

Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации

Алекберова З.С.¹, Лисицына Т.А.¹, Голоева Р.Г.¹, Давыдова Г.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²105062, Москва, Садовая-Черногрозская ул., 14/19

Цель исследования – сравнение частоты клинических проявлений болезни Бехчета (ББ) у больных разного пола в российской когорте. **Пациенты и методы.** Обследовано 425 пациентов с достоверным диагнозом ББ: 285 мужчин и 140 женщин, средний возраст – 33,2±10,2 года, медиана длительности ББ – 134,3 [60,0; 192,0] мес (около 11 лет). 208 (48,9%) пациентов являлись этническими жителями Северного Кавказа. Активность ББ оценивали по индексу BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), тяжесть ББ – по Ch. Zouboulis.

Результаты и обсуждение. У мужчин с ББ в российской когорте достоверно выше были активность, степень тяжести заболевания и чаще выявлялся HLA-B5(51)-антиген. Прослежена ассоциация мужского пола с тромбозами глубоких вен и синусов головного мозга, поражением глаз, кожи (псевдопостулез и псевдофолликулит), язвами гениталий, положительным тестом патергии. Полученные данные согласуются с результатами исследований других когорт пациентов – иранской, немецкой, турецкой, в которых у мужчин чаще выявлялись поражение сосудов, кожи и глаз.

Выводы. В российской когорте пациентов мужского пола ассоциируется с высокой активностью ББ, тяжелыми органами поражениями и позитивностью по HLA-B5(51)-антигену, что является основанием для назначения иммуносупрессивной терапии мужчинам с ББ на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; клинические проявления; активность; тяжесть; гендерные особенности; сравнительный анализ.

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; talitsyna@rambler.ru

Для ссылки: Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации. Современная ревматология. 2019;13(2):84–89.

Behcet's disease: clinical and gender associations

Alekberova Z.S.¹, Lisitsyna T.A.¹, Goloeva R.G.¹, Davydova G.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

Objective: to compare the frequency of clinical manifestations of Behcet's disease (BD) in patients of both sexes in a Russian cohort.

Patients and methods. Examinations were made in 425 patients (285 men and 140 women; mean age, 33.2±10.2 years; median duration of BD, 134.3 [60.0; 192.0] months (about 11 years) with a reliable diagnosis of the disease. 208 (48.9%) patients were ethnic residents of the North Caucasus. The activity of BD was assessed using the BD Current Activity Form; the disease severity was evaluated according to the classification proposed by Ch. Zouboulis.

Results and discussion. In men with BD in the Russian cohort, the activity and severity of the disease were significantly higher and the HLA-B5(51)-antigen was more common. There was an association of male sex with thromboses in the deep cerebral veins and cerebral sinuses, damage to the eyes and skin (pseudopustulosis and pseudofolliculitis), genital ulcers, and a positive pathergy test. The findings are consistent with the results of studies of other patient cohorts: Iranian, German, Turkish ones, in which the men were more frequently detected to have damage to the vessels, skin and eyes.

Conclusion. In the Russian patient cohort, the male sex is associated with high BD activity, severe organ damages, and HLA-B5(51)-antigen positivity, which is the basis for prescribing immunosuppressive therapy in men with early-stage BD.

Keywords: Behcet's disease; clinical manifestations; activity; severity; gender features; comparative analysis.

Contact: Tatiana Andreevna Lisitsyna; talitsyna@rambler.ru

For reference: Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical and gender associations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):84–89.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-84-89

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризуется рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), сосудов и других органов [1]. В 2012 г. при пересмотре номенклатуры васкулитов ББ была класси-

фицирована как васкулит, при котором поражаются сосуды любого типа и калибра [2]. Диагноз ББ базируется сугубо на совокупности клинических симптомов, так как какие-либо специфические лабораторные признаки отсутствуют.

Считается, что ББ страдают преимущественно молодые мужчины, между 2-й и 4-й декадами жизни. По данным

Ch. Zouboulis [3], средний возраст пациентов на момент начала ББ в странах Восточной Азии составлял 31,7 года, в арабских странах – 26 лет, в Турции – 25,6 года, в Израиле – 19,9 года, в Европе – 25,9 года, в США – 28,3 года.

