являются инфекция *H. pylori* у 31 % и дуодено-гастральный рефлюкс – 24 %.

3. Пациентам с дисплазией соединительной ткани для ранней диагностики и уточнения этиопатогенетических особенностей хронического гастрита необходимо проводить скрининговое

эндоскопическое обследование с определением инфекции *H. pylori* в более молодом возрасте и использовать дополнительные диагностические методы (рН-метрия, ультрасонография желудка и двенадцатиперстной кишки, трансабдоминальное УЗИ).

Литература

1. Аруин, Л. И. Новая классификация хронического гастрита / Л. И. Аруин, А. В. Кононов, С. И. Мозговой. – М., 2009. – 14 с.
2. Бабак, О. Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1. – С. 28–30.
3. Ливзан, М. А. Подходы к диагностике и терапии гастрита, ассоциированного с рефлюксом желчи / М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко // Лечащий врач. – 2012. – № 2.
4. Лялюкова, Е. А. Функциональные заболевания органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 14–17.

References

1. Aruin L. I., Kononov A. V., Mozgovo S. I. The new classification of chronic gastritis. M.; 2009. P.1-14.
2. Babak O. Ya. *Gastroenterology*. 2003;3(1):28-30.
3. Livzan M. A., Osipenko M. F. *Therapist*. 2012;2(2).
4. Ljajukova E. A., Livzan M. A. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;4(7):14-17.
5. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations. M.; 2012. P. 1-49.

5. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. – М., 2012. – 49 с.
6. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 5. – С. 113–118.
7. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, В. А. Киприанис. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 112 с.
8. Lin J. K. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis / J. K. Lin, P. J. Hu, C. J. Li [et al.] // *Zhonghua Neike Zazhi*. – 2003. – Vol. 42. – P. 81–83.

6. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2010;5(5):113-118.
7. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Kiprianis V. A. Functional dyspepsia. M.: «MEDpress-inform»; 2011. P. 1-112.
8. Lin J. K., Hu P. J., Li C. J., Zeng Z. R., Zhang X. G. *Zhonghua Neike Zazhi*. 2003;42:81-83.

Сведения об авторах:

Рожкова Мария Юрьевна, ассистент кафедры; тел.: 89088066309; e-mail: marroj@mail.ru

Нечаева Галина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО; тел.: 89139788383; e-mail: profnechaeva@yandex.ru

Лялюкова Елена Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89507886092; e-mail: lyalykova@rambler.ru

Цыкунова Юлия Сергеевна, аспирант

© Коллектив авторов, 2016

УДК 612.75:611.018.2-007.17:616-071.1

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11062>

ISSN – 2073-8137

ОСТЕОАРТРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРМОБИЛЬНОСТЬЮ СУСТАВОВ: СЕМЕЙНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И. А. Викторова, Н. В. Коншу, Д. С. Иванова

Омский государственный медицинский университет, Россия

OSTEOARTHRITIS AT PATIENTS WITH HYPERMOBILITY OF JOINTS: FAMILY STUDIES

Viktorova I. A., Konshu N. V., Ivanova D. S.

Omsk State Medical University, Russia

Гипермобильность суставов является одним из факторов риска возникновения остеоартроза. Отмечена склонность гипермобильности суставов к семейной агрегации. Проведено генеалогическое исследование пробандов с остеоартрозом на фоне сопутствующей гипермобильности суставов и их родственников I, II, III

степени родства. Проводился анализ родословных, определялся тип наследования гипермобильности суставов, коэффициент наследуемости предрасположенности к остеоартрозу, индекс отягощенности наследственного анамнеза. Сделан вывод о том, что остеоартроз является мультифакториальной патологией, ассоциированной с гипермобильностью суставов.

