

Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация

Алекберова З.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова;
sokrat@iramn.ru

Contact: Zemfira Alekberova;
sokrat@iramn.ru

Поступила 01.04.16

Семейная агрегация (повторные случаи заболевания в семьях пробандов) рассматривается как аргумент в пользу генетической природы болезни Бехчета (ББ). Результаты опроса 180 больных с ББ в трех этнических группах показали, что повторные случаи рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) имелись в 54 семьях (30%): чаще — среди дагестанцев ($n=32$), реже — у чеченцев ($n=12$) и у русских ($n=10$). Таким образом, родственники пробанда с РАС должны быть включены в группу риска по ББ.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; сиблинги; афтозный стоматит; семейная агрегация; этническая принадлежность.

Для ссылки: Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):244–246.

BEHCET'S DISEASE: ETHNOS AND FAMILIAL AGGREGATION

Alekberova Z.S.

Familial aggregation (repeated cases of the disease in the families of probands) is considered as an argument in favor of the genetic nature of Behcet's disease (BD). The results of a survey of 180 patients with BD in three ethnic groups indicated that there were repeated cases of recurrent aphthous stomatitis (RAS) in 54 (30%) families: more commonly among Dagestanis ($n=32$), less commonly in Chechens ($n=12$) and Russians (10). Thus, the relatives of the RAS proband should be included in a group at risk for BD.

Key words: Behcet's disease; siblings; aphthous stomatitis; familial aggregation; ethnicity.

For reference: Alekberova ZS. HLA-B5/51 genotype: Behcet's disease: ethnos and familial aggregation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):244–246 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-244-246>

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит с мультиорганным поражением. Семейная агрегация (повторные случаи ББ в семьях пробандов), наряду с особой географической распространенностью по ходу Великого шелкового пути и ассоциацией с HLA-B51, чаще всего рассматривается как свидетельство генетической предрасположенности к ББ [1, 2].

Первые сведения о случаях семейной агрегации при ББ принадлежат R. Mason и C. Barnes. В 1969 г. они описали две семьи, в одной из которых ББ страдали трое братьев, в другой — мать и дочь [3].

Спустя почти 10 лет японские ученые обратили внимание на то, что 10 больных с ББ (из 226 обследованных) были из пяти семей [4].

В большом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Корее, было установлено, что у 410 пациентов с ББ из 55 семей имелись повторные случаи заболевания: чаще — у матерей пробандов (54,5%) и значительно реже — у отцов (18,2%). У сиблингов (брат или сестра) частота семейной агрегации составила 32,7% [5].

На 8-й международной конференции по ББ (1998) Ch. Zouboulis в сообщении, посвященном эпидемиологии заболевания, подчеркнул, что встречаемость семейной агрегации (полного типа или отдельных признаков ББ) колеблется от нулевой в Греции до 7,4% в Германии [6].

Работ, касающихся семейных случаев ББ, немного. Наиболее подробно эта проблема исследована в Турции. A. Gul и соавт. [1], используя детальный опросник, позволяющий изучить родословные больных, обследовали 170 амбулаторных пациентов. Повторные случаи ББ имелись в 51 (18%) семье, чаще у сиблингов. Высокая частота повторных случаев заболевания у сиблингов и их родителей прослежена среди детей пробандов с ББ [7]. Данные о повторных случаях заболевания в семьях пациентов с ББ, проживающих на территории России, отсутствуют.

Цель нашего исследования — изучить частоту семейной агрегации у больных ББ в трех группах: этнических дагестанцев, чеченцев и русских.

Нами было опрошено 180 больных ББ (пробандов), наблюдаемых амбулаторно или стационарно в период с 2011 по 2014 г. Распределение больных по этнической принадлежности было следующим: 86 дагестанцев, 34 чеченца и 60 русских. Диагноз ББ верифицировался в соответствии с международными критериями ISGBD [8]. Средний возраст больных ББ составил $30,7 \pm 9,6$ года, средняя длительность заболевания — $8,8 \pm 10,1$ года. У каждого пробанда брали интервью по специальному опроснику с целью уточнения родословного дерева и симптомов ББ у родственников.

Полученные результаты показали, что пациенты могли определенно указать лишь наличие рецидивов стоматита среди своих родителей, братьев и сестер, нередко — у кузин и кузенов, тетушек и другой родни.