Описаны случаи более раннего (через несколько месяцев после рождения) или позднего (вплоть до 72 лет) начала заболевания. Известны и ювенильные формы ББ, т. е. у лиц моложе 16 лет. Например, во Франции частота этого варианта ББ составляет 0,17 на 100 тыс. населения [1].

Распределение ББ в зависимости от пола колеблется в разных регионах. Соотношение мужчин и женщин варьируется от 2:1 до 10:1 в странах, через которые проходил Великий шелковый путь, тогда как в Западной Европе, в частности в Германии, и в США тенденция в отношении половой предрасположенности обратная [4]. Преобладание мужчин среди больных ББ наблюдается в Турции, на Среднем Востоке, в Иране, Кувейте [4, 5]. В ряде стран (Япония, Корея) достоверно выше частота ББ у женщин, причем у них заболевание имеет более мягкое течение [6]. В большой когорте корейских пациентов (n=1901) соотношение мужчин и женщин было равно 0,61:1. У больных мужского пола с плохим прогнозом вследствие тяжелых органных поражений (ЖКТ, ЦНС, сосудов) дебют заболевания наблюдался в более молодом возрасте, чем у женщин ($p < 0,05$) [7].

В 2012 г. на большой иранской когорте больных ББ (n=6702) были продемонстрированы преобладание мужского пола и его ассоциация с поражением сосудов венозного и артериального русла [8]. По данным турецких авторов [9], у мужчин с ББ частота обострений язвенного стоматита в первые годы болезни может быть предиктором ее более тяжелого течения.

Таким образом, результаты исследований указывают на гендерные различия при ББ в разных странах и ассоциацию пола пациента с определенным клиническим фенотипом, что послужило основанием для появления термина «андротропизм» при ББ.

Большинство исследователей считают, что у мужчин заболевание в целом протекает тяжелее, чем у женщин, особенно это касается поражения глаз и таких серьезных проявлений ББ, как патология легких и сосудов [4].

У молодых мужчин, жителей Среднего и Дальнего Востока, Японии, стран Средиземноморья, отмечается более агрессивное и тяжелое течение ББ, чем у мужчин того же возраста в западной популяции и африканцев [10–13].

Исследователи из Туниса установили, что для мужчин с ББ характерны высокая активность болезни и высокий риск потери зрения [14].

Влияние пола на фенотип заболевания обсуждалось и на недавно прошедшей 18-й Международной конференции по болезни Бехчета (2018 г.). В нескольких сообщениях была показана ассоциация тяжелых форм ББ с мужским полом. Так, M. Keshida и соавт. [14] при изучении большой когорты тунисских больных (195 мужчин и 86 женщин) установили, что мужчины с ББ склонны к развитию серьезных проявлений, таких как глазная и сосудистая патология. Как свидетельствует анализ данных японской национальной базы по ББ (2651 мужчина и 3976 женщин), клинический фенотип ББ зависит от пола и возраста [6, 15].

Можно сделать вывод, что гендерные различия при ББ прослеживаются в разных регионах мира.

Цель исследования – сравнение частоты клинических проявлений ББ у больных разного пола в российской когорте.

Пациенты и методы. В исследование включено 425 пациентов с ББ (285 мужчин и 140 женщин), наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой с 1990 по 2017 г., средний возраст – $33,2 \pm 10,2$ года, медиана длительности ББ – 134,3 [60,0; 192,0] мес (около 11 лет). Все пациенты соответствовали классификационным критериям Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990 г. [16] и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. [17]. Активность ББ оценивалась по индексу BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), тяжесть – по Ch. Zouboulis [18]. Типирование антигенов HLA (human leucocyte antigens) I класса проведено стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток (Санкт-Петербург, «Гисанс»). Все пациенты при подозрении на поражение соответствующего органа были осмотрены офтальмологом, неврологом, гастроэнтерологом. Периферическое сосудистое поражение верифицировали с помощью компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования сосудов; наличие тромбоза или аневризмы сосудов легких или брюшной полости подтверждали данными мультиспиральной компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии с контрастным усилением. При подозрении на поражение ЦНС выполняли МРТ с контрастным усилением и магнитно-резонансную венографию. Эзофагогастродуоденоскопию/колоноскопию проводили для подтверждения вовлечения ЖКТ.

