

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;288 с.
2. Osteoarthritic Disorders. Kuettner K.E., Goldberg V.M. (ed.). Rosemont, IL: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1995.
3. Seedhom V.B. Conditioning of cartilage during normal activities is an important factor in the development of osteoarthritis. *Rheumatology* 2006;45(2):146—9.
4. Beck M., Leunig M., Clarke E. et al. Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:1012—18.
5. Ganz R., Leunig M., Leunig-Ganz K. et al. The etiology of osteoarthritis of the hip. An Integrated Mechanical Concept. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(2):264—72.
6. Goldring M.B. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(9):1916—26.
7. Mastbergen S.C., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin-E2. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):52—8.
8. Цветкова Е.С. Современная терапия остеоартроза — патогенетическое обоснование. *Тер арх* 2004;5:77—9.
9. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии. *РМЖ* 2004;12:1133—6.
10. Henrotin Y.E. Bone-derived mediators and cartilage degradation. *Ann Rheum Dis* 2006;65:10.
11. Westacott C.I., Webb G.R., Elson C.J. Cells from osteoarthritic bone produce enzymes which degrade cartilage. *Trans Orthop Res Soc* 1998;23:919.
12. Li B., Marshall D., Roe M. et al. The electron microscope appearance of the subchondral bone plate in the human femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *J Anat* 1999;195:101—10.
13. Sowers M.R., Zobel D., Weissfeld L. et al. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty-year follow up of incident cases. *Arthr Rheum* 1991;34:36—42.
14. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthr Rheum* 1991;34:505—14.
15. Watts R., Climil G., Hall F. Oxford Desk Reference: Rheumatology. Oxford: University Press, 2009,603.
16. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 13th ed. W.J. Koopman (ed.). Williams & Wilkins, 1997;2374.
17. Klippel J.H. Primer on the Rheumatic Diseases, 12th ed. In: L.J. Grofford, J.H. Stone, C.M. Weyand. Atlanta, Georgia, 2001.
18. Рекомендации Международного научно-исследовательского общества по проблемам остеоартрита. OARSI, ч. III, 2010 г.

Этнические аспекты ревматических заболеваний

З.С. Алекберова¹, Ф.И. Измаилова², М.Т. Кудайев², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва, ²ГБОУ ВПО ДГМА ФАЗ и СР, Махачкала

Клинические, генетические и терапевтические аспекты ревматических заболеваний (РЗ), в частности болезни Бехчета и системной красной волчанки, в зависимости от этнической принадлежности пациентов широко обсуждаются в литературе. Проблема этнической принадлежности представляется актуальной и должна рассматриваться при решении как клинических, так и терапевтических задач у больных с РЗ.

Ключевые слова: этническая принадлежность, болезнь Бехчета, системная красная волчанка, клинические проявления, эффективность лечения.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова zalekberova@inbox.ru

ETHNIC ASPECTS OF RHEUMATIC DISEASES

Z.S. Alekberova¹, F.I. Izmailova², M.T. Kudayev², E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²Dagestan State Medical Academy, Federal Agency for Health and Social Development

In relation to the ethnicity of patients, the clinical, genetic, and therapeutic aspects of rheumatic diseases (RD), Behcet's disease and systemic lupus erythematosus in particular, are extensively used in the literature.

Ethnicity is a topical problem that must be considered when solving both the clinical and therapeutic problems in patients with RD.

Key words: ethnicity, Behcet's disease, systemic lupus erythematosus, clinical manifestations, treatment effectiveness.

Contact: Zemfira Sadullayevna Alekberova zalekberova@inbox.ru

Клинические, генетические и терапевтические аспекты ревматических заболеваний в зависимости от этнической принадлежности пациентов в последнее время все чаще становятся предметом широкого обсуждения. Значение этой проблемы отчетливо прослеживается при та-

ких заболеваниях, как болезнь Бехчета (ББ) и системная красная волчанка (СКВ).

