннее поражение с равной частотой вовлечения в патологический процесс как переднего, так и заднего сегмента глаза, доля пациентов имеющих поражение переднего сегмента глаза составила 42,1% с 95% ДИ 23,1-63,7%, в то время как 31,6 % пациентов 95% ДИ 15,4-54% имели поражение заднего сегмента глаза, а частота панuveита составила 15,8% с 95% ДИ 5,5-37,6%. Тяжесть поражения глаз не имела взаимосвязь с длительностью заболевания и вероятно была обусловлена тяжестью заболевания.

При изучении лабораторных методов исследования были получены следующие результаты: у исследуемых пациентов была выявлена анемия в 38% случаев, из них 23,8 % составила гипохромная анемия и 14,2 нормохромная анемия, в 28,5% случаев отмечался эритроцитоз, тромбоцитопения имела место в 4,7 %, тромбоцитоз в 33,3%, лейкоцитоз в 52,3 %, эозинофилия в 4,7%, повышение уровня базофилов в 4,7 % и ускорение СОЭ в 42,8% случаев. Исследование биохимического анализа крови также показала неспецифические изменения в 14,2% имела место гипергаммаглобулинемия, гипергликемия имела место в 28,5%, остальные показатели были в пределах референтных значений. Наряду с этим, всем исследуемым пациентам определяли уровни СРБ и РФ. У 47,6% пациентов (95% ДИ 28,3-67,6) СРБ был повышен ($Me=19,5$ ($Q1=9,47$; $Q3=41,8$), в то время как случаев положительного РФ выявлено не было.

Полученные нами результаты исследования плазменного гемостаза, показали, что пациенты с болезнью Бехчета имели изменения показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции, в частности у пациентов с осложнением в виде тромбозов, признаки гиперкоагуляции отмечались у 4,7% исследуемых лиц. Были выявлены наличие взаимосвязи средней силы уровня ПТИ с количеством клинических проявлений заболевания, $\rho=0,515$, $\rho=0,017$. Рассчитанный коэффициент детерминации равный 17,4% позволяет

сделать вывод о том, что изменения уровня ПТИ в 17,4% обусловлены количеством клинических симптомов заболевания. Пациенты имеющие осложнения в виде тромбозов имели более укороченные значения уровня ПВ $u=11$, $z=-2,065$, $p=0,039$ и показателей МНО $U=12$; $Z=-1,976$; $p=0,048$. Так же были выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем LA1, $\rho = -0,437$, $p=0,047$, при этом длительность заболевания так же коррелировало с соотношением LA 1/ LA 2, $\rho=-0,452$; $p=0,040$.

Анализируя полученные результаты генетического исследования было выявлено что в основной группе HLA B51 позитивные пациенты составили 4 человека, HLA B51 негативные 6 соответственно. В контрольной группе носители HLA B51 позитивные лица составили 2 человек.

Согласно данным анализа клинических признаков болезни Бехчета у HLA B51(+) и HLA B51(-) пациентов. Можно лишь предположить, что увеит чаще развивается у HLA B51(+) пациентов, в то время как поражение ЦНС, язвы гениталий, тромбозы, поражение кожи помимо узловатой эритемы были более характерны для HLA B51(-) лиц. Следует отметить что положительный тест патергии был более характерен для HLA B51(-) пациентов.

Также было выявлено что пациенты с болезнью Бехчета являлись носителями и других специфичных генов, таких как A*26:01:01:01; B*52:01:01:02; A*03:01:01:01; B*15:01:01:01 имеющие сильную ассоциацию с болезнью Бехчета [53,67,73,76]. 3 пациента были носителями только B*51:01:01:01; 1 пациент B*51:01:01:01 и A*03:01:01:01; 3 пациента A*03:01:01:01 и B*15:01:01:01, 1 пациент B*52:01:01:02; 1 пациент A*26:01:01:01; 1 пациент был носителем изолированного B*15:01:01:01. У 3 пациентов было выявлено носительство гена, характерного для серонегативных спондилоартритов HLA B27, 2 из них являлись носителями так же B51: 1 пациент из которых был женского пола, с билатеральным панувеитом и являлся носителем HLA B51, A03, B27.

В контрольной группе 2 пациентов явились носителями A03; 1 пациент явился носителем B52; 2 пациентов явились носителями B-51 и 1 из них явился носителем с B51 в сочетании с A26 и B27.

На основании полученных результатов исследования нами были резюмированы следующие

ВЫВОДЫ:

1. Особенности дебюта болезни Бехчета у женщин были афтозный стоматит (72,7% , $p=0,004$, ОШ= 0,042 с 95% ДИ=0,004-0,485) и язвы гениталий (36,4 % , $p=0,034$, $\phi=-0,462$). Дебют заболевания у пациентов мужского пола протекал преимущественно с поражением суставов (50% с 95% ДИ=23,7-76,3%, $df=1$, $p=0,038$, $\phi=+0,452$, $p=0,038$,)

2. Клиническое течение болезни Бехчета у исследуемых больных в динамике имело генерализованный характер с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (афтозный стоматит - 95,2%; язвы гениталий 76,2%; увеит 81%; узловатая эритема 61,9%, артрит 100%; эпидидимит 14,3%; поражение желудочно-кишечного тракта 4,8%; центральной нервной системы 14,3%; почек 14,3% и кожи 33,3%)

3. Поражение глаз у пациентов с болезнью Бехчета в большинстве случаев имело билатеральный характер, с поражением как переднего (42,1%), так и заднего (31,6%) сегментов глаза, а так же развитием панувеита (15,8%), причем частота увеита была в 1,5 раза выше у мужчин, чем у женщин.