Для статистической обработки материала использовали методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 8.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу указанных выше причин применение методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с помощью аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Для определения достоверности различия частот применяли критерий χ^2 (для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Соотношение мужчин и женщин составило 2,04:1,0. Выявлено преобладание мужчин с ББ, большинство из которых являлись этническими жителями Северного Кавказа (табл. 1). У мужчин достоверно выше были активность и степень тяжести ББ, чаще имелся HLA-B5(51).

В табл. 2 представлены кожно-слизистые и ЖКТ-проявления ББ и их связь с полом пациентов. Различий между мужчинами и женщинами во встречаемости афтозного стоматита, поражений ЖКТ и таких кожных проявлений, как узловатая эритема и некротизирующий васкулит, не отмечено. У мужчин значимо чаще наблюдались язвы гениталий, псевдофолликулит, псевдопустулез кожи и положительный тест патергии.

Поражение глаз у мужчин с ББ встречалось в 1,3 раза чаще, чем у женщин (табл. 3). И у мужчин, и у женщин

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ББ

| Характеристика | Мужчины (n=285) | Женщины (n=140) | ОР (95% ДИ); p |
|---|--------------------|---------------------|----------------------------|
| Средний возраст, годы, M±SD | 32,5±9,72 | 34,9±10,8 | Н/з |
| Средний возраст начала ББ, годы | 21,2±9,71 | 22,8±11,5 | Н/з |
| Длительность ББ, мес, Ме [25; 75] | 96,0 [60,0; 192,0] | 108,0 [60,0; 216,0] | Н/з |
| Этническая принадлежность, n (%): | | | |
| уроженцы Северного Кавказа | 159 (56) | 49 (35) | 1,31 (0,86; 2,00); <0,001 |
| дагестанцы | 117 (41) | 38 (27) | 1,21 (0,78; 1,88); 0,003 |
| чеченцы | 31 (11) | 11 (8) | Н/з |
| осетины | 11 (4) | 0 | 0,011 |
| уроженцы Закавказья | 60 (21) | 30 (22) | Н/з |
| армяне | 34 (12) | 22 (16) | Н/з |
| азербайджанцы | 26 (9) | 4 (3) | 1,32 (0,45; 3,86); 0,011 |
| грузины | 0 | 4 (3) | Н/з |
| русские | 26 (9) | 42 (30) | 0,5 (0,3; 0,9); <0,001 |
| уроженцы Средней Азии | 11 (4) | 6 (4) | Н/з |
| другие (татары, башкиры, якуты, буряты, украинцы, гагаузы, молдаване) | 29 (10) | 13 (9) | Н/з |
| BDCAF, M±SD | 3,71±2,02 | 2,64±1,45 | 0,0002 |
| Степень тяжести ББ, n (%): | | | |
| низкая | 48 (17) | 57 (41) | 0,61 (0,39 – 0,97); <0,001 |
| средняя | 29 (10) | 14 (10) | Н/з |
| тяжелая | 208 (73) | 69 (49) | 1,44 (0,94 – 2,20); <0,001 |
| HLA-B5(51) + , n (%) | 129 из 193 (67) | 52 из 101 (51,5) | 1,26 (0,77–2,06); 0,007 |

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; н/з – различия незначимы.

диагностировался преимущественно задний и генерализованный увеит. Передний увеит был выявлен всего у 1,4% больных, причем только у женщин. Рецидивирующее течение увеита у мужчин наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем у женщин (соответственно в 93 и 81% случаев; $p=0,003$). Частота осложнений увеита у мужчин и женщин в основном была сопоставима, но задние синехии чаще встречались у женщин (8 и 17%; $p=0,019$), а оптический неврит – у мужчин (соответственно 23 и 0%; $p<0,001$). Пациентов с полной потерей зрения было достоверно больше среди мужчин (9 и 2,5% соответственно; $p=0,04$).