ББ — редкое заболевание. Частота его существенно различается в разных географических зонах. Эндемичными для ББ являются страны, расположенные вдоль восточ-

Л Е К Ц И Я

Распространенность ББ
в разных регионах мира [2, 3]

Страна	Распространенность ББ на 100 тыс. населения
Турция	80—370
Иран	16, 67
Китай	14, 00
Япония	13, 50
Египет	7, 60
Германия	0, 55
Великобритания	0, 50
США	0, 33
Гавайи	0

ного побережья Средиземного моря и регионы Центральной и Восточной Азии. Расположение этих стран по ходу Великого шелкового пути и ассоциация заболевания с определенным иммуногенетическим маркером HLA B51 поддерживают гипотезу о том, что распространение ББ осуществлялось при миграции древних кочующих племен. Передача генетического материала наряду с экзогенными агентами рассматривается как фактор, обуславливающий экспансию ББ [1].

Распространенность ББ отличается не только в разных странах, но и в различных этнических популяциях, проживающих в одной стране.

Если в северо-восточной части Турции на 100 тыс. населения приходится 370 больных ББ, то в восточно-европейской части страны — только 80.

Как видно из таблицы, ББ чаще всего диагностируется в Турции и редко — в США.

Риск развития ББ в популяции существенно варьирует в зависимости от региона проживания. Например, по данным Ch. Zouboulis и соавт. [3], у турок, проживающих в Германии, риск развития заболевания намного ниже, чем у этой же этнической группы в Турции. Среди турок — жителей Западного Берлина, распространенность ББ составляет 20,75 на 10 тыс. жителей против 0,42 на 100 тыс. в немецкой популяции.

Сходная ситуация отмечена Т. Higohata и соавт. [4]: ББ практически не встречается у японцев, эмигрировавших на Гавайи или в континентальные регионы США, тогда как в самой Японии частота заболевания очень высока. Эти данные дали основание предполагать, что существует ассоциация между генетическими и внешнесредовыми факторами ББ [4, 5].

Есть и другая точка зрения. J. Kohleg и соавт. [6] не заметили этнического влияния на экспрессию ББ, а высокую частоту поражения глаз рассматривают как следствие воздействия экзогенных факторов.

Замечено, что ББ чаще встречается у лиц, живущих между 30 и 45° северной широты, по сравнению с жителями Северной Европы [7].

Заболевание редко наблюдается в Англии и среди чернокожих африканцев и полностью отсутствует у американ-

ских индейцев. В Кувейте бедуины не болеют ББ, тогда как среди других жителей этой страны частота ББ составляет 1,35 на 100 тыс. [8—10].

Согласно недавним исследованиям К. Calamia и соавт. [11], частота ББ в США составляет 0,38 на 100 тыс. населения, что сопоставимо с таковой в других западных популяциях (5,2 на 100 тыс.), но ниже, чем в странах, расположенных по ходу Великого шелкового пути.

Интересные данные имеются в отношении ББ в Иране, который расположен в середине Великого шелкового пути. В этой стране ведутся исследования клинических, генетических, классификационных и этнических аспектов заболевания. F. Davatchi и соавт. [12] приводят данные о частоте ББ трех основных рас — белой (75,4% населения), монголоидной и семитов (25,1; 52,8 и 22,1% соответственно). Авторы полагают, что генетические факторы берут начало от турецкого племени, пришедшего из северных регионов Китая.

Четкая регистрация всех первичных больных ББ — сложная задача [3], что, вероятно, сказывается на результатах эпидемиологических исследований.

Существуют факты, указывающие на различную экспрессию клинического фенотипа в разных этнических группах при ББ. Чтобы подтвердить это положение, ученые из Великобритании проанализировали базу данных Medline и Embase, касающихся эпидемиологии ББ (1996—2005 гг.). Оказалось, что проведено только четыре популяционных исследования, из них — два в Турции. Семь работ носили сравнительный характер, но не были популяционными. Большинство публикаций содержали описание отдельных случаев, число так называемых перекрестных исследований оказалось недостаточным для выявления различий фенотипа ББ в разных популяциях. Авторы приходят к выводу о необходимости проведения популяционных перекрестных (cross-sectional) исследований или исследований «случай-контроль» с использованием стандартных критериев и четкой этнической дефиниции для подтверждения этой гипотезы в последующем [13].