4. У исследованных больных с болезнью Бехчета выявлено снижение уровня АЧТВ и увеличение уровня ПТИ, ($p<0,05$), при этом выявлено наличие взаимосвязи средней силы уровня ПТИ с количеством клинических проявлений заболевания $p=0,515$, $p=0,017$.

5. Среди всех исследованных больных основной группы выявлены гены, ассоциированные с болезнью Бехчета, при этом превалировало носительство генов В51 и В 15 как в изолированном виде, так и в сочетании с другими генами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При наличии афтозного стоматита и язвенного поражения слизистых гениталий у женщин обязательна консультация ревматолога для исключения болезни Бехчета.
2. Всем пациентам с увеитом обязательна консультация ревматолога для исключения болезни Бехчета.
3. При наличии гиперкоагуляционных изменений гемостаза пациентам с болезнью Бехчета необходима профилактика тромбозов.
4. При проведении лечения больных с болезнью Бехчета необходимо при выборе терапии учитывать предложенный алгоритм лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. International Society for Behçet Disease. Официальный сайт: <http://www.behcetdiseasesociety.org>
2. Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W. et al. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. // *Br J Ophthalmol* .-2003.-V.87.-P.1175–1183.
3. Yurdakul S., Gunaydin I., Tuzun Y. et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey.//*1988.-V. 15.(5).- P. 820–822.*
4. Измаилова Ф.И., Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (Обзор литературы). // *Современная ревматология.*-2014.-В.1.-С.53-58.
5. Mohammad A., Mandl T., Sturfelt G., and Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden.// *Rheumatology.*-2013.-V. 52.(2).-P.304–310.
6. Leonardo N. M., McNeil J. Behçet's Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road. // *International Journal of Rheumatology.*- 2015.-, Article ID 945262,P- 7.
7. Mahr A., Belarbi L., Wechsler B. et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration.// *Arthritis and Rheumatism.*-2008.-V. 58.(12).- P. 3951–3959.
8. Idil A., Gurler A., Boyvat A. et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years: the results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey.// *Ophthalmic Epidemiology.*-2002.-V. 9.(5).-P. 325–331.
9. Davatchi F., Jamshidi A.R. , Banihashemi A.. Prevalence of Behçet's disease in Iran: a WHO-ILAR COPCORD stage I study.// *APLAR Journal of Rheumatology.*- 2007.-V. 10.-P.239–243.
10. Azizlerli G., Kose A.A., Sarica R. et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. // *Int J Dermatol.* -2003.- V.42.-P.803–806
11. Savey L., Resche-Rigon M., Wechsler B. et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease.// *Orphanet Journal of Rare Diseases* -2014.-V.9.-P.-42.
12. Yazici Y. , Yurdakul S. , Yazici H. et al. Behçet's Syndrome.// *Current Rheumatology Reports* , December .2010.-V.12.-I.6.-P.429–435.
13. Keino H. and Okada A. Behçet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease.// *British Journal of Ophthalmology.*-2007.-V.91.-P.1573–1574.
14. Calamia K.T., Wilson F.C., Icen M. et al. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. // *Arthritis Rheum.* -2009.-V.61.-P.600–604.

15. Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G. Behçet's disease. // *The New England journal of medicine*. -1999-V.341.(17)-P.1284–1291.
16. 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-P. 121-126.
17. Kuranov A.B., Kotter I., Henes J.C., Abisheva S.T. and et.al. Behchet's disease in HLA -B *51 negative Germans and Turks shows association with HLA-Bw4-801.// *Arthritis Research & Therapy*. -2014.-V.16.-P.116.
18. Mauramo M., Ramseier A.M., Buser A.. Associations of HLA-A, -B and -DRB1 Types with Oral Diseases in Swiss Adults. // *PLoS ONE* .-2014.-V.-9.(7).- P.34-39.
19. Khairallah M., Accorinti M., Muccioli C. , et al. Epidemiology of Behcet Disease. // *Ocular Immunology & Inflammation.*, -2012.-V.20.(5).-P.324–335.
20. Masatlioglu S., Seyahi E., Tahir Turanli E. et al. A twin study in Behcet's syndrome.// *Clinical and Experimental Rheumatology*.-2010.-V. 28.(4).-S.60.-P. 62–66.
21. Алекберова З.С. «Болезнь Бехчета (лекция)».// ФГБУ «НИИР» РАМН <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-behcheta-lektsiya>. -2012.
22. Shimizu T., Ehrlich G.E., Inaba G., Hayashy K., *Seminars in Arthritis and Rheumatism*-1979.- V.8. -N.4.
23. Nasonov E.L. *Ревматология: Клинические рекомендации*. // Moscow: GEOTAR-Media . -2010.- 2nd ed.-P- 752.
24. Голоева Р. Г., Алекберова З.С., Мач Э.С. и соавторы. Сосудистые проявления болезни Бехчета, // *Научно-практическая ревматология*. -2010.-V.48(2).-С. 51-58.
25. Suzuki Kurokawa M., Suzuki N. Behcet's disease. Review. // *Clin Exp Med*.- 2004.-V.3.- P.10–20.
26. Sulaa B., Batmaz I., Ucmak D. et al. Demographical and Clinical Characteristics of Behcet's Disease in Southeastern Turkey.// *J Clin Med Res*.-2014.-V.6(6)- P.476-481.
27. Alpsyoy L., Donmez M., Onder S. et al. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases": a multicenter study.// *XII International Conference on Behcet's*. -2007.
28. Karıncaoglu Y., Coskun B.K., Seyhan M., Aki T. Demographical and Clinical Characteristics of Behcet's Disease Patients in Malatya And Elazig. // *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. -2005.-V.15.-P.65-70.
29. Davatchi F., Chams-Davatchi Ch., Shams H. et al. Adult Behcet's disease in Iran: analysis of 6075 patients.// *International Journal of Rheumatic Diseases*.- 2016.-V.19.-P.95–103.
30. Altenburg A., Papoutsis N., Orawa H. et al. Epidemiologie und Klinik des Morbus Adamantiades-Behçetin Deutschland – Aktuelle pathogenetische