Различий в частоте паренхиматозного поражения ЦНС у мужчин и женщин с ББ не установлено (табл. 4). Вместе с тем непаренхиматозное поражение, в частности тромбоз венозных синусов головного мозга, достоверно чаще диагностировалось у мужчин (соответственно 9 и 3%; $p=0,015$).

Сосудистые проявления ББ представлены в табл. 5, из которой видно, что поражение сосудов любой локализации

встречалось в 1,34 раза чаще у мужчин, чем у женщин (27 и 11% соответственно; $p<0,001$). Частота венозных тромбозов у мужчин с ББ была достоверно выше, чем у женщин (соответственно 25 и 8%; $p<0,001$), преимущественно за счет тромбозов глубоких вен (15 и 2%; $p<0,001$).

Обсуждение. Связь мужского пола с более тяжелым течением ББ широко обсуждается в литературе. Причины данного феномена не выяснены, в основном дискутируются роль мужских половых гормонов и их влияние на иммунный ответ [19], а также позитивность по HLA-B5(51) [20–23]. Различия клинических проявлений ББ у мужчин и женщин связаны и с этнической принадлежностью. Мета-анализ 49 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в разных странах [24], показал достоверную ассоциацию мужского пола с такими клиническими проявлениями ББ, как венозные тромбозы (ОР 2,27), поражение глаз (ОР 1,34), псевдофолликулит (ОР 1,26) и псевдопустулез (ОР 1,25) кожи, положительный тест патергии

Таблица 2. Частота клинических проявлений у пациентов с ББ, n (%)

| Клинические проявления | Мужчины (n=285) | Женщины (n=140) | ОР (95% ДИ); p |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| Афтозный стоматит | 279 (97,8) | 138 (98,6) | Н/з |
| Язвы гениталий | 222 (77,9) | 94 (67,1) | 1,2 (0,77–1,90); 0,012 |
| Поражение кожи: | | | |
| всего | 254 (89,0) | 99 (71,0) | 1,67 (0,99–2,81); <0,001 |
| псевдофолликулит | 151 (53,0) | 29 (21,0) | 1,53 (0,96–2,45); <0,001 |
| псевдопустулез | 63 (22,0) | 22 (16,0) | Н/з |
| узловатая эритема | 120 (42,0) | 55 (39,0) | Н/з |
| некротизирующий васкулит | 3 (1,0) | 0 | Н/з |
| Тест патергии + | 113 (39,6) | 34 (24,3) | 1,24 (0,78–1,95); 0,001 |
| Поражение ЖКТ | 45 (15,8) | 26 (18,6) | Н/з |

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Глазная патология у пациентов с ББ, n (%)

| Характеристика | Мужчины (n=285) | Женщины (n=140) | ОР (95% ДИ); p |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Поражение глаз | 211 (74,0) | 80 (57,0) | 1,31 (0,86–2,01); 0,0003 |
| <i>В том числе:</i> | | | |
| двустороннее | 154 (73,0) | 71 (89,0) | 0,79 (0,37–1,69); 0,002 |
| Локализация увеита: | | | |
| передний | 0 | 4 (5,0) | 0,005 |
| задний | 71 (34,0) | 26 (32,0) | Н/з |
| генерализованный | 140 (66,0) | 50 (63,0) | Н/з |
| Течение увеита: | | | |
| острое | 6 (3,0) | 6 (8,0) | Н/з |
| рецидивирующее | 197 (93,0) | 65 (81,0) | 1,56 (0,71–3,99); 0,003 |
| хроническое | 8 (4,0) | 9 (11,0) | 0,63 (0,24–1,71); 0,019 |
| Осложнения увеита: | | | |
| задние синехии | 17 (8,0) | 14 (17,0) | 0,73 (0,34 – 1,57); 0,019 |
| гипопион | 14 (7,0) | 3 (4,0) | Н/з |
| вторичная глаукома | 13 (6,0) | 2 (2,5) | Н/з |
| катаракта | 84 (40,0) | 29 (36,0) | Н/з |
| деструкция стекловидного тела | 108 (51,0) | 39 (49,0) | Н/з |
| атрофия зрительного нерва | 38 (18,0) | 13 (16,0) | Н/з |
| геморрагии на сетчатке | 6 (3,0) | 3 (4,0) | Н/з |
| тромбоз центральной вены сетчатки | 2 (1,0) | 0 | Н/з |
| оптический неврит | 23 (11,0) | 0 | 0,0004 |
| Острота зрения: | | | |
| слабовидящие(0,06–0,2) | 44 (21,0) | 10 (13,0) | Н/з |
| слепые(<0,05) | 19 (9,0) | 2 (2,5) | 1,27 (0,29–5,59); 0,04 |

