

О.С. Лобанова^{*}, Е.В. Волошинова

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, г. Саратов

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ, ОСЛОЖНЁННОЙ РАЗВИТИЕМ АА-АМИЛОИДОЗА

Резюме

В статье рассмотрены некоторые особенности течения ССЛ, являющейся одним из вариантов наследственных лихорадок, осложнившейся развитием АА-амилоидоза.

Ключевые слова: периодическая болезнь, АА-амилоидоз.

Abstract

In The article some peculiarities of familial mediterranean fever complicated with AA-amyloidosis are discussed.

Key words: familial mediterranean fever, AA-amyloidosis.

ГК — глюкокортикоиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НС — нефротический синдром, ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ССЛ — один из вариантов наследственных лихорадок. ССЛ протекает с периодически возникающими приступами полисерозита (перитонит, плеврит, редко — перикардит), синовита, интенсивной боли и кратковременной лихорадки. Заболевание наиболее распространено среди представителей древних народов Средиземноморья [1, 2, 5] и чаще встречается у евреев-сефардов, армян, арабов, греков, турков, народов Кавказа и т. д., отсюда другие названия заболевания [4].

В 1908 г. Дженнеуэй и Мозенталь описали случай заболевания у 16-летней еврейской девочки, которая с рождения страдала приступами кратковременных болей в животе и лихорадки. Эти сообщения заставили обратить внимание на периодичность возникновения определённых симптомов, и в 1948 г. Nobart Reimann ввёл термин «периодическая болезнь», описав у представителей, в основном, еврейской национальности периодическую лихорадку, появившуюся в детском возрасте и персистирующую от нескольких до 10 лет с циклами определённой продолжительности [6]. В настоящее время это название не используется и общепринятым является термин «семейная средиземноморская лихорадка». В 1992 г., когда был открыт хромосомный дефект, свойственный данному заболеванию, ССЛ наконец была выделена в самостоятельную нозологическую форму.

В основе ССЛ лежит точечная мутация в гене белка пирина, расположенного в коротком плече 16-й хромосомы (16q) рядом с генами аутосомно-доминантного поликистоза почек и туберозного склероза. Пирин — белок первичных гранул нейтрофилов, активно участвующий в регуляции процессов воспаления. Считается, что пирин стимулирует выработку противовоспалительных медиаторов, позволяет контролировать хемотаксис, стабилизирует мембрану гранулоцитов. Нарушение структуры этого белка, имеющее место при ССЛ, приводит к повышению выработки провоспалительных медиаторов в лейкоцитах, активации микротубулярного аппарата и спонтанной дегрануляции первичных гранул лейкоцитов, активации молекул адгезии и усиленному хемотаксису лейкоцитов, результатом чего является воспаление [4].

На сегодняшний день известно 8 типов мутаций в С-концевом участке гена пирина, при которых происходит замена одной аминокислоты. Наиболее распространены три мутации, на долю которых приходится более 90% случаев ССЛ: М680I (замена изолейцина на метионин), М694V (замена валина на метионин), V726A (замена аланина на валин). Все три мутации насчитывают 2000–2500 лет, поэтому их иногда называют «библейскими». Мутация М680I встречается в основном у армян, М694V и V726A — у всех этнических групп. Дети, имеющие мутацию

^{*} Контакты. E-mail: olobanos@yandex.ru. Телефон: (8452) 49-14-37

M694V, заболевают в более раннем возрасте, течение болезни у них более тяжёлое.

ССЛ протекает в виде приступов, основой которых является спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно на серозных и синовиальных оболочках. В периферической крови повышается количество нейтрофилов и острофазовых белков (С-реактивный, SAA — сывороточный белок амилоида А и др.). Раздражение медиаторами воспаления рецепторов приводит к развитию болевого синдрома, а воздействие большого количества эндогенных пирогенов на центр терморегуляции — к развитию лихорадки.

Одним из осложнений ССЛ является вторичный АА-амилоидоз с преимущественным вовлечением в процесс почек, надпочечников, печени и селезёнки, который, истощая адаптационные возможности организма, приводит к прогрессированию процесса и развитию терминальной почечной недостаточности. По данным разных авторов, частота развития амилоидоза зависит от этнической принадлежности и составляет от 10–40 до 60–70%.