Интерес к проблеме расовой принадлежности при ББ не ослабевает, о чем свидетельствует серия публикаций, появившихся в 2011 г. При сравнении двух когорт больных ББ из США и Японии показано, что язвы гениталий достоверно чаще встречаются у пациентов из США (73% против 54%), тогда как легочные проявления и эпидидимит, напротив, чаще диагностируются в Японии. Один из больших критериев ББ — поражение глаз — наблюдается в Японии в 32,6% случаев, а в США — в 26,7% (но различия недостоверны) [14].

Частота клинических проявлений ББ прослежена у больных разных национальностей, которых мы наблюдали в НИИ ревматологии РАМН.

При оценке тяжести ББ у 180 больных, проживающих на территории России, показано, что увеит встречается у 68,7% азербайджанцев, 57,4% коренных жителей Дагестана и только 36,2% русских. В то же время количество русских больных с поражением желудочно-кишечного тракта выше (36,2%), чем армян (13,8%) [15]. Эти данные подтверждают существование клинического фенотипа ББ, ассоциированного с этнической принадлежностью.

Турецкие ученые [16], наблюдавшие большие когорты больных ББ, недавно вновь подчеркнули, что частота

Л Е К Ц И Я

отдельных проявлений заболевания зависит от региона проживания.

Следует напомнить, что проблема этнической предрасположенности существует и при других ревматических заболеваниях. Еще в 1970 г. М. Siegel и соавт. [17] указали на предрасположенность чернокожих женщин к СКВ.

В 1982 г. зависимость клинических признаков СКВ от расы (белая и черная) и возраста больных продемонстрировали S. Vallo и соавт. [18]. Основные различия касались высокой частоты серозита у пожилых пациентов белой расы с СКВ и более частой гипокомплементемии у молодых пациентов обеих рас.

При анализе особенностей СКВ в трех этнических популяциях отмечено, что у испанцев и афроамериканцев заболевание имеет более высокую активность и начинается в более молодом возрасте по сравнению с больными белой расы [19].

Данные о клинических проявлениях и выживаемости пациентов трех различных рас с СКВ, проживающих в одной географической зоне, опубликовали F. Wang и соавт. [20]. Установлено, что у китайцев была самая высокая частота СКВ, но выживаемость ниже, чем у малайзийцев и индийцев. Антитела к ДНК определялись реже у малайзийцев (58%), чем у китайцев (70%) и индийцев (73%).

В Институте ревматологии РАМН под руководством акад. В.А. Насоновой совместно с ревматологами из Грузии были проведены исследования особенностей СКВ у русских (n=88) и грузин (n=87). Установлено, что у русских больных СКВ в 4 раза чаще наблюдалась фотосенсибилизация. «Бабочка» встречалась в одинаковом числе случаев в сравниваемых популяциях, а дискоидные высыпания опять же чаще наблюдались у русских. Лихорадка в дебюте СКВ в 2 раза чаще отмечалась у грузин. Среди причин такого различия в течении СКВ в разных этнических группах обсуждается влияние внешнесредовых факторов, адаптационных механизмов, например, к воздействию солнечных лучей и др. [21].

Серия работ, опубликованных в 2011 г., свидетельствует о том, что проблема этнической принадлежности при ревматологии остается актуальной. Например, в Лондоне на последнем конгрессе EULAR были представлены кли-

нико-иммунологические особенности некоторых ревматических заболеваний в разных этнических популяциях. С. Maldini и соавт. в популяционном исследовании впервые показали, что у больных неевропейского происхождения с первичным синдромом Шёгрена (n=93) чаще встречались поражение суставов, гипергаммаглобулинемия и позитивность по SSA-антителам по сравнению с больными-европейцами (n=97) [22].

