

ЛЕКЦИЯ

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. *Arthr 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., Ginzler 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].

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Диагностические критерии ГС (Brighton, 1998)

Диагностические критерии
<p>Большие критерии: счет по шкале Бейтона 4 из 9 или более (на момент осмотра или в прошлом) артралгия >3 мес в >4 суставах</p>
<p>Малые критерии: счет по шкале Бейтона 1—3 из 9 (0—2 для людей старше 50 лет) артралгия в 1—3 суставах или люмбагия >3 мес, наличие спондилолиза, спондилолистеза вывихи/подвывихи в >1 суставе или повторный вывих в 1 суставе периартикулярные поражения >2 локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т. д.) марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост >1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела <0,83, арахнодактилия) аномалии кожи: истончение, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы глазные признаки: нависающие веки или миопия варикозные вены, или грыжи, или опущение матки/прямой кишки.</p>

Примечание. Для установления гипермобильности общепринятой является балльная оценка: 1 балл означает патологическое переразгибание в одном суставе на одной стороне. Максимальная величина показателя, учитывая двустороннюю локализацию, составляет 9 баллов (8 баллов — за 4 первых пункта и 1 балл — за 5-й пункт). Показатель от 4 до 9 баллов расценивается как состояние гипермобильности. ГС диагностируется при наличии 2 больших критериев, или 1 большого и 2 малых критериев, или 4 малых. Достаточно 2 малых критериев, если родственник 1-й линии родства имеет признаки ДСТ

В клинической картине ГС на первый план выступают симптомы поражения опорно-двигательного аппарата. *Дорсалгия* — типичное проявление ГС. У пациентов с ГС наблюдается гипермобильность позвоночника, что сопровождается «слабостью» его связочного и суставного аппарата, в том числе межпозвонкового диска. Недостаточность соединительнотканного фиксирующего аппарата позвоночника под воздействием неблагоприятных факторов (длительные статические нагрузки) влечет за собой перенапряжение его мышечно-связочных структур и появление болевого синдрома. L.G. Larsson и соавт. [7] у 26% рабочих выявили БС, ассоциированную с ГМС. Кроме того, у 40% обследованных с ГМС БС была связана с длительным пребыванием в положении стоя и сидя, и только у 12% рабочих без ГМС отмечалась зависимость БС от статических нагрузок. Эти данные могут свидетельствовать о вкладе мышечно-связочной дисфункции в происхождение БС при ГС и ассоциации БС с одноклеточными провоцирующими факторами. Кроме того, пациенты с ГС составляют группу риска в отношении раннего (в возрасте до 40 лет) развития остеоартроза и дегенерации диска [8]. Спондилолиз, спондилолистез, спондилез вносят самостоятельный вклад в происхождение БС у пациентов с ГС и являются неотъемлемой частью синдрома.

Как показали результаты исследования, проведенного на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, у 22% больных с дебютом БС во второй и третьей декаде жизни имела ГМС. Анализ проявлений дорсалгий показал, что наиболее часто диагностировалась люмбагия, в том числе сочетанная локализация БС. Кроме того, описан хронический, «интермиттирующий» вариант течения БС у пациентов молодого возраста, у 45% которых выявлен ГС. У пациентов с ГС самыми частыми клиническими признаками заболевания были дорсалгии (93,3%), ГМС (70%), артралгии (51,7%) и миопия (43,3%).

Немаловажную роль в развитии БС играет нарушение осанки, которое приводит к развитию дисбаланса мышечно-связочного аппарата позвоночника и появлению БС. В настоящее время функциональное состояние осевого скелета оценивают с помощью компьютерного оптического топографа (КОТ): исследуются параметры, характеризующие

как общие варианты нарушения формы дорсальной поверхности (в различных плоскостях), углы кривизны изгибов (углы Кобба), так и разные варианты скручивания туловища (в разных плоскостях) и выраженности дуг лордозов и кифозов. Основными осевыми нарушениями позвоночника, по данным нашей кафедры, явились сколиоз (45%), ротированная (23,3%) и сколиотическая (16,7%) осанка. Применение КОТ позволяет увеличить число выявленных сколиотических деформаций у пациентов с ГС по сравнению с физикальным обследованием. Кроме того, КОТ помогает определить различные потенциально обратимые типы нарушений осанки, предшествующие структурным изменениям позвоночника. Важной особенностью метода является отсутствие лучевой нагрузки, позволяющее использовать его в широкой врачебной практике у пациентов любого возраста.