Цель исследования: изучение некоторых особенностей течения ССЛ, осложнившейся развитием амилоидоза. Проанализированы 6 историй болезни пациентов с ССЛ с развитием АА-амилоидоза, находившихся в нефрологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратов в 2005–2013 гг.

По данным литературы, 60% всех больных ССЛ составляют мужчины, однако среди наших пациентов соотношение мужчин и женщин 1:1; возраст — от 29 до 56 лет. Все пациенты были армянской национальности. Диагноз ССЛ был выставлен на основании критериев Тель-Хашомер [3, 7], генетической верификации не проводилось.

Основные критерии заболевания:

- повторные эпизоды лихорадки с полисерозитом;
- амилоидоз типа АА, не связанный с другими причинами;
- хорошая реакция на регулярное лечение колхицином.

Второстепенные критерии:

- повторяющиеся приступы лихорадки;
- сыпь, подобная рожистой;
- наличие ССЛ у родственников первой степени.

Достоверный диагноз устанавливается при наличии 2 основных или при наличии 1 основного и 2 второстепенных критериев. Вероятный диагноз устанавливается при наличии 1 основного и 1 второстепенного критериев.

Манифестация заболевания может приходиться на различный возраст. Чаще всего первые проявления возникают в возрасте от 5 до 15 лет, однако описаны случаи довольно позднего (после 20–25 лет) манифестирования ССЛ [4]. Кроме того, существуют 2 фенотипических варианта ССЛ: при фенотипе I в начале возникает типичная для ССЛ клиника и впоследствии развивается амилоидоз. При фенотипе II амилоидоз считается первичным проявлением, приступы ССЛ присоединяются позднее.

У 4 наших пациентов, вероятно, имел место фенотип I: у 1 пациента первые проявления ССЛ наблюдались с самого раннего детства, у 3 — в возрасте от 10 до 20 лет, однако, несмотря на неоднократные эпизоды заболевания, до установления диагноза ССЛ прошло не менее 20 лет. Лишь 1 пациентке диагноз был поставлен до развития амилоидоза; у 3 больных диагноз ССЛ был выставлен в ходе обследования по поводу НС как проявления вторичного амилоидоза, что и послужило поводом для обращения за медицинской помощью. У 1 пациента дебют заболевания отмечался в возрасте 33 лет: при развитии первого же приступа ССЛ была выявлена массивная протеинурия (фенотип II); диагноз ССЛ был выставлен через год.

Пример из практики

Больной Г., 31 года, армянской национальности. В подростковом возрасте периодически регистрировалась незначительная протеинурия. В возрасте 25 лет поступал в кардиохирургическое отделение Областной клинической больницы с жалобами на постоянную выраженную одышку и фебрильную лихорадку. В ходе обследования были выявлены признаки экссудативного перикардита с угрозой тампонады сердца. Лабораторно сохранялась незначительная протеинурия. Больному был выставлен диагноз острого перикардита, в связи с чем выполнена субтотальная резекция перикарда, назначен преднизолон 30 мг/сут со снижением дозы до полной отмены. В дальнейшем пациент чувствовал себя хорошо, периодически отмечал эпизоды повышения температуры до фебрильных цифр. Через 6 лет пациент поступил в отделение сосудистой хирургии по поводу илеофemorального флеботромбоза, при обследовании был выявлен развёрнутый НС. С целью уточнения генеза НС была проведена диагностическая нефробиопсия, получен положительный результат окрашивания на амилоид. С учётом диагностических критериев Тель-Хашомер пациенту был выставлен диагноз периодической болезни, осложнившейся развитием амилоидоза.

Согласно литературным данным, предрасположенность к ССЛ определяется следующими факторами:

1. Национальность — уже были упомянуты национальности высокого риска, кроме того описаны случаи заболеваний среди евреев-ашкенази, русских, болгар и итальянцев и даже зафиксированы отдельные случаи заболевания среди жителей Скандинавии.