Поскольку язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости является облигатным и чаще всего первым симптомом ББ, мы сочли возможным рассматривать его как проявление неполного варианта заболевания, при условии что рецидивы возникали более трех раз в год. Заметим, что Н. Ideguchi и соавт. в статье, вышедшей в 2011 г. [9], описывают ряд таких тенденций в течении ББ, как учащение неполных вариантов и снижение числа тяжелых форм ББ.

Результаты опроса 180 пациентов с ББ показали, что повторные случаи рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) имелись в 54 (30%) семьях: чаще — среди дагестанцев ($n=32$; 37%), реже у чеченцев ($n=12$; 22%) и у русских ($n=10$; 18,5%). Таким образом, в дагестанских семьях частота повторных случаев РАС была в 2 раза выше, чем в двух других этнических группах.

Следующий вопрос, который представляет интерес, касался степени родства пробанда с членами семьи, у которых отмечались повторные случаи РАС. В таблице представлена частота РАС у членов семей пробандов с ББ.

У сиблингов повторные случаи РАС встречались чаще, чем у других родственников (см. таблицу). В некоторых семьях РАС имели несколько ее членов. Это так называемый кластерный вариант семейной агрегации [10].

В семьях 13 пробандов с ББ имелись следующие кластерные варианты: брат—отец ($n=3$), брат—сестра ($n=3$), брат—сын ($n=1$), отец—дядя ($n=2$), мать—отец ($n=1$), мать—дочь ($n=1$), дочь—сын ($n=1$), дочь—сестра ($n=1$). В трех семьях РАС наблюдался у трех их членов:

- мать—брат—дядя,
- мать—сын—дочь,
- брат—отец—дядя.

Таким образом, во всех этнических группах наблюдались повторные случаи РАС, при этом не у одного родственника, а у нескольких.

Интерес к семейной агрегации при ББ прослеживается на протяжении многих лет. Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что в двух из 15 известных вариантов классификационных критериев ББ семейная агрегация фигурировала как малый критерий заболевания. Напомним, что первые классификационные критерии ББ были предложены в 1946 г. в США (Н. Curth) [11].

В 1969 г. почти одновременно выходят два варианта классификационных критериев ББ; авторами одного из

них были R. Mason и С. Barnes (Великобритания) [3]. Они выделяют большие и малые критерии.

В число *больших критериев* вошли:

- язвы в ротовой полости,
- язвы гениталий,
- поражение глаз,
- поражение кожи.

К *малым критериям* отнесены:

- желудочно-кишечные проявления,
- кардиоваскулярные проявления,
- тромбофлебит,
- артрит,
- поражение ЦНС,
- случаи заболевания в семьях.

Диагноз считался достоверным при наличии трех больших и двух малых критериев.

В 1986 г. N. Dilsen и соавт. (Турция) предложили свой вариант классификационных критериев ББ [12], в которых «наличие ББ у других членов семьи» тоже рассматривалось как малый критерий.

К сожалению, в международных классификационных критериях ISGBD (1990), наиболее широко используемых при верификации диагноза ББ [8], исключены не только семейная агрегация, но и все малые критерии заболевания, отражающие органную патологию.

Семейная агрегация при ББ наблюдается в разных этнических группах с различной частотой [10]. В Турции она составляет 18,2%, в Корее — 15,4%, в Иране — 15,5%, что значительно выше, чем в Китае (2,6%), Японии (2,2%) и европейских странах (1%) [13].

В нашей работе повторные случаи РАС зафиксированы у родственников 54 (30%) больных ББ, относившихся к трем этническим группам: 32 из этих 54 пробандов оказались дагестанцами, 12 — чеченцами и 10 — русскими.

По мнению ряда авторов, семейные формы ББ чаще всего встречаются у сиблингов (9,1%), что согласуется с нашими результатами. Повторные случаи РАС у сиблингов (брат и сестра; $n=21$) встречались чаще (в 38,8% случаев), чем у других родственников пробанда.

При сопоставлении частоты случаев семейной агрегации при ББ в разных регионах оказалось, что она колеблется в широких пределах.

Даже внутри одной страны значение этого показателя в работах разных авторов существенно различается. Например, в Турции Т. Akpolat и соавт. [14] наблюдали семейную агрегацию в 8,7%, а Р. Feeta и соавт. [10] — в 18,2% случаев.