Ключевые слова: гипермобильность суставов, семья, остеоартроз, синдром гипермобильности суставов, генеалогический анализ, дисплазия соединительной ткани

Hypermobility of joints is one of the risk factors for osteoarthritis. A tendency to family aggregation of joints hypermobility cases was registered. A genealogical study of probands suffering from osteoarthritis accompanied by hypermobility of joints and their relatives of I, II, III degrees was carried out. We analyzed the pedigrees, determined the type of inheritance of joints hypermobility, the coefficient of heritability of predisposition to osteoarthritis and index of family history burden. It was concluded that osteoarthritis is multifactorial disorder associated with joint hypermobility.

Key words: hypermobility of joints, family, osteoarthritis, syndrome of family hypermobility of joints, connective tissue dysplasia

Гипермобильность суставов (ГМС) – одно из классических проявлений и один из самых распространенных признаков дисплазии соединительной ткани [1]. Сочетание признаков гипермобильности суставов с клинической симптоматикой (артралгии, вывихи, подвывихи суставов и др.) именуется синдромом гипермобильности суставов (СГМС). Из всех наследственных нарушений соединительной ткани СГМС наиболее распространен, имеет согласованные клинические критерии диагностики [8]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра СГМС выделен в рубрике «Системные поражения соединительной ткани», шифр М 35.7 – «Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок». Точная распространенность гипермобильности суставов в популяции не установлена, по данным различных эпидемиологических исследований она составляет от 6 до 31 % в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности обследуемых [4].

В основе ГМС лежат мутации гена тенаскина-X и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса [11]. Отмечена склонность гипермобильности суставов к семейной агрегации с различным типом наследования (аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным доминантным), большей частью по женской линии [10]. Анализ родословных пациентов с ГМС свидетельствует о наличии в них синдрома гипермобильности суставов, особенно среди родственников первой степени родства, а также негипермобильных «носителей» [9]. К настоящему времени накоплено множество фактов, показывающих взаимосвязь гипермобильности суставов и остеоартроза (ОА) [2, 7]. Возникновение остеоартроза при ГМС обусловлено особенностями биомеханики движений в суставе, сопутствующими ортопедическими аномалиями, нарушениями нервно-мышечного тонуса, суставной проприоцепции и генетическими мутациями [5, 11]. Генетическая теория, согласно которой ГМС может привести к ранним дегенеративным изменениям хряща, следующая: ген, предрасполагающий к гипермобильности суставов, по-видимому, определяет и предрасположенность к остеоартрозу. Из этого следует, что гипермобильность суставов является фенотипическим маркером определенного генотипа, который предрасполагает к преждевременному возникновению остеоартроза.

Цель – проанализировать генеалогические данные о частоте остеоартроза у пациентов с семейной

гипермобильностью суставов, оценить тип наследования ГМС в ассоциации с остеоартрозом.

Материал и методы. Обследован 61 пробанд с остеоартрозом на фоне гипермобильности суставов и 455 их родственников I, II, III степени родства основной группы. Группу сравнения составили семьи 60 пробандов с остеоартрозом без гипермобильности суставов и 180 их родственников I, II, III степени родства. Анализ семей пробандов проводился с помощью генеалогического метода. У всех пациентов существенное внимание уделяли сбору анамнеза с акцентом на выявление в их семьях родственников с остеоартрозом и наличием гипермобильности суставов. Рассчитывался коэффициент наследуемости предрасположенности к остеоартрозу с использованием модели Фальконе. Проводился сегрегационный анализ с расчетом сегрегационных частот по формуле «сибсового» метода М. Вайнберга. Все семьи пробандов анализировались методом количественной оценки отягощенности генеалогического анамнеза с помощью индекса отягощенности наследственного анамнеза.

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости остеоартроза в семьях с гипермобильностью суставов составила 44,8 % (204 больных родственника из 455 обследованных), что значительно превышает данные других исследователей, приводящих цифры от 6 до 26 % [3]. Частота встречаемости ОА в семьях контрольной группы составила 25,2 % (14 больных родственника из 180 обследованных). Распространенность ОА в общей популяции по суммарным данным эпидемиологических исследований составляет 20 %. Частота ОА в семьях с гипермобильностью суставов превышает таковую в семьях без гипермобильности, распространенность ОА в общей популяции и в популяции гипермобильных пациентов свидетельствует о явной ассоциации семейной суставной гипермобильности и остеоартроза.