Konzepte und therapeutische Möglichkeiten. //J Dtsch Dermatol Ges.-2006.-V.4.-P. 49–66.

31. Cakir N., Dervis E., Benian O. et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. //Clin Exp Rheumatol 22 (Suppl. 34)-2004-S53–5.

32. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: монография / З. С. Алекберова. - М.: 2007.- С.86 .

33. Yurdakul S., Yazici H. Behçet's syndrome.//Best Pract Res Clin Rheumatol.-2008.- V.22.(5).-P.793–809.

34. Gül. A. Behcet's disease: An update on the pathogenesis.// Clinical and Experimental Rheumatology.- 2001-V. 19 (24).-P.6-12.

35. Kaneko F., Oyama N., Yanagihori H. et al. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behcet's disease.// Eur J Dermatol.- 2008.- V.18(5).-P. 489–98.

36. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. // Annals of the rheumatic diseases.- 2001.- V.60.(11).-P.996–1002. (PMID: 11602462).

37. Zeidan M.J., Saadoun D., Garrido M. et al. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. //Autoimmun Highlights.-2016.- V.7. (1). -P.4. DOI 10.1007/s13317016-0074

38. Takenom, Nagafuchi H, Take Ba Y,Suzuki N, SakaneT. The pathogenic role of autoreactive T cells specific for the human heat shock protein 60 kD-derived peptides in Behcet's Disease.// Arthritis Rheum -2000-V.43-P.124-345.

39. Семеновых А.Г. Болезнь Бехчета. //Диагностика и лечение системных васкулитов. vasculitis.ru .- 2007.

40. Flohes B., Bruggemann J., Lendemans S., *et al.* . Human heat shock protein 60 induces maturation of dendritic cells versus a Th1-promoting phenotype.// J Immunol- 2003.-V.170- P.2340-2348.

41. Davatchi F., Jamshidi A.R., Tehrani Banihashemi A. et al.WHO-ILAR-COPCORD study (stage 1, urban study) in Iran. //J Rheumatol.-2008.- 35-1384–90.

42. Moghimi N., Davatchi F., Rahimi E. et al. WHOILAR COPCORD study (stage 1, urban study) in Sanandaj, Iran.//Clin Rheumatol-2015- 34-535–543.

43. Faezi S.T., Ansari N., Paragomi P. et al. Vitamin D deficiency in patients with Behcet's disease. //J Diabetes Metab Disord.-2014.-V.22-P.18.

44. Karatay S., Yildirim K., Karakuzu A. et al. Vitamin D status in patients with Behcet's disease. //Clinics (Sao Paulo).-2011.-V.66-P.721–723.

45. Hamzaoui K., Ben Dhifallah I., Karray E. et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease. //Clin Exp Rheumatol .- 2010.- V.28. (60).-P.50–57.

46. Do J.E., Kwon S.Y., Park S., Lee E.S. Effects of vitamin D on expression of toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease.// Rheumatology (Oxford).-2008.-V.47-P.840–848.

47. Khabbazi A., Rashtchizadeh N., Ghorbanihaghjo A. et al. The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls.// *Int J Rheum Dis.*-2014.-V.17-P.430–434.
48. Davatchi F. Review Article. Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease.// Hindawi Publishing Corporation. *Pathology Research International.*-V.2012.- Article ID 607921, 5 pages .doi:10.1155/2012/607921.
49. Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А.и соавт. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета.// *Научно-практическая ревматология.* -2015.-В.53(4).-С.367–370.
50. Gul A., Uyar F.A., Inanc M. et al. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behcet's disease.//*Rheumatology (Oxford).* -2001.-V.40.-P.668–672.
51. Verity D.H., Marr J.E., Ohno S. et al. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Review article.// *Tissue Antigens.*- 1999.-V.54.-P. 213–220.
52. Genetics of Behcet's Disease.// Hindawi Publishing Corporation *Pathology Research International.*-V. 2012, Article ID 912589, 6 pages.
53. Mizuki N., Ota M., Katsuyama Y. et al., HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease.//*Tissue Antigens.*-2001.-V.57.-P. 457-462.
54. Paul M., Klein T., Krause I. et al. Allelic distribution of HLA-B*5 in HLA-B5-positive Israeli patients with Behcet's disease.// *Tissue Antigens.*-2001.-V.58.-P. 185-186.
55. Pirim I., Atasoy M., Ikbal M. et al. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey.// *Tissue Antigens.*-2004.-V. 64. – P.293-297.
56. Mizuki N., Ota M., Katsuyama Y. et al., HLAB* 51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLAB*5101 with Japanese patients with Behcet's disease.//*Tissue Antigens.*-2001.- V.58.-P.181-184.
57. Hamzaoui A., Houman M.H., Massouadia M., et al. Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients.// *European Journal of Internal Medicine.* 2012.-V.23. –P.347–349.
58. Takeuchi M, Kastner D.L. , Remmers E.F. The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review.//*Journal of Autoimmunity.*- 2015.- P.1-12.
59. Meguro A., Inoko H., Ota M. et al. Genetics of Behcet's disease Minside and outside the MHC. // *Annals of Rheumatological Diseases.*- 2010.-V.-69(4).-P.747-754.
60. de Menthon M., Lavalley M.P., Maldini C., Guillevin L., et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. // *Arthritis Rheum.* -2009.-V.61.-P.1287-1296.