Таблица 4. Поражение ЦНС у пациентов с ББ, n (%)

| Клинические проявления | Мужчины (n=285) | Женщины (n=140) | ОР (95% ДИ); p |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Поражение ЦНС | 77 (27,0) | 31 (22,0) | Н/з |
| Паренхиматозное поражение ЦНС | 48 (17,0) | 22 (16,0) | Н/з |
| <i>В том числе:</i> | | | |
| острый/подострый менингоэнцефалит | 25 (9,0) | 14 (10,0) | Н/з |
| хронический менингоэнцефалит | 23 (8,0) | 8 (6,0) | Н/з |
| Непаренхиматозное поражение ЦНС | 28 (10,0) | 8 (6,0) | Н/з |
| <i>В том числе:</i> | | | |
| тромбоз венозных синусов | 25 (9,0) | 4 (3,0) | 1,31 (0,45–3,85); 0,015 |
| головного мозга | | | |
| менингит | 3 (1,0) | 4 (3,0) | Н/з |

Таблица 5. Частота и локализация сосудистых нарушений у пациентов с ББ, n (%)

| Клинические проявления | Мужчины (n=285) | Женщины (n=140) | ОР (95% ДИ); p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| Поражение сосудов | 77 (27,0) | 15 (11,0) | 1,34 (0,74–2,43); <0,001 |
| Поражение венозных сосудов | 71 (25,0) | 11 (8,0) | 1,39 (0,71–2,72); <0,001 |
| <i>В том числе:</i> | | | |
| тромбоз глубоких вен | 43 (15,0) | 3 (2,0) | 1,46 (0,44–4,81); <0,001 |
| поверхностный тромбофлебит | 28 (10,0) | 8 (6,0) | Н/з |
| Поражение артериальных сосудов | 6 (2,0) | 4 (3,0) | Н/з |
| <i>В том числе:</i> | | | |
| тромбоз | 4 (1,3) | 0 | Н/з |
| аневризмы | 2 (0,7) | 4 (3,0) | Н/з |

(ОР 1,14), а женского пола – с язвами гениталий (ОР 0,92), поражением суставов (ОР 0,89) и узловатой эритемой (ОР 0,86).

Сравнительный анализ клинических появлений, проведенный нами в российской когорте, включавшей 285 мужчин и 140 женщин с ББ (преобладали этнические представители Северного Кавказа), демонстрирует, что у мужчин

достоверно чаще диагностировались тромбозы сосудов и венозных синусов головного мозга, поражение глаз, кожи, язвы гениталий, тест патергии. Наши данные согласуются с результатами исследований других когорт, в частности иранской, немецкой и турецкой, в которых тоже была прослежена ассоциация мужского пола с поражением сосудов, кожи и глаз [24–26] (табл. 6). Заметим, что частота патоло-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 6. Частота клинических проявлений ББ в разных странах (мужчины/женщины, %) [24–26]