2. Наследственная предрасположенность — частота семейных форм составляет от 7 до 27%. Наиболее низкая вероятность передачи от матери к дочери (2,2%) и наиболее высокая — от отца к сыну (28%). Среди наших пациентов только у 1 больной имелись данные об отягощённой наследственности: несколько родственников по отцовской линии умерли от ХПН.
3. Генетические факторы — аутосомно-рецессивный тип наследования.
4. Связь с конституцией — многие авторы отмечают, что большинство больных ССЛ по физическому развитию отстают от сверстников. По нашим данным, у 1 пациента индекс массы тела превышал нормальные значения (27 кг/м²), у 3 — был менее 18 кг/м², причём это были пациенты с ранней манифестацией симптомов.
5. Факторы внешней среды — известно, что перемена климата и места жительства вызывает урежение или даже исчезновение приступов у некоторых больных ССЛ. Среди обследованных нами больных подобной закономерности не наблюдалось: 3 пациента никогда не жили в Армении, у 2 при перемене места жительства выраженность и частота клинических проявлений осталась прежней. Лишь у 1 пациента при смене климата отмечалось кратковременное улучшение течения заболевания.

У больных ССЛ встречаются следующие основные клинические проявления:

1. Лихорадка — встречается у всех больных.
2. Боль в животе, встречающаяся в 80–90% случаев, возникает в результате асептического перитонита. Клинически он мало отличается от септического, что часто является причиной диагностических ошибок, в результате чего больных оперируют по поводу острого аппендицита, перитонита, холецистита, кишечной непроходимости и пр. Среди наблюдаемых нами больных у 2 была выполнена аппендэктомия. 1 пациентка с наиболее ранней манифестацией заболевания была оперирована 4 раза: в возрасте от 18 до 27 лет ей были выполнены аппендэктомия, удаление кист яичников (дважды), операция по поводу кишечной непроходимости.
3. Суставной синдром. Характеризуется артралгиями и артритами крупных суставов. По различным данным наблюдаются в 35–80% случаев, причём у трети больных артрит является первым признаком ССЛ.
4. Торакальный вариант с плевральным синдромом встречается реже — около 40% случаев.
5. Кожные изменения во время приступа ССЛ встречаются в 20–30% случаев.
6. Другими проявлениями ССЛ могут быть головная боль, асептический менингит, перикардит, миалгия, гепатолиенальный синдром, острый орхит.

Среди наших пациентов у всех 6 отмечались фебрильная лихорадка, у 5 — боли в животе, у 2 — артрит крупных суставов нижних конечностей, развившийся в дебюте заболевания, в 1 случае — плеврит и перикардит.

Развитие амилоидоза у больных семейной средиземноморской лихорадкой

Каждый приступ ССЛ сопровождается выбросом большого количества медиаторов, образованием воспалительных белков. Из тканей и серозных покровов эти белки попадают в кровь, где длительно циркулируют. Перед организмом стоит задача, каким-то образом элиминировать эти белковые вещества. Чем чаще и выраженнее приступы ССЛ, тем острее проблема утилизации. Одним из способов избавиться от избытка циркулирующих белковых молекул является их переработка с образованием нерастворимого белка — амилоида. При ССЛ основой развития амилоидоза является избыточное образование белка-предшественника SAA. Но для образования амилоидного белка необходимы клетки, которые будут его синтезировать — амилоидобласты. Эту функцию выполняют в основном макрофаги-моноциты, а также плазматические клетки, фибробласты, ретикулоциты и эндотелиальные клетки. Макрофаги на своей поверхности перерабатывают АА-белок в полноценные амилоидные фибриллы и откладывают его в межтканевой ткани. Поэтому наибольшее накопление амилоида при ССЛ отмечается в органах, где макрофаги занимают фиксированное положение: почки, печень, селезёнка. Постепенно все увеличивающиеся отложения амилоида приводят к сдавливанию и атрофии паренхиматозных клеток, склерозу и недостаточности органа.