Артралгии (полиартралгии) у пациентов с ГС связаны с физической нагрузкой. Наиболее часто в процесс вовлекаются коленные и голеностопные суставы. Причинами болевого синдрома в этом случае являются чувствительность к нагрузке опорных суставов и умеренные ортопедические аномалии (дисплазия тазобедренных суставов, продольное и поперечное плоскостопие), нередко встречающиеся при ГС. Артралгии возникают в молодом возрасте, преимущественно у женщин. *Подвывихи суставов* (в основном голеностопных и коленных) типичны для пациентов с ГС. *Рецидивирующий выпот* в суставе как проявление ГМС — нечастая, но наиболее сложная диагностическая ситуация. Основная особенность синовита при ГМС — непосредственная связь с травмой, невоспалительный характер синовальной жидкости и быстрое обратное развитие. В последующем у этих пациентов может возникнуть стойкая артралгия травмированного коленного сустава, связанная с посттравматической менископатией. *Периартикулярные поражения* (тендинит, эпикондилит, другие энтезопатии, бурсит, туннельные синдромы) встречаются у пациентов с ГС как реакция на необычную (непривычную) нагрузку или минимальную травму. Наиболее полная картина клинических проявлений и потенциальных осложнений ГС (в том числе со стороны опорно-двигательного аппарата) представлена в табл. 2.

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Клинические проявления и потенциальные осложнения ГС [9]

Острые (травматические) проявления	Хронические (нетравматические) осложнения
Рецидивирующие подвывихи голеностопного сустава	Эпикондилит
Разрыв мениска	Тендинит
Частые переломы костей	Синдром ротаторной манжеты плеча
Острые или рецидивирующие подвывихи плеча, надколенника, пястно-фалангового, височно-нижнечелюстного суставов	Бурсит
Травматические артриты	Эпизодические ювенильные артриты (синовиты) коленных суставов (без признаков системной воспалительной реакции)
	Неспецифические артралгии
	Сколиоз
	Боль в спине
	Хондромалиция надколенника
	Остеоартроз
	Фибромиалгия
	Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава
	Карпальный и тарзальный туннельный синдромы
	Акропарестезия
	Синдром грудного выхода
	Плоскостопие
	Синдром Рейно
	Задержка моторного развития (у детей)
	Врожденный вывих бедра

спонтанно. Учитывая повсеместное распределение соединительной ткани, клиническая картина заболевания не ограничивается патологией скелета. Синие склеры, низкий рост, разрушение дентина зубов, прогрессирующая тугоухость в детском и юношеском возрасте, контрактуры, мышечная гипотония и повышенная частота пупочных и паховых грыж, врожденных пороков сердца и нефролитиаза — характерный комплекс патологических изменений при несовершенном остеогенезе. Другие типичные признаки в сочетании с ГМС могут указывать на наличие псевдоахондроплазии (PSACH), синдрома Ларсена, мышечной дистрофии Ульриха и др.

При отсутствии жалоб лечения ГМС не требуется. При умеренных артралгиях показано ограничение физических нагрузок. Необходимо свести к минимуму возможность травмы, как профессиональной, так и спортивной. При упорной боли в одном или нескольких суставах используют эластичные ортезы, обеспечивающие искусственное ограничение объема движений. Немаловажную роль играет укрепление окружающих болезненный сустав мышц с помощью изометрических упражнений, позволяющих оптимизировать локальную биомеханику и уменьшить боль. При развитии реактивных синовитов, периартикулярных поражений в качестве симптоматической терапии показан прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Одним из современных НПВП с селективным

При ГМС необходимы тщательный клинический анализ и дифференцированный диагностический подход. Немаловажную роль в диагностике ГС играет оценка фенотипических маркеров ДСТ. При наличии сопутствующей гиперрастяжимости кожи (толщина кожной складки над ключицами >2 см), атрофичных рубцов, повышенной ранимости кожи в первую очередь следует думать о классическом варианте СЭД (I/II подтип по классификации Villefranche, 1997), а при врожденном вывихе суставов — об артрохалазическом его типе (VII подтип). Обширные кровоподтеки на коже и/или семейный анамнез сосудистых или кишечных разрывов или внезапной смерти — признаки сосудистого, или IV, подтипа СЭД. Если умеренная ГМС сочетается с марфаноидностью, подвывихом хрусталика и/или дилатацией аорты или аневризмой, необходимо думать о синдроме Марфана (Ghent-критерии синдрома Марфана, 1996). Та же клиническая комбинация без глазных и кардиальных проявлений свидетельствует о гипермобильном подтипе СЭД (III подтип). Клиническая картина несовершенного остеогенеза характеризуется повышенной ломкостью костей, переломы возникают при небольших нагрузках или