Большим числом наблюдений располагают F. Shahram и соавт. [15]. При обследовании в Иране 1242 больных с ББ в семьях 68 (5,5%) пробандов были повторные случаи заболевания; в 72% случаев это были родственники первой степени родства (родители, дети, близнецы). Столь значительный разброс частоты (от 1 до 18%) семейных форм ББ может быть обусловлен рядом причин: применением разных методов при сборе данных или сроками наблюдений. Напомним, что самому Х. Бехчету понадобилось 17 лет, чтобы признать трехсимптомный комплекс самостоятельным заболеванием. Известно, что офтальмологическая патология присоединяется к афтозному стоматиту на 3–4-м году заболевания, а язвы гениталий могут рецидивировать всего два-три раза за весь период болезни.

Частота РАС у членов семей
54 пробандов с ББ

Степень родства	Число больных, n (%)
Отец	13 (24)
Мать	11 (20,3)
Сиблинг:	
брат	13 (24)
сестра	8 (14,8)
Сын	2 (3,7)
Дочь	7 (12,9)

Представляется, что на частоту семейной агрегации могут влиять разные факторы, такие как этнос (а не страна проживания пробанда), родственные браки, имеющие место среди определенных этнических групп, возможность проводить исследования в многодетных семьях, где выше вероятность выявить ББ у близнецов или сиблингов.

Мы наблюдаем семью, где имеются повторные случаи ББ у сиблингов (этнических дагестанцев): младший брат (1984 г. р.) имеет полный вариант ББ со следующим генотипом HLA I класса: A9, 10 (26); B51, 8; CW2, 6; BW4, 6. У второго брата (1983 г. р.) на момент обследования отмечаются только PAC и следующий генотип HLA I класса: A2, 10 (26); B8, 12; т. е. отсутствуют B51; CW5, 7; BW4, 6.

Сочетание HLA-B51 и -A26 аллелей, возможно, определило достоверность диагноза ББ по критериям ISGBD у младшего брата [8]. Второй брат страдает PAC всего три года и должен быть включен в группу риска по ББ.

В заключение следует сказать, что мы разделяем точку зрения других авторов [2], что семейная агрегация по-прежнему остается одним из аргументов, свидетельствующих о генетической природе ББ.

Нельзя не согласиться также с мнением известного турецкого ученого А. Gul [1], что сиблингов и других родственников больных ББ с изолированными язвами в полости рта следует включать в группу риска и наблюдать длительно, чтобы в будущем определить, являются ли эти субъекты носителями гена предрасположенности к ББ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gul A, Jnane M, Ocul L, et al. Familial aggregation on Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:622-5. doi: 10.1136/ard.59.8.622
2. Kay T. Genetics of Behcet's disease. *Pathol Res Intern.* 2012; id 912589. P.6.
3. Mason R, Barnes S. Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1969;28:95-103. doi: 10.1136/ard.28.2.95
4. Aoki K, Ohno S, Ohguchi M, et al. Familial Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1978;22:72-5.
5. Lee S, Bang D, Lee E, et al. Behcet's disease. Textbook end atlas. Berlin: Springer Verlag; 2001. P. 17.
6. Zouboulis Ch. In: 8th International Congress on Behcet's disease. Reggio Emilia; 1998. P. 41.
7. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr.* 1999;135:89-93. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70333-1
8. International Study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80.
9. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease in Japan a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheum.* 2011;29 Suppl 67:47-53.
10. Fietta P. Behcet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clin Rheumatol.* 2005;23(4 Suppl 38):96-105.
11. Curth HO. Recurrent genito-oral aphthosis and uveitis with hypopion (Behcet's syndrome). *Arch Dermat Syph.* 1946;54:179-96. doi: 10.1001/archderm.1946.01510370063005
12. Dilsen N, Konice M, Aral O. Our diagnostic criteria for Behcet's disease — an overview. In: Lehner T, Barnes C. Recent advance in Behcet's disease. *Jnt Congr.* 1986;ser.103:177-80.
13. Zouboulis C. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Intern.* 1999;150(6):488-98.
14. Akpolat T, Koc Y, Yeniy Y, et al. Familial Behcet's disease. *Eur J Med.* 1992;1(7):391-5.
15. Shahram F, Chams C, Davatchi F, et al. Familial study in Behcet's disease, analysis of 1242 patients In: 8th International Congress on Behcet's disease. Reggio Emilia; 1998. P. 103.