Несмотря на то что амилоидоз может развиваться в любом органе и ткани, амилоидное поражение почек играет определяющую роль для прогноза и жизни больного ССЛ. При развитии АА-амилоидоза почки поражаются в 100% случаев. Только изучение материалов биопсии с обязательным окрашиванием Конго-красным и поляризационной микроскопией позволяет поставить окончательный диагноз АА-амилоидоза. Наиболее достоверной является биопсия почки. Частота выявления АА-амилоидоза в этом случае достигает 90–100%. Чем более распространён процесс, тем больше вероятность выявления АА-амилоида в других местах: ЖКТ — слизистая и подслизистая, слизистая десны, прямая кишка, подкожно-жировая клетчатка. Наиболее информативной среди непечёчных биопсий является биопсия стенки ЖКТ (прямой кишки), при которой вероятность выявления амилоида составляет 50–70%.

У всех наших больных отмечалось развитие амилоидоза, причём почти во всех случаях поводом для обследования и обращения за медицинской помощью стал НС. В ходе обследования исключены другие возможные причины НС и вторичного амилоидоза. У всех пациентов проведена морфологическая верификация амилоидоза (биопсия слизистой прямой кишки или нефробиопсия с обязательным окрашиванием Конго-красным).

Из других проявлений амилоидоза у наших пациентов были выявлены: поражение ЖКТ — у 3, печени и селезёнки — у 2, поражение миокарда и надпочечников — в 1 пациента.

Лечение семейной средиземноморской лихорадкой

За многие годы были опробованы разные средства, включая антибиотики, гормоны, жаропонижающие средства, хлорохин, фенилбутазон, иммунотерапия, психотерапия, гипоаллергенные диеты, ограничение жиров в рационе. Однако изучение результатов лечения, в том числе и отдалённых, показало, что все эти средства неэффективны. В 1972 г. Голдфингер установил, что частота обострений значительно снижается при профилактическом применении колхицина. Эти данные подтверждены контролируемыми исследованиями, проведёнными в США и Израиле. До применения колхицина 5- и 10-летняя выживаемость больных ССЛ с амилоидозом (от начала протеинурии) составляла 48 и 24% соответственно. При лечении колхицином она увеличилась до 100%, а средняя выживаемость возросла до 16 лет. Колхицин эффективен независимо от стадии амилоидной нефропатии.

Колхицин обладает антимиотическим эффектом в отношении амилоидобластов при периодической болезни — макрофагов и стабилизирует мембрану нейтрофилов, препятствуя выбросу пирина. Колхицин в большинстве случаев полностью предотвращает появление приступов ССЛ или значительно снижает их частоту и выраженность, предотвращает развитие амилоидоза почек, снижает выраженность его проявлений.

У одного из наших пациентов мы наблюдали положительный эффект колхицина на течение и прогрессирование ССЛ.

Пример из практики

Больной А., 47 лет, армянской национальности. В возрасте 34 лет впервые отмечал приступ интенсивных болей в животе и лихорадки, при обследовании по этому поводу выявлена массивная протеинурия. Через год – повторный эпизод лихорадки и болей в животе, при обследовании был выявлен амилоидоз. Выставлен диагноз ССЛ, осложнившийся развитием амилоидоза (фенотип II). Пациенту

был назначен колхицин, который он принимал на протяжении 6 лет. В течение этого времени отмечалась определённая стабилизация процесса (редкие малоинтенсивные боли в животе, непостоянная умеренная протеинурия), в связи с чем колхицин был отменён. Через 6 лет отмечался повторный эпизод болей в животе, диарей, фебрильной лихорадки с ознобом, лабораторно – массивная протеинурия без формирования НС.

Таким образом, длительный приём колхицина тормозит прогрессирование амилоидоза и развитие НС.

Известно, что ГК при АА-амилоидозе приводят к прогрессированию заболевания, т.к. усиливают синтез в печени SAA-белка, являющегося предшественником амилоида. У одного пациента мы наблюдали неблагоприятный эффект при назначении высоких доз ГК.