ингибированием ЦОГ 2 является нимесулид (найз, Dr. Reddy's Lab). Известно, что с антипростагландиновой активностью НПВП связаны их противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее действие, а также побочные эффекты. Принципиально важно, что циклооксигеназа (ЦОГ) существует в виде как минимум двух изоформ — ЦОГ 1 и ЦОГ 2. В отличие от ЦОГ 1 в здоровом организме ЦОГ 2 присутствует в очень малых количествах. Именно ЦОГ 2 играет ключевую роль в образовании так называемых провоспалительных простагландинов, поэтому с ее торможением в основном связано терапевтическое действие НПВП. Привлекательная идея избирательного подавления этой изоформы ЦОГ и прицельного торможения синтеза простагландинов в очаге воспаления с минимизацией побочных эффектов нашла воплощение в селективных ингибиторах ЦОГ 2. Наряду с подавлением активности ЦОГ 2 нимесулид обладает способностью угнетать образование свободных радикалов, а также фактора некроза опухоли α , участвующих в инициации и поддержании воспаления. Кроме того, имеются данные о влиянии нимесулида на ингибирование процессов апоптоза хондроцитов, что позволяет считать тера-

Найз®



**Нестероидный противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**



*

упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



*** Данные продаж бренда Найз за период
1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Мониторинг розничных продаж ЛС в России

Л Е К Ц И Я

пию этим препаратом патогенетически обоснованной при ревматических заболеваниях.

Клинический опыт и постмаркетинговые исследования показали, что найз зарекомендовал себя как эффективный противовоспалительный и анальгетический препарат при ревматических заболеваниях, он отличается относительно невысоким риском гастроинтестинальных осложнений и низким уровнем кардио- и гепатотоксичности, что позволяет считать его безопасным симптоматическим средством для лечения воспаления и боли. Частота побочных эффектов нимесулида составляет 6,8—8,7%, в том числе серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата, — 0,2% [10]. Кроме того, нимесулид широко используется в лечении различных воспалительных заболеваний, показано его преимущество для больных с «аспириновой» астмой. Низкая частота побочных эффектов в сочетании с доступной ценой позволяют повысить приверженность пациентов лечению найзом.

После приема внутрь препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью, максимальная концентрация в крови достигается через 1,5—2,5 ч, период полувыведения — 2—3 ч. Препарат подвергается печеночному метаболизму, выводится почками, при длительном применении не кумулирует. Выпускается в форме таблеток для приема внутрь по 100 мг, максимальная рекомендованная суточная доза — 200 мг.

Для усиления терапевтического эффекта, а также в качестве самостоятельного средства при противопоказаниях к

системному применению НПВП используют нимесулид в форме геля (найз гель). Это средство локальной терапии позволяет создать высокую концентрацию действующего вещества в периартикулярных тканях и практически не поступает в системный кровоток.

Учитывая патогенетическую основу несостоятельности соединительной ткани и системный характер проявлений ГС, основное направление терапии — коррекция нарушенного метаболизма коллагена, что является также существенным фактором профилактики возможных осложнений ДСТ. К препаратам, стимулирующим коллагенообразование, относят аскорбиновую кислоту, препараты мукополисахаридной природы (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат), витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆) и микроэлементы (медь, цинк, магний). Последние являются кофакторами внутри- и внеклеточного созревания молекулы коллагена и других структурных элементов соединительной ткани. Особая роль в регуляции метаболизма коллагена отводится магнию. Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани, участвуют в активации синтеза коллагена фибробластами и укладке коллагеновых волокон в четвертичную структуру. Магниева недостаточность обуславливает хаотичное расположение волокон коллагена, что является основным морфологическим признаком ДСТ [6].

В заключение отметим, что проявления ГС носят, как правило, прогрессирующий характер и приводят к формированию соматической патологии, что требует их своевременной клинической оценки и лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheum* 2000;27:1777—9.
- Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: пространственность и клиничко-инструментальная характеристика: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2004;249 с.
- Mishra M.B., Ryan P., Atkinson H. et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Brit J Rheum* 1996;35:861—66.
- Zweers M.C., Bristow J., Steijlen P.M. et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;73:214—17.
- Grahame R., Bird H. British consultant rheumatologists' perceptions about the hypermobility syndrome: a national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:559—62.
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей. СПб., 2009;185—7.
- Larsson L.G., Mudholkar G.S., Baum J. et al. Benefits and liabilities of hypermobility in the back pain disorders of industrial workers. *J Intern Med* 1995;238(5):461—7.
- Battie M.C., Videman T., Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004;29(23):2679—90.
- Simpson M.R. Benign joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis and Management. *JAOA* 2006;389—97.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ* 2001;9(15):291—2.