Подчеркивая, что в последние 20 лет достоверно улучшился прогноз при ревматоидном артрите (РА), J. Vartan и соавт. [23] обратили внимание на некоторые особенности, зависящие от этнического происхождения и социально-экономического статуса пациентов. У большой группы больных РА (n=498) с использованием модели мультивариабельной линейной регрессии авторы проанализировали следующие параметры: пол, возраст, образование, активность заболевания по DAS 28, качество жизни (HAQ) и др. с учетом расовой/этнической принадлежности. Среди обследованных были афроамериканцы, испанцы, белые неиспанцы, азиаты, коренные жители и иммигранты. Более низкая активность болезни и лучшие функциональные показатели наблюдались у больных белой расы по сравнению с пациентами других этнических групп, а также у англоговорящих при сопоставлении с незнающими английский язык.

Сегодня проблема этнической принадлежности касается не только клинических аспектов ревматических заболеваний, но и, например, оценки эффективности лечения. Многоцентровое 36-месячное двойное исследование с учетом расовых субгрупп включало 227 больных волчаночным нефритом, ответивших на индукционную терапию (глюкокортикоиды + микофенолата мофетил (ММФ) или внутривенное введение циклофосамида). Далее у этих больных сравнивали эффективность и безопасность лечения ММФ и азатиоприном. Оказалось, что у больных черной расы ответ на ММФ был выше, чем на азатиоприн или внутривенное введение циклофосамида.

Хотя связь эффективности лечения с расовой принадлежностью больных стала изучаться недавно, уже очевидно, что этот фактор важно учитывать при выборе той или иной терапии при ревматических заболеваниях [24].

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ohno S., Ohguchi M., Hirose S. et al. Clouse association of HLA BW 51 with BehcetXs disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455—8.
- Yazici H., Yurdakal S., Hamuryudan V. In: BehcetXs syndrome in Rheumatology. J. Klippel, P. Dieppe (Ed.). London: Mosby, 1998;7.26,1—7.26,6.
- Zouboulis Ch., Kotter I., Djawari D. et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411—22.
- Hirohata T., Kuratsune M., Nomura A. et al. Prevalence of BehcetXs syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J* 1975;34:244—6.
- Marshal S.E. BehcetXs disease. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004;18:291—311.
- Kohler I., Vonthein R., Muller C.A. et al. BehcetXs disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004;31:133—9.
- Chavis P.S., Tabbara K.F. BehcetXs disease. *Int Ophthalm Clin* 1995;35:43—67.
- Direskeneli H. BehcetXs disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA- B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996—1002.
- Ghate J.V., Jorizzo J.L. BehcetXs disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1—18.
- Tuzun Y., Yurdakal S., Mat C.M. et al. Epidemiology of BehcetXs syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996;35:618—20.
- Calamia K., Wilson F., Ycen M. et al. Epidemiology and clinical Characteristics of BehcetXs Disease in the US: population Based Study. *Arthr Rheum* 2009;61(5):600—4.
- Davatchi F., Shahram F., Chams C. et al. Epidemiology of Behcet's disease in Iran. in 8th Intern Congress on Behcet's disease. Program and abst. Reggio Emilia 1998;96. abst.;3.
- Lewis K., Graham E., Stanford M. Systematic review of ethnic variation in the phenotype of Behcet's disease. *Clin Exp Rheum* 2009;27(Suppl. 53):78—51.
- Kobayashi T., Kishimoto M., Swearingen C. et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):160.
- Goloeva R., Alekberova Z. Severity of Behcet's disease in different ethnic groups. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):635.
- Yazici H., Stuebiger N. Behcet's syndrome, relapsing polyhondritis and eye involvement, in rheumatic disease. In: *Eular compendium* 2011;357—64.