| Клинические проявления | Иран, 2016 г. (n=6075) | Германия, 2015 г. (n=747) | Турция, 2014 г. (n=521) | Россия, 2018 г. (n=425) |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Афтозный стоматит | 97,8/97,0; ОР 1,4; н/з | 99,8/99,7; ОР 1,0; н/з | 100/100; ОР 1,0; н/з | 97,8/98,6; ОР 0,89; н/з |
| Язвы гениталий | 63,2/68,9; ОР 0,8; 0,001 | 65,2/83,3; ОР 0,78; <0,001 | 82,5/90,9; н/з | 77,9/67,1; ОР 1,2; 0,012 |
| Поражение кожи | 70,5/57,1; ОР 1,8; 0,001 | 84,2/74,0; ОР 1,14; <0,001 | 72,4/66,2; ОР 1,12; н/з | 89,0/71,0; ОР 1,67; <0,001 |
| Тест патергии + | Н/з | 31,5/24,4; ОР 1,29; н/з | 48,7/45,3; н/з | 39,6/24,3; ОР 1,24; 0,001 |
| Сосудистые нарушения | 6,9/2,2; ОР 2,7; <0,001 | 29,3/12,7; ОР 2,31; <0,001 | 10,6/1,73; ОР 1,63; <0,001 | 27,0/11,0; ОР 1,34; <0,001 |
| Поражение глаз В том числе: | 63,0/51,7; <0,001 | 55,3/43,2; 0,002 | 58,1/36,9; 0,011 | 74,0/57,0; ОР 1,31; 0,0003 |
| задний увеит | 50,8/37,6; ОР 1,7; <0,001 | | | 34,0/32,0; н/з |
| васкулит сетчатки | 39,0/26,7; ОР 1,8; <0,001 | 44,5/36,8; ОР 1,21; н/з | | |
| Поражение ЦНС В том числе: | 9,8/11,6; ОР 0,8; 0,024 | 10,5/14,3; ОР 0,73; н/з | 4,7/0; н/з | 27,0/22,0; ОР 1,09; н/з |
| тромбоз синусов | | 4,3/0,4; ОР 10,6; 0,004 | | 9,0/3,0; ОР 1,3; 0,015 |
| Поражение суставов | 39,5/39,2; ОР 1,0; н/з | 48,8/61,4; ОР 0,79; 0,002 | 6,4/4,2; н/з | 60,0/56,0; ОР 1,06; н/з |
| Поражение ЖКТ | 7,4/6,6; ОР 1,1; н/з | 10,6/12,7; ОР 0,83; н/з | 5,6/6,6; н/з | 15,8/18,6; ОР 0,93; н/з |
| HLA-B5(51) + | 51,0/46,1; ОР 1,2; 0,043 | 67,3/54,7; ОР 1,23; 0,001 | | 67,0/51,5; ОР 1,26; 0,007 |

гии сосудов у мужчин с ББ в российской когорте была сравнима с таковой в Германии (27 и 29,3% соответственно), но оказалось выше, чем в Турции (10,6%) и Иране (6,9%). Доля мужчин с поражением кожи в российской когорте практически не отличалась от таковой в Германии (89 и 84,2% соответственно) и была несколько выше, чем в Иране (70,5%) и Турции (72,4%). Положительный тест патергии у мужчин в российской когорте выявлялся так же часто, как в немецкой (39,6 и 31,5% соответственно), и реже, чем в турецкой (48,7%).

Частота глазной патологии у мужчин в российской когорте оказалась ближе к таковой в иранской популяции (74 и 63% соответственно); в немецкой и турецкой когортах поражение глаз у мужчин встречалось несколько реже (55,3 и 58,1% соответственно). Тромбозы венозных синусов головного мозга у российских пациентов возникали чаще, чем у немецких (соответственно 9 и 4,3%). Не обнаружено гендерной ассоциации для афтозного стоматита, паренхиматозного поражения ЦНС и вовлечения ЖКТ во всех четырех когортах. Поражение суставов у пациентов в российской когорте отмечалось чаще (60%), чем в остальных трех

популяциях. В немецкой когорте больных вовлечение суставов ассоциировалось с женским полом, в отличие от российской, иранской и турецкой когорт, в которых гендерных ассоциаций по данному признаку не выявлено. Язвы гениталий чаще встречались у турецких больных, как у мужчин, так и у женщин (82,5/90,9% соответственно). В Иране и Германии язвы гениталий были более характерны для женщин [24–26].