Пример из практики

Больной К., 36 лет, армянской национальности, поступил в нефрологическое отделение Областной клинической больницы в августе 2005 г. по поводу развёрнутого НС; функция почек в это время была сохранной. Результаты нефробиопсии оказались неинформативны, от других видов биопсии пациент отказался. Был выставлен диагноз хронического гломерулонефрита. Пациенту была проведена пульс-терапия (преднизолон 1000 мг), назначен преднизолон в дозе 60 мг/сут. Через месяц протеинурия сохранялась на прежнем уровне, отмечалось незначительное повышение уровня креатинина. Ещё через месяц (в октябре 2005 г.) при очередном обследовании в стационаре у больного развился типичный приступ ССЛ (боли в грудной клетке, лихорадка, выявлен экссудативный плеврит). При повторном сборе анамнеза пациент признался, что подобные эпизоды были и ранее: пациент проживал в Армении, высказывалось предположение о наличии ССЛ, однако при переезде в Россию в течение нескольких лет отмечалась клиническая ремиссия заболевания. При повторной нефробиопсии выявлена положительная окраска на амилоид. Выставлен диагноз ССЛ, преднизолон был отменен, назначен колхицин, однако в течение 3 месяцев у пациента развилась терминальная ХПН.

Среди причин быстрого прогрессирования ХПН в данном случае можно выделить позднюю диагностику заболевания, отсутствие специфической терапии, а также нерациональное применение ГК.

В 2007 г. Frenkel и соавт. [3] сообщили о возможности применения биологических агентов при ССЛ. Препарат анакинра (антагонист рецепторов интерлейкина-1) показан у взрослых и детей в случаях заболевания, резистентных к колхицину.

Выводы

1. ССЛ перестаёт быть «узконациональным» заболеванием и приобретает более широкое значение.

2. Заболевание может встретиться в практике врача любой специальности.

3. Недостаточная осведомлённость врачей приводит к диагностическим ошибкам, больные подвергаются необоснованным повторным хирургическим вмешательствам.

4. Отсутствие специфической терапии приводит к быстрому прогрессированию амилоидоза и развитию терминальной ХПН.

5. Пациенты из групп высокого риска даже при отсутствии типичных клинических проявлений ССА должны быть более тщательно обследованы на предмет наличия амилоидоза.

А

Список литературы

1. Гаспарян А.Ю. Влияние колхицина на диастолический резерв желудочков сердца и состояние лёгочного кровотока при периодической болезни // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 27–30.

2. Карагезян К.Г., Назаретян Э.Е., Завгородняя А.М., Овнанян К.О. Иммунологические показатели в развитии периодической болезни // Тер. архив. 2000. Т. 72, № 10. С. 43–46.
3. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О., Фёдоров Е.С. Современный взгляд на вопросы диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний у детей // Лечащий врач. 2008. № 4. С. 28–33.
4. Малкоч А.В. Периодическая болезнь и почечный амилоидоз у детей // Коллоквиум Педиатрия. 2008. № 1.
5. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Современные аспекты периодической болезни // Медицинская наука Армении. 2000. Т. 40, № 3. С. 22–26.
6. Щербакова М.Ю., Ярошевская О.Ю., Гуревич О.Е., Высоцкая Т.А., Долгина Т.Н., Пронина Л.А. Случай периодической болезни с исходом в амилоидоз у мальчика 15 лет // Педиатрия. 2006. № 4. С. 111–114.
7. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever // Arthritis Rheum. 1997. Vol. 40, № 10. P. 1879–1885.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

2015 год в России объявлен годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Министерством здравоохранения разработана комплексная программа по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которая должна быть реализована в 2015 году. Основные же акценты в этом году будут сделаны на медицинскую профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, проведении диспансеризации и повышении информированности населения о факторах риска, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая важность проблемы, «школы терапевтов», организатором которых выступает журнал «Архивъ внутренней медицины» будут проходить в 2015 году под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ).

Тематики школ будут расширены вопросами профилактики неинфекционных заболеваний, вопросами диспансеризации и диспансерного наблюдения.

С расписанием школ вы можете ознакомиться на сайте журнала и на сайте Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний.

Ждем вас на наших школах!