61. Maldini C., Michael P., LaValley. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. // *Rheumatology*.- 2012.-V.51.-P.887-900.
62. P. Fietta. Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. // *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 23, no. 4, supplement 38, pp. S96–S105, 2005.
63. Kaya, T. İ. Genetics of Behçet's Disease. // *Pathology Research International*.-2012.-V.1.-P.6.
64. Piga M. , Mathieu A. Genetic susceptibility to Behçet's disease: role of genes belonging to the MHC region. // *Rheumatology*.-2011.- V.50.-P.299–310.
65. Mendes D., Correia M., Barbedo M., Vaio T. et al. Behçet's disease— a contemporary review. // *J Autoimmun* .- 2009.-V.32.-P.78–188.
66. Saadoun D., Wechsler B. Behçet's disease. // *Orphanet Journal of Rare Diseases*.-2012.-V.7.-P.-20.
67. 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.-В.6. С.5-8.
68. Remmers E.F., Cosan F., Kirino Y. et al. Genomewide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. // *Nat Genet*.-2010.-V.42.-P.698–702.
69. Gul A., Hajeer A.H., Worthington J. et al. Linkage mapping of a novel susceptibility locus for Behçet's disease to chromosome 6p22–23. // *Arthritis Rheum*.- 2001.-V. 44.-P.2693–2696.
70. T. Kobayashi, Y. Sudo, S. Okamura et al., “Monozygotic twins concordant for intestinal Behçet's disease,” *Journal of gastroenterology*, vol. 40, no. 4, pp. 421–425, 2005.
71. Gul A., Inanc M., Ocal L. et al. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. // *Ann Rheum Dis* .-2000.-V.59- 622–625.
72. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D. et al. Genome-wide pathway analysis of a genome-wide association study on psoriasis and Behçet's disease. // *Mol Biol Rep* .-2012.-V.39.-P.5953-5959.
73. Sugisaki K., Saito, R., Takagi, T. et al. HLA-B52-positive vasculo-Behçet disease: usefulness of magnetic resonance angiography, ultrasound study, and computed tomographic angiography for the early evaluation of multiarterial lesions. // *Modern Rheumatology*.-2005.-V.15.(1).-P. 56–61.
74. Wei F., Zhang Y. , Li W.. A meta-analysis of the association between Behçet's disease and MICA-A6. // *Biomedical reports*.-2016.-V.4.- P.741-745.
75. Bonyadi M. , Gholizadeh M., Soltan-Ali M. MDR1 C3435T polymorphism associated with the development of clinical features in Behçet's disease in Iranian Azeri Turkish patients. // *International Journal of Dermatology*.-2014.-V. 53.-P. 1235-1240.
76. Krause L., Kohler A.K., Altenburg A. et al. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. // *Eye (Lond)*.-2009.-V.23.-P.1182–1186.

77. Naugler W.E., Sakurai T., Kim S. et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. // *Science*.-2007.-V.317.-P.121-124.
78. Talaat R.M., Ashour M.E., Bassyouni I.H., Raouf A.A. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease.// *Immunobiology*. -2014.-V.219.-P.573-582.
79. Hou S., Yang P., Du L. et al. SUMO4 gene polymorphisms in Chinese Han patients with Behcet's disease. *Clin Immunol.*// -2008.-V.129.-P.170–175.
80. Chen F., Hou S., Jiang Z. et al. CD40 gene polymorphisms confer risk of Behcet's disease but not of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a Han Chinese population.// *Rheumatology (Oxford)*.-2012.-V.51.- P.47–51.
81. Dilek K., Ozcimen A.A., Saricaoglu H., Saba D. et al. Cytokine gene polymorphisms in Behcet's disease and their association with clinical and laboratory findings. // *Clin Exp Rheumatol*.-2009.-V.27.- P73–78
82. Hou S., Shu Q., Jiang Z. et al. Replication study confirms the association between UBAC2 and Behcet's disease in two independent Chinese sets of patients and controls.// *Arthritis Res Ther*.-2012a.-V.14.-P.70.
83. Hu K., Yang P., Jiang Z. et al. STAT4 polymorphism in a Chinese Han population with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and Behcet's disease.// *Hum Immunol*.-2010.-V.71.-P.723–726.
84. Jiang Z., Yang P., Hou S. et al. IL-23R gene confers susceptibility to Behcet's disease in a Chinese Han population.// *Ann Rheum Dis*.-2010.- V.69.-P.1325–1328.
85. Mizuki N., Meguro A., Ota M. et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci.// *Nat Genet*.-2010.-V. 42.- P.703–706.
86. Ideguchi, Haruko M., Suda. Akiko et al. Behcet Disease: Evaluation of Clinical Manifestations.// *Medicine*.- 2011.-V.90. (2).-P.125-132.
87. Zouboulis C., Vaiopoulos G., Macromichelakis N. et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades – Behcet's disease in Greece.// *Clin. Exp. Rheum*.- 2003.-V. 21.(30).- P.19 – 26.
88. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. // *Lancet* .-1990.-V. 335.-1078-1080
89. Khabbazi A., Noshad H., Shayan F. et al. Demographic and clinical features of Behcet's disease in Azerbaijan.// *International journal of Reumatic Disease*.-2014.-P.3-6.
90. Davatchi F., Assad-Khalil S., Calamia K.T., et al. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD):collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria.// *J Eur Acad Dermatology Venereol*.-2014.- V28(3).- P.338-347.