В российской когорте отмечена связь мужского пола с высокой активностью ББ по индексу ВДСАФ и позитивностью по HLA-B5(51), что согласуется с данными, полученными при изучении иранской и немецкой когорт больных.

Выводы. Таким образом, в российской когорте пациентов мужской пол ассоциируется с более тяжелыми проявлениями ББ: патологией глаз, тромбозами глубоких вен, венозных синусов головного мозга, а также с поражением кожи, язвами гениталий, позитивностью в тесте патергии и по HLA-B5(51). Полученные данные свидетельствуют о том, что мужчинам с ББ необходимо назначать иммуносупрессивную терапию уже на ранних стадиях болезни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета. Москва: ГУ РАМН; 2007. 90 с. [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta* [Behcet's disease]. Moscow: GU RAMN; 2007. 90 p.]
2. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Zouboulis Ch. Epidemiology of Adamantides – Behcet's disease. In: Zierhut M, Ohno S, editors. *Immunology of Behcet's disease*. Lisse; 2003. P. 1-16.
4. Tursen U, Gü rler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2003 May;42(5):346-51.
5. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jan;13(1):57-65. Epub 2016 Jul 11.
6. Takeno M, Ishido T, Horita N, et al. Influence of sex and age on clinical manifestations of Behcet's disease: data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database (P44). *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(Suppl. 115):S172.
7. Bang D, Oh S, Lee KH, et al. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:59-63.
8. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: is there a gender influence on clinical manifestations? *Int J Rheum Dis.* 2012 Jun;15(3):306-14. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01696.x.
9. Namuryudan V, Hatemi G, Sut N, et al. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males

- with Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3 Suppl 72):S32-4.
10. Tugal-Tutkun I, Önal S, Altan Yayıcioglu R, et al. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep; 138(3):373-80.
11. Jacyk WK. Behcet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 2):869-73.
12. Poon W, Verity DH, Larkin GL, et al. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jul;87(7):876-8.
13. Yurdakul S, Hammuryudan V, Yazici H. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jan;16(1):38-42.
14. Kechida M, Ksaa I, Hammami S, et al. Gender influence in Behcet disease: a bicentric Tunisian stud. 18th International Conference on Behcet's syndrome. Rotterdam, Netherlands, 13-15 September 2018.
15. Ishido T. Clinical manifestations of Behcet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1918-1927. doi: 10.1093/rheumatology/kex285.
16. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1078-80.
17. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107. Epub 2013 Feb 26.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
19. Yavuz S, Akdeniz T, Hancer V, et al. Dual effects of testosterone in Behcet's disease: implications for a role in disease pathogenesis. *Genes Immun*. 2016 Sep;17(6):335-41. doi: 10.1038/gene.2016.28.
20. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, et al. Clinical phenotypes of Korean patients with Behcet disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *Korean J Intern Med*. 2018 Sep; 33(5):1025-1031. doi: 10.3904/kjim.2016.202. Epub 2017 Jan 12.
21. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА и др. Болезнь Бехчета и ассоциации с антигеном HLA-B5 (обзор литературы и собственные данные). *Терапевтический архив*. 2010;(5):45-50. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, et al. Behcet disease and association with antigen HLA-B5 (review of literature and own data). *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):45-50 (In Russ.)].
22. Demirseren D, Ceylan G, Akoglu G, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014 Jul 2;13(3):4788-96. doi: 10.4238/2014.July.2.8.
23. Maldini C, Lavalley M, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):887-900. doi: 10.1093/rheumatology/ker428. Epub 2012 Jan 11.
24. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behcet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):121-33. doi: 10.1093/rheumatology/keu247. Epub 2014 Aug 12.
25. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Adult Behcet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jan; 19(1):95-103. doi: 10.1111/1756-185X.12691. Epub 2015 Aug 10.
26. Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioglu M. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):564-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05756.x. Epub 2013 Aug 22.

Поступила 15.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.