17. Siegel M., Holley H.L., Lee S.L. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus: comparative data for New York City and Jefferson county, Alabama, 1956—1965. *Arthr Rheum* 1970;13:802—11.
18. Ballou S., Khan M., Kushner J. Clinical features of systemic lupus erythematosus Differences related to Race and Age Onset. *Arth Rheum* 1982;25(1):55—9.
19. Alarcon G.S., Friendman A.W., Straton K.V. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the Lumina cohort. *Lupus* 1999;8:197—209.
20. Wang F., Wang C., Tan C. et al. Systemic lupus erythematosus in Malaysia. *Lupus* 1997;3:248—53.
21. Алекберова З.С., Насонова В.А., Решетняк Т.М. и др. Особенности системной красной волчанки у русских и грузин. *Науч-практич ревматол* 2001;2:13—7.
22. Maldini C., Seror R., Fain O. et al. Ethnic influences on the frequency and clinical-immunological features of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):297.
23. Barton J., Trupin L., Schillinger D. et al. Racial and Ethnic Disease activity and Function among persons with rheumatoid arthritis from university-Affiliated Clinics. *Arthr Care Res* 2011;63(9):1238—46.
24. Dooley M.A., Appel G.B., Ginzier E. et al. Apreva lupus management study (ALMS) maintenance results analysis by racial subgroup. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):125.

Гипермобильный синдром: Взгляд интерниста

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.А. Котлярова

ГОУ ВПО РНИМУ Росздрава, Москва

Представлены клиническая оценка, подходы к терапии гипермобильного синдрома — одного из вариантов недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов, гипермобильный синдром.

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

HYPERMOBILITY SYNDROME: AN INTERNIST'S VIEW

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, L.A. Kotlyarova

Russian National Research Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

The paper provides a clinical assessment and approaches to therapy for hypermobility syndrome, one of the undifferentiated forms of connective tissue dysplasia.

Key words: connective tissue dysplasia, joint hypermobility, hypermobility syndrome.

Contact: Natalia Grigoryevna Pravdyuk pravda547@yandex.ru

Гипермобильный синдром (ГС) — симптомокомплекс фенотипических признаков и клинических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ), диагностируемый при отсутствии четкой связи с установленным генным или биохимическим дефектом, — остается малоизученной проблемой. Ранее под ГС понимали сочетание гипермобильности суставов (ГМС) и артралгий. Однако в ходе многочисленных исследований была показана связь ГС с болью в спине (БС, дорсалгия) и внесуставными признаками ДСТ, что послужило основанием для разработки диагностических критериев, объединяющих поражение опорно-двигательного аппарата (суставы, позвоночник) и фенотипические маркеры ДСТ (табл. 1) [1]. Истинные показатели распространенности ГС в популяции могут быть значительно выше, а его вклад в формирование клинически очерченных патологических состояний до настоящего времени недооценен. Кроме того, ряд авторов [2, 3] отмечает несостоятельность предлагаемых критериев ГС, полагая, что спектр клинических проявлений ГС значительно шире.

ГС диагностируется на основе общности клинических проявлений и генетически неоднороден. Не определены генетические и нозологические границы между гипермобиль-

ным типом синдрома Элерса—Данло (СЭД) и ГС. Кроме того, показано, что у пациентов с III подтипом СЭД и ГС имеется мутация в генах, кодирующих неколлагеновые молекулы тенасцина X, при этом отмечается снижение уровня сывороточного тенасцина X в обеих группах у гетерозиготных лиц женского пола [4]. Идентификация мутаций тенасцина X — важная модель для изучения генетической основы ГС. Однако ГС может включать в себя мутации не только гена тенасцина X, но и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса [5]. Коллагеновые волокна, придающие соединительной ткани механическую прочность, состоят из множества плотно упакованных цепей коллагена. Коллаген-зависимые заболевания соединительной ткани могут возникать вследствие генетических дефектов коллагеновых волокон, а также генетических дефектов в генах, вовлеченных в биосинтез, посттрансляционные модификации, секрецию, сборку и ремоделирование коллагеновых волокон. Доказано, что ремоделирование (деградация) коллагеновых волокон происходит под влиянием матриксных металлопротеиназ (ММП — коллагеназы). Активность ММП — один из основных предполагаемых механизмов развития ДСТ с разрушением коллагеновых волокон [6].