По данным нашего исследования отмечена зависимость частоты встречаемости ОА от степени родства с пробандом: чем выше степень родства, тем чаще данная патология наблюдалась среди его родственников. Так, в семьях пробандов с ГМС среди родственников I степени родства остеоартроз встречался в 61,3 % случаев, а среди родственников II и III степеней – в 36,1 и 35,4 % случаев соответственно. Оценка влияния частоты ОА среди родственников в семьях с ГМС в зависимости от пола пробанда не выявила значимых различий. Так, частота случаев заболевания среди родственников

пробандов мужского пола по мужской и женской линиям составляет 30,7 и 28,4 % случаев соответственно. Аналогичные данные получены и в отношении пробандов женского пола – родственники по мужской и женской линиям болеют соответственно в 53,8 и 59,3 % случаев, $\chi^2=0,000$ (с поправкой Йетсена), $p=0,996$. Обследование семей показало, что гипермобильность суставов и остеоартроз только по линии матери встречался в 10 семьях (16,4 %), только по линии отца – в 3 семьях (4,9 %). Наиболее часто встречались сочетания: бабушка – мать – пробанд 11,5 %, мать – сибс – пробанд 6,5 %, а линии мать – сибс – пробанд – дочь, мать – сибс – пробанд – племянник, мать – пробанд – племянник – племянница, бабушка – мать – тетя – пробанд – кузина в 3,8 % семей. В 4 семьях при наличии ОА и гипермобильности суставов у пробанда наблюдалось его отсутствие у членов семьи.

Оценка индекса отягощенности по ОА рассчитывалась по формуле J_0 = общее число больных родственников, о заболеваниях которых есть сведения, включая пробанда / общее число родственников, о состоянии здоровья которых есть сведения, включая пробанда. Если значение индекса от 0 до 0,3, то отягощенность генеалогического анамнеза расценивалась как благополучная, 0,3–0,6 – условно благополучная, >0,6 – неблагоприятная. При оценке этого индекса в семьях контрольной группы у 48 (80,0 %) он определен как благополучный, а у 12 (20,0 %) семей условно благополучный. Так как в семьях контрольной группы не выявлено неблагоприятной отягощенности генеалогического анамнеза, то определение типа наследования патологии в них не проводилось. При оценке индекса отягощенности по остеоартрозу в семьях с гипермобильностью суставов лишь у 4 (6,5 %) семей он был определен как благополучный, в 43 (70,4 %) семьях – как условно благополучный и в 14 (23,1 %) – как неблагоприятный.

Установленный факт высокой частоты остеоартроза среди родственников пробандов и характер его распределения в семьях с гипермобильностью суставов свидетельствуют о наличии наследственной предрасположенности. Коэффициент наследуемости (H^2) выражает вклад аддитивных генетических факторов в изучаемый фенотип и имеет значения от 0 до 100 %. Существует соотношение между наследуемостью и теоретическим коэффициентом корреляции между родственниками.

Согласно модели Фалькoner [6], коэффициент корреляции рассчитывался по формуле

$$b = X_q - X_r/a = 0,842 - 0,151/1,4 = 0,49,$$

где X_q – пороговая точка распределения подверженности в популяции; X_r – пороговая точка распределения подверженности среди родственников; a – средняя величина подверженности больных в популяционной выборке. Все величины взяты из таблицы Фалькoner значений X и a для уровней от 0,01 до 50,0 %.

Коэффициент наследуемости определялся по формуле

$$H^2 = b/r = 0,49/2 = 0,245,$$

где r – мера родства (для родственников I степени родства она составляет 2).

Таким образом, наследуемость предрасположенности к остеоартрозу, согласно модели Фалькoner, составила 25 %, остальные 75 % приходятся, вероятнее всего, на средовые факторы.

Поскольку выявлен небольшой вклад (25 %) генетического компонента в детерминации заболе-

вания, это является основанием предположить, что остеоартроз является мультифакториальной патологией, ассоциированной с гипермобильностью суставов.