91. Zhang Zh., Peng J., Hou X. , Dong Y. Clinical manifestations of Behcet's disease in Chinese patients.// *APLAR Journal of Rheumatology*.- 2006.;- V.9.-P.244–247.
92. Kenneth T. Calamia I. Floranne C. et.al., Epidemiology and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in the US: A Population-Based Study - *Arthritis & Rheumatism*.-2009.- V. 61.(5). – P. 600–604.
93. Rokutanda, M. Kishimoto, M. Okada. Update on the diagnosis and management of Behçet's disease.// *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*.-2014.
94. Sota J., Vitale A. , Orlando I. et al. Auditory involvement in Behcet's disease: relationship with demographic, clinical, and therapeutic characteristics. // *Clin Rheumatol*.-2016.- V.31.P-3-9
95. Шамов Д.Д. Абдулпатахов, З.Х. Гитинова и соавт. Болезнь Бехчета в Дагестане.// *Научно-практическая ревматология*.-2004.-В.4.- С.39-4.
96. Hamuryudan V., Hatemi G., Sut N. et al. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behçet's syndrome.// *Clin Exp Rheumatol*.-2012.-V.30.(72).-P32-34.
97. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. // *Ann Rheum Dis*.- 2001.-V.60.(11).- P.1074–1076.
98. Hatemi G, Bahar H, Uysal S et al. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. // *Ann Rheum Dis*.- 2004.- V.63(11).- P.-1450–1452.
99. Karaca M, Hatemi G, Sut N, Yazici H. The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families. // *Rheumatology (Oxford)*. -2012.-V.51. (6).-P.1053–1060.
100. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1151–1155
101. H. K.Chang, K. S. Cheon. The Clinical Significance of a Pathergy Reaction in Patients with Behcet's Disease. // *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-4.
102. Bayraktar, Yusuf M.D., Özaslan. Gastrointestinal Manifestations of Behcet's Disease.// *Journal of Clinical Gastroenterology*.-2000.- V.30(2).-P.- 144-154.
103. Cheon JH, Çelik AF, Kim WH. Behçet's disease: gastrointestinal involvement. In: Yazici Y, Yazici H, editors. Behçet's syndrome. New York: Springer; 2010:165–188
104. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54(2):201–207.
105. Duzgun N., Ates A., Aydintug O.T. et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease.// *Scand Journal Rheumatol*.-2006.- V.35.- P.65-68.

106. Espinosa G, Font J, Tàssies D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. // *Am J Med.* -2002.-V.112.(1). -P.37–43.
107. Saadoun D., Asli B., Wechsler B. et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients.// *Medicine (Baltimore).*- 2012.-V.91.(1).-P.18–24.
108. Espinosa G., Font J., Tàssies D., et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. // *Am J Med.*- 2002.-V.112.(1).-P.37–43.
109. Leiba M., Seligsohn U., Sidi Y., et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease.// *Ann Rheum Dis.*- 2004.-V.63.(11).-P.1445–1449.
110. Lakhanpal S., Tani K., Lie J.T. et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data.// *Hum Pathol.*- 1985.-V.16.(8).-P. 790–795.
111. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease; a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):35–48.
112. Muhaya M. , Lightman S. , Ikeda E. et.al. Behçet's disease in Japan and in Great Britain: a comparative study.// *Ocular Immunology and Inflammation.*–2000. -V. 8.(3).-P. 141-148.
113. Kitaichi N., Miyazaki A., Stanford M.R. et al. Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study.// *Br J Ophthalmol.*- 2007.-V.9.1-P.1579–1582. doi: 10.1136/bjo.2007.12355.
114. Akiyama K. Numaga J. Yoshida A. et al. Statistical analysis of endogenous uveitis at Tokyo University Hospital.// *Jpn J Ophtalmol.*-2006.-V.50.-P.69-71.
115. Ozdal P.C., Ortau S. TaskintumaI. Et al. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease.// *Eur J Ophtalmol.*-2002.-V.-12(5).-P.-424-431.
116. Tugal-Tutkun J., Cingu K., Kir N. et al. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet uveitis.// *Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol.*-V246.(8).-P.-1169-1177.
117. Akova Y.A., Gungor S.G. Ocular involvement in Behçet's disease.// Baskent University Faculty of Medicine. Department of Ophtalmology. Turkey
118. Elgin U., Berker N., Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet's disease.// *Glaucoma.*-V.-13.(6).-P. 441-444.
119. Dursun D., Akova Y., Ycel E. Myositis and scleritis associated with Behçet's disease: an atypical presentation.// *Ocul Immunol Inflamm.*-2004.-V.12.(4).-P.329-332
120. Wechsler B., Able-Fourttasson R., Bodaghi B. et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease.// *Clin Exper Rheum.*-2004.-V.22.(34).-P.14-6