Проверка гипотезы о моногенной рецессивной природе наследования более сложная задача, чем проверка гипотезы о моногенной доминантной природе из-за погрешностей, заключающихся в вероятности не проявления признака в семье с небольшим числом родственников. Для того чтобы учесть погрешности, вызванные особенностями сбора материала, сегрегационные частоты (SF) рассчитывали по формуле «сибсового» метода М. Вайнберга. В таблице анализа сегрегационной частоты остеоартроза представлены сибства, в которых один из родителей болен, а другой здоров (таблица).

Таблица

Сегрегационный анализ в семьях пробандов с остеоартрозом и гипермобильностью суставов

Размер сибства (s_i)	Количество сибств	Общее количество детей в выбранных сибствах	Количество сибств с пораженными детьми (r_i)			Общее количество пораженных детей
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	
2-сибсовые	24	48	14	9	0	23
3-сибсовые	12	36	5	5	2	12
4-сибсовые	4	16	0	2	2	4
Всего	40	100	19	16	4	39

Оценку сегрегационной частоты получали по формуле (данные взяты из таблицы)

$$SF = \frac{\sum r_i(r_i - 1)}{\sum r_i(s_i - 1)} = \frac{(1 \cdot (1-1) \cdot 14 + 2 \cdot (2-1) \cdot 9 + 1 \cdot (1-1) \cdot 5 + 2 \cdot (2-1) \cdot 5 + 3 \cdot (3-1) \cdot 2 + 2 \cdot (2-1) \cdot 2 + 3 \cdot (3-1) \cdot 2)}{(1 \cdot (2-1) \cdot 14 + 2 \cdot (2-1) \cdot 9 + 1 \cdot (3-1) \cdot 5 + 2 \cdot (3-1) \cdot 5 + 3 \cdot (3-1) \cdot 2 + 2 \cdot (4-1) \cdot 2 + 3 \cdot (4-1) \cdot 2)} = \frac{56}{104} = 0,538,$$

где SF – сегрегационная частота; r_i – количество пораженных детей в семье; s_i – общее количество детей в семье.

Вычисленную сегрегационную частоту сравнивали с теоретически ожидаемой, используя t -критерий Стьюдента, по формуле

$$t = \frac{|SF - SF_0|}{\sqrt{\frac{SF(1 - SF)}{\sum r_i(s_i - 1)}}}, \text{ где } SF - \text{сегрегационная частота; } SF_0 - \text{ожидаемое значение сегрегационной частоты: для аутосомно-рецессивного типа наследования - 0,25; для аутосомно-доминантного - 0,5.}$$

для аутосомно-рецессивного типа наследования – 0,25; для аутосомно-доминантного – 0,5.

$$t_{\text{(аутос - домин)}} = \frac{|0,538 - 0,5|}{\sqrt{\frac{0,538(1 - 0,538)}{104}}} = 0,787; \quad t_{\text{(аутос - рец)}} = \frac{|0,538 - 0,25|}{\sqrt{\frac{0,538(1 - 0,538)}{104}}} = 5,9$$

Тип наследования, вычисленный с помощью «сибсового» метода М. Вайнберга, согласно зако-

нам экспериментальной генетики, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Если значение t превышает величину 2,58, то для анализируемого заболевания гипотеза о соответствии определенному типу наследования отвергается. Учитывая результаты «сибсового» метода сегрегационного анализа, в семьях установлен аутосомно-доминантный тип наследования гипермобильности суставов в ассоциации с остеоартрозом, так как значение $t = 0,787$ ($< 2,58$).

Заключение. В семьях пациентов с гипермобильностью суставов определена высокая частота остеоартроза (44,8 %), превышающая его частоту в семьях

без гипермобильности суставов (25,6 %). Отмечена зависимость частоты остеоартроза от степени родства с пробандом: чем выше степень родства, тем чаще встречается остеоартроз среди родственников пробанда. В семьях установлен аутосомно-доминантный тип наследования гипермобильности суставов в ассоциации с остеоартрозом. Наследуемость предрасположенности к остеоартрозу (по модели Фалькoner) в семьях с гипермобильностью суставов определяет малый вклад генетического компонента в детерминации заболевания: остеоартроз является мультифакториальной патологией, ассоциированной с гипермобильностью суставов.

Литература

1. Беленький, А. Г. Гипермобильный синдром / А. Г. Беленький // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 1. – С. 4–7.
2. Викторова, И. А. Синдром гипермобильности суставов в аспекте риска возникновения остеоартроза / И. А. Викторова, Н. В. Коншу, Д. С. Киселева // Справочник врача общей практики. – 2013. – № 2. – С. 27–35.
3. Bravo, J. F. Clinical study of 972 rheumatological patients with joint hypermobility syndrome (JHS), using the Brighton criteria / J. F. Bravo, C. Wolff, S. Correa // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66, № 2. – P. 244.
4. Clinical profile of Benign joint hypermobility syndrome from a tertiary care rheumatology centre in North India / G. Mullick [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 16, № 5. – P. 590–594.
5. De Paepe, A. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces / A. De Paepe, F. Malfait // Clin. Genet. – 2012. – Vol. 82, № 1. – P. 1–11.
6. Falconer, D. S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives /

- D. S. Falconer // Ann. Hum. Genet. – 1965. – Vol. 29. – P. 51–76.
7. Golightly, Y. M. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project / Y. M. Golightly, A. E. Nelson [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2012. – Vol. 20. – P. 182.
8. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H. A. Bird, A. Child [et al.] // J. Rheum. – 2000. – Vol. 27, № 7. – P. 1777–1779.
9. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: A pilot study on 21 patients / M. Castori [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2010. – Vol. 152, № 3. – P. 556–564.
10. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait [et al.] // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, № 5. – P. 502–507.
11. Zweers, M. C. Tenascin-X: a candidate gene for benign joint hypermobility syndrome and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome? / M. C. Zweers, M. Kucharekova, J. Schalkwijk // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, № 3. – P. 504–505. doi: 10.1136/ard.2004.026559

References

1. Belenky A. G. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – Directory of outpatient physician.* 2008;1:4-7.
2. Viktorova I. A., Konshu N. V., Kiseleva D. S. *Spravochnik vracha obshchey praktiki. – Directory general practitioner.* 2013;2:27-35.
3. Bravo J. F., Wolff C., Correa S. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(2):244.
4. Mullick G., Bhakuni D.S., Shanmuganandan K., Garg M.K., Vasdev V., Kartik S., Jain R. *Int. J. Rheum. Dis.* 2013;16(5): 590-594. doi: 10.1111/1756-185x.12024.
5. De Paepe A., Malfait F. *Clin. Genet.* 2012;82(1):1-11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
6. Falconer D. S. *Ann. Hum. Genet.* 1965;29:51-76. doi: 10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x

7. Golightly Y. M., Nelson A. E., Kraus V. B., Renner J. B., Jordan J. M. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20:182. doi:10.1016/j.joca.2012.02.280
8. Grahame R., Bird H. A., Child A., Dolan A. L., Edwards-Fowler A., Ferrell W., Gurley-Green S., Keer R., Mansi E., Murray K. J., Smith E. J. *Rheum.* 2000;27(7):1777-1779.
9. Castori M., Camerota F., Celletti C., Danese C., Santilli V., Saraceni V. M., Grammatico P. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010;152(3):556-564. doi: 10.1002/ajmg.a.33231.
10. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., Grahame R. *Rheumatology.* 2006;45(5):502-507 doi:10.1093
11. Zweers M. C., Kucharekova M., Schalkwijk J. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64(3):504-505.

Сведения об авторах:

Викторова Инна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии; тел.: (3812)744427, 89069900907; e-mail: vic-inna@mail.ru

Коншу Надежда Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89609873030; e-mail: nadias@mail.ru

Иванова Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: (3812)744427; e-mail: darja.ordinator@mail.ru