121. Nussenblatt R.B.,Whitcup S.M. Behçet`s disease.//Uveitis Fundamentals and Clinical Practice.-2010.-P.332-354.
122. Tugal-Tutkun J., Onal S.,Yaycioglu R. et al.Uveitis in Behçet`s disease:analysis of 880 patients. // Am J Ophtalmol.-2004.-V.138.-P. 373-380.
123. Şule N. , Bilge Y. , Meltem Akay V . The role of hemostatic mechanisms in the development of thrombosis in Behçet's disease: an analysis by modified rotation thromboelastogram (ROTEM). //Clin Rheumatol.-2013.- V.32.- P.1815–1818.
124. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M (2001) Behçet`s disease and thrombophilia. Ann Rheum Dis 60:1081–1085.
125. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Yet al (2004) Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet`s disease. Ann Rheum Dis 63:1445–1449.
126. Ar MC, Hatemi G, Ekizoğlu S et al (2012) JAK2 (V617F) mutation is not associated with thrombosis in Behçet syndrome. Clin ApplThromb Hemost 18:421–426.
127. Kosar A.,Oztürk M., Celalettin Haznedaroglu I. Hemostatic parameters in Behçet`s disease: a reappraisal. //Rheumatol Int.-2002.- V.22.- P.9–15
128. Sengul N, Demirer S, Yerdel MA. et al. (2000) Comparison of coagulation parameters for healthy subjects and Behçet`s disease patients with and without vascular involvement. World J Surg 24:1584–1588
129. Houman M.H., Ben Ghorbel I., Khiari Ben Salah I. et al. Deep vein thrombosis in Behçet`s disease.//Clinical and experimental rheumatology.-2001.- V.19.(5). -S.24 – P.48-50.
130. Al-Dalaan A. N. , Al-Ballaa S. R. , Al-Janadi M. A. . Association of anti-cardiolipin antibodies with vascular thrombosis and neurological manifestation of Behçets disease.// Clinical Rheumatology .- 1993.- V.12.- I.1.- P.28–30.
131. Tokay S., Direskeneli H., Yurdakul S. et al. Anticardiolipin antibodies in Behçet`s disease: a reassessment.//Rheumatology/-2001.V. 40.- P.192–195.
132. Alpsyoy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet`s Disease.// Hindawi Publishing Corporation Pathology Research International.- 2012.
133. Alpsyoy E. and Akman A.Behçet`s disease: an algorithmic approach to its treatment. Archives of Dermatological Research. -2009.- V.-301.(10).-P. 693–702,
134. Протокол Министерства Здравоохранения Республики Казахстан №11 от «15» сентября 2016 года «Болезнь Бехчета»
135. Alpsyoy E. and Akman A.. Treatment of Behçet`s disease.// Therapy.- 2006.-V.3.(1).- P.139–151.

136. Gorsky M., Epstein J. B., Rabenstein S. et al. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study.//*Dermatology Online Journal*. -2007.-V. 13(2).- P.1.
137. Kerr A. R., Drexel C. A., and Al. Spielman .I.The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrentaphthous ulcers.// *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology,Oral Radiology & Endodontics*.-2003.-V. 96.-P. 685–694.
138. Chams-Davatchi C., B. Barikbin B., F. Shahram F. et al.Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behc,et’s disease: a randomized double-blind controlled trial.// *International Journal of Rheumatic Diseases*.-2010.-V.13.(3).-P. 253–258.
139. O. K“ose O., A. Dinc A. , and Simsek I. Randomized trial of pimecrolimus cream plus colchicine tablets versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behc,et’s disease.// *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009.- V. 218. (2).- P. 140–145.
140. A. Bacanli, O. Yerebakan, B. Parmaksizoglu, E. Yilmaz, and E. Alpsyoy, “Topical granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behc,et’sdisease,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 20, no. 8, pp. 931–935, 2006.
141. A. Akman, H. Kacaroglu, L. Donmez, A. et al.Relationship between periodontal findings and Behc,et’s disease: a controlled study.// *Journal of Clinical Periodontology*,vol. 34, no. 6, pp. 485–491, 2007.
142. S. Yurdakul, C. Mat, Y. Tuzun et al. A double-blind trial of colchicine in Behc,et’s syndrome.// *Arthritis and Rheumatism*, vol. 44, no. 11, pp. 2686–2692, 2001.
143. F. Davatchi, B. Sadeghi Abdollahi, A. Tehrani Banihashemi et al. Colchicine versus placebo in Behc,et’s disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial.// *Modern Rheumatology*, vol. 19, no. 5, pp. 542–549, 2009.
144. M. M. Al-Waiz, K. E. Sharquie, M. H. A-Qaissi, and R. K. Hayani. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behc,et disease: a case comparative study.// *Dermatology Online Journal*, vol. 11, no. 3, article 3, 2005.
145. T.Matsuda, S.Ohno, S.Hirohata et al.Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behc,et’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.// *Drugs in R and D*, vol. 4, no. 1, pp. 19–28, 2003.
146. K. E. Sharquie, R. A. Najim, W. S. Al-Dori, and R. K. Al-Hayani. Oral zinc sulfate in the treatment of Behc,et’s disease: a double blind cross-over study.// *Journal of Dermatology*, vol.33, no. 8, pp. 541–546, 2006.
147. K. E. Sharquie, R. A. Najim, and A. R. Abu-Raghif. Dapsone in Behc,et’s disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study.//*Journal of Dermatology*, vol. 29, no. 5, pp. 267–279,2002.
148. I. K“otter, I. G“unaydin, M. Batra et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behc,et’s disease under cyclosporin A (CSA) than under

other medications—results of a retrospective analysis of 117 cases.//*Clinical Rheumatology*, vol. 25, no. 4, pp. 482–486, 2006.

149. Alpsoy E., Durusoy C., Yilmaz E. et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebocontrolled and double-blind study.//*Archives of Dermatology*.-2002.-V. 138. (4).-P. 467–471.

150. Kötter I., Zierhut M., Eckstein A. K. et al. Human recombinant interferon alpha-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis.//*The British Journal of Ophthalmology*.-2003.-V. 87.(4).-P. 423–431.

151. Kikuchi H., Aramaki K., S. Hirohata. Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years.//*Advances in Experimental Medicine and Biology*.- 2003.-V.528.-P. 575–578.

152. F. Davatchi, F. Shahram, H. Chams et al. High dose methotrexate for ocular lesions of Behçet's disease. Preliminary short-term results.// *Advances in Experimental Medicine and Biology*.-vol. 528, pp. 579–584, 2003.

153. P. Neri, C. Mariotti, L. Cimino, L. et al. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil.//*International Ophthalmology*.-vol. 29, no. 3, pp. 127–133, 2009.

154. Y. D. Adler, U. Mansmann, and C. C. Zouboulis. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease.// *Dermatology*.- vol. 203, no. 4, pp. 322–324, 2001.

155. M. Melikoglu, I. Fresko, C. Mat et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebocontrolled study.// *Journal of Rheumatology*.- 2005.-V. 32.(1).-P.98–105.

156. P. P. Sfikakis, N. Markomichelakis, E. Alpsoy et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations.//*Rheumatology*.-vol. 46, no. 5, pp. 736–741, 2007.

157. G. Rossi, A. Moretta, and F. Locatelli. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe/refractory intestinal Behçet's disease.//*Blood*.- 2004.-V. 103.(2).-P. 748–750.

158. B. Maurer, M. Hensel, R. Max, C. Fiehn et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Behçet's disease with pulmonary involvement: analysis after 5 years of follow up.// *Annals of the Rheumatic Diseases*.-2006.-V. 65.(1).-P. 127–129.

159. A. De Cata, D. Intiso, M. Bernal et al. Prolonged remission of neuro-Behçet's disease following autologous transplantation.//*International Journal of Immunopathology and Pharmacology*.-2007.-V. 20.(1).-P. 91–96.

160. Oliveira-Soares R., Freitas J. P., Sousa Ramalho P. and Guerra Rodrigo F. Treatment with pentoxifylline in Behçet's disease.// *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.-2002.-V. 16.(2).-P. 181–182.

161. Can M. and Direskeneli H.. Musculo-skeletal and vascular involvement in Behçet's disease. // *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology*.-2009.- V. 43.(2).-P. 54–60.

162. Aroussi A. A., Redai M., El Ouardi F. and Mehadji B. E.. Bilateral pulmonary artery aneurysm in Behçet syndrome: report of two operative cases. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.- 2005.-V. 129.(5).- P. 1170–1171.
163. Koo B. K., Shim W. H., Yoon Y. S. et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for pseudoaneurysms in patients with Behçet's disease.//*Journal of Endovascular Therapy*.-2003.-V. 10.(1).-P.75–80.
164. Soylu M., Demircan N. and Pelit A.. Pars plana vitrectomy in ocular Behçet's disease.// *International Ophthalmology*.-2001.-V. 24.(4).- P. 219–223.
165. Alexoudi V., Kapsimali A., Vaiopoulos, M. et al. Evaluation of current therapeutic strategies in Behçet's disease.// *Clinical Rheumatology*.-2011.-V. 30(2).-P.157–163.
166. Hatemi G., Silman A., Bang D. et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).// *Annals of the Rheumatic Diseases*.-2008.- V. 67.-P. 1656–1662.
167. Emmi G., Talarico R., Lopalco G. et al. Efficacy and safety profile of antiinterleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study.//*Clin Rheumatol* .-2015.
168. Calvo-Rio V., de la Hera D., Beltran-Catalan E. et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review.// *Clin Exp Rheumatol*.- 2014.-V.32.-P.54–57.
169. Papo M., Bielefeld P., Vallet H. et al. Tocilizumab in severe and refractory noninfectious uveitis//. *Clinical Exp Rheumatology* .- 2014.-V. 32.P.75–79.
170. Levy-Clarke G. , Jabs D.A. , Read R.W. et al. Expert panel recommendations for the use of antitumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders.// *Ophthalmology* -2014.- V.121.(5). - P.785–796.
171. Ozguler Y., Hatemi G. Management of Behçet's syndrome. //*Curr Opin Rheumatol* .-2016.- V.28(1).-P. 45-50.
172. Kalra S., Silman A., Akman-Demir G. et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations.//*J Neurol* .-2014.- V.261.(9).-P.1662-1676.
173. Hatemi G., Christensen R., Bang D. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome.// *Ann Rheum Dis*.- 2018.- V.0.-P.1–11.
174. Клинические рекомендации Болезнь Бехчета (ББ). // Ассоциация Ревматологов России.- 2016.
175. World Health Organization. World report on ageing and health.// website: www.who.int.// Who Press .-2015.
176. Исильбаева А.А., Карина К.К., Садыкова Д.З. и соавторы. Клинический случай билатерального панувеита у пациента женского пола с

болельню Бехчета.// Валеология: Денсаулық-Ауру-Сауықтыру.- 2019.-В.1.-
С.249-254.

А К Т №1-18

внедрения результатов научно-исследовательской работы

НИИТО,

отделение артрологии,

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Генетическая диагностика (HLA 51-52) болезни Бехчета»

Работа включена из плана внедрения НИИТО, разработка заимствована из статьи: Carla Maldini , Michael P.LaValley, Morgane Cheminant, Mathilde de Menthon, Alfred Mar, Relationships of HLA-B51 or B52 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies// Rheumatology, Volume51,Issue5,1 May 2012,Pages 887-900.

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать!

Форма внедрения: HLA –титрование с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции

Ответственный за внедрение и исполнители: Абдиева С.Т., Карина К.К., Садырбаева Н.А., Калкаманов У.Б., Бегимбаева Ж.С., Исильбаева А.А.

Эффективность внедрения: позволяет существенно улучшить диагностику болезни Бехчета (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение; HLA – типирование с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции необходимо рекомендовать для внедрения в практику работы ревматологов ЛПУ РК с целью диагностики болезни Бехчета

Сроки внедрения: I - IV кварталы 2018 г.

Председатель комиссии: зам.директора по научной работе, к.м.н. Дой. Оспанов К.К.

Ответственные за внедрение: д.м.н. проф. Абдиева С.Т., к.м.н. доц. Карина К.К., Исильбаева А.А.

Исполнители: Садырбаева Н.А.,

Калкаманов У.Б.,

Бегимбаева Ж.С.



А К Т №2-18

внедрения результатов научно-исследовательской работы

НИИТО,

отделение артрологии,

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения *«Выявление клинических особенностей болезни Бехчета у жителей северного региона»*

Работа включена из плана внедрения НИИТО, разработка заимствована из статьи: Carla Maldini , Michael P.LaValley, Morgane Cheminant, Mathilde de Menthon, Alfred Mar, Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behchet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies// Rheumatology ,Volume51,Issue5,1 May 2012,Pages 887-900.

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: *HLA –типирование с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции*

Ответственный за внедрение и исполнители: Абишева С.Т. , Карина К.К., Садырбаева Н.А., Калкаманов У.Б., Бегимбаева Ж.С., Исильбаева А.А.

Эффективность внедрения: позволяет существенно улучшить диагностику болезни Бехчета (лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: HLA – типирование с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции необходимо рекомендовать для внедрения в практику работы ревматологов ЛПУ РК с целью диагностики болезни Бехчета

Сроки внедрения: I - IV кварталы 2018г.

Председатель комиссии: *зам.директора по научной работе, к.м.н. доц. Садырбаева Н.А.*

Ответственные за внедрение: *д.м.н., проф. Абишева С.Т., к.м.н. доц. Карина К.К.*

Исполнители: *Садырбаева Н.А.,*

Калкаманов У.Б.,

Бегимбаева Ж.С.



«АСТАНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» АҚ
Локальды Биоэтикалық
комитеті



АО «МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
Локальный Биоэтический
комитет

Выписка из протокола № 1
заседания Локального Биоэтического комитета
АО «Медицинский университет Астана»

от 15 марта 2018 года
Астана, АО «Медицинский университет Астана»

Присутствовали: Председатель Комитета д.м.н., проф. Тажибаева Д.С., секретарь – Бекбергенова Ж.Б., члены – к.м.н., проф. Хамчиев К.М., к.м.н. Аканов А.Б., к.м.н., доц. Базарова А.В., к.м.н., доц. Дербисалина Г.А., д.м.н., проф. Латыпова Н.А., к.м.н., доц. Колос Е.Н., д.м.н., проф. Мамбетпаева Б.С., к.м.н., доц. Жусупова Г.Д.

Кворум – есть.

Повестка заседания:

- Рассмотрение этических документов научного исследования магистранта Исильбаевой А.А. на тему «Клинико-генетические особенности болезни Бехчета в Северном регионе Казахстана». Руководитель исследования: к.м.н., доцент Карина К.К.
- Разное.

Обсуждение:

Были рассмотрены документы на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального биоэтического комитета на тему «Клинико-генетические особенности болезни Бехчета в Северном регионе Казахстана» и вынесено решение.

Принятое решение:

Одобрить и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению научного исследования «Клинико-генетические особенности болезни Бехчета в Северном регионе Казахстана» с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования. Назначить следующее слушание через 12 месяцев по предварительным результатам исследования с учетом рекомендаций ЛЭК.

Председатель

Секретарь



Д.С. Тажибаева

Ж.Б. Бекбергенова

