

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь)

И.А.Шамов

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Махачкала

Определение. Семейная средиземноморская лихорадка (ССМЛ) имеет множество названий-синонимов: армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джейнуэя—Мозенталя, периодический перитонит, синдром Рейманна, болезнь Сигаля—Маму и др. В России чаще употребляют термин «периодическая болезнь» (ПБ). ССМЛ проявляется периодически рецидивирующим фебрильным серозитом, наиболее часто локализующимся в брюшной полости и часто осложняющимся амилоидозом.

Этиология. Этиологические факторы, способствующие развитию ПБ, в настоящее время установлены достаточно полно. Показано, что она связана с мутацией гена *MEFV* (*Mediterranean Fever*). Ранее считалось установленным, что мутация располагается на коротком плече 16-й хромосомы [1]. В то же время некоторые авторы [2, 3] нашли, что в ряде случаев мутация возникает на 17-й хромосоме. Указанный ген в норме кодирует белок пирин, который регулирует воспалительные процессы и при возникновении дефектности «периодической болезни» нарушается регуляция этих процессов в организме и развивается своеобразное аутовоспалительное заболевание — ПБ.

ПБ — патология, относящаяся к орфанным болезням и встречающаяся чаще среди народов, проживающих в бассейне Средиземного моря.

Болезнь обусловлена мутацией в 16-й хромосоме с нарушением синтеза белка пирина. Имеет довольно четко очерченную клинику, чаще в виде рецидивирующего асептического воспаления серозных оболочек, главным образом брюшины, с температурной реакцией и как бы полным самопроизвольным выздоровлением в межприступном периоде.

При плохом лечении, а иногда и при настойчивом лечении болезнь имеет свойство осложняться вторичным амилоидозом внутренних органов.

Основным лечебным фактором является колхицин, который следует принимать длительное время в дозировке от 1 до 1,5 мг ежедневно.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; клиника; диагностика; лечение.

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (PAROXISMAL POLYSEROSITIS, FAMILIAL RECURRING POLYSEROSITIS, PERIODIC DISEASE)

I.A. Shamov

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia

Paroxysmal polyserositis is an orphan disease most often affecting Mediterranean populations. It is caused by a mutation on chromosome 16 leading to pyrine synthesis disorder. The disease has a characteristic clinical picture, the most prominent manifestation being recurrent aseptic inflammation of serous membranes especially in peritoneum, marked temperature reaction, and apparent spontaneous recovery in the attack-free period. Inadequate or excessively intense treatment may cause complication in the form of secondary amyloidosis of internal organs. The most effective therapeutic modality is daily intake of colchicine at a dose of 1—1.5 mg.

Key words: familial Mediterranean fever; clinical picture; diagnostics; treatment.

Мутаций этого гена выявлено множество (M69V, M6801, V726A, M694V, M680I и др. — более 50). Большая их часть располагается на экзонах 10 и 2 указанного гена. Показано, что тип мутации может иметь значение как для пенетрантности в возрастном аспекте (например, у детей, имеющих мутацию M694V, болезнь развивается в более раннем возрасте), так и для экспрессивности.

Мутации гена передаются по наследству; наследование аутомомно-рецессивное. Последнее означает, что для того чтобы в семье появился больной, оба родителя должны быть носителями дефектного гена.

Нет сомнения, что мутация древняя и имеет место эффект родоначальника и дрейфа гена. В то же время едва ли можно со 100% уверенностью исключить мутацию *de novo*. На практике мы нередко встречаем случаи, когда в семье ни вертикально, ни горизонтально других sibсов выявить не удастся. Вопрос можно решить лишь путем современной молекулярно-генетической диагностики — оценки наличия дефектного гена у родителей.

Патогенез. Рецидивирующее воспаление, которым характеризуются приступы «периодической болезни» (ПБ), связывают с дегрануляцией клеток, следовательно, действуют иммунологические механизмы аллергического или неаллергического типов. Вследствие уменьшения или отсутствия противовоспалительного эффекта пирина в крови активируется провоспалительный цитокин — интерлейкин-1, что ведет к накоплению в крови ряда воспалительных белков, в том числе С-реактивного белка, α_1 -глобулина и др. Последний белок как раз и является предшественником АА-амилоида и ведет к развитию амилоидоза при ССМЛ.

Распространение. Наиболее часто болезнь встречается у жителей Средиземноморского региона — евреев, арабов [4], турок [5], армян [6, 7], марокканцев, египтян, греков [8]. В СССР она чаще встречалась у армян и получила название «армянская болезнь» [9, 10]. С меньшей частотой эта болезнь встречается у представителей всех наций и народностей.

Патоморфологические изменения. Во время приступа ПБ возникают все признаки асептического воспаления серозных оболочек, главным образом брюшины. В экссудате из пораженных областей (брюшина, плевра, серозные оболочки суставов) находят преимущественно полиморфноядерные лейкоциты. В биопсированной ткани выявляются признаки острого воспаления, которые быстро исчезают без последствий. При многократных приступах могут возникать изменения различного характера, но даже в этих случаях грубые морфологические изменения отсутствуют.

Наиболее серьезным из патоморфологических осложнений является развитие амилоидоза [11, 12].

Как уже упоминалось выше, при ПБ находят так называемый тип А амилоида, обозначаемый как АА [13]. Он развивается из сывороточного белка — предшественника ААS, имеющего сродство с сывороточным α_2 глобулином.

Амилоид откладывается во внутренней и средней оболочках артериол и субэндотелиальных областях венул всех органов. Особенно интенсивно в процесс вовлекаются почки, надпочечники, селезенка, альвеолярные перегородки легочной ткани и реже — печеночные синусоиды и мышца сердца.

Клинические проявления. До начала приступов состояние больных бывает таким же, как и у всех представителей популяции. Приступы чаще проявляются в первые 20 лет жизни, реже — в детском или пожилом возрасте.

Первые острые приступы бывают короткими — от 24 до 48 ч, хотя могут продолжаться и целый день. Между приступами больной выглядит и чувствует себя вполне удовлетворительно.

Частота и длительность приступов у разных больных очень различаются: у одних возникают один раз в 2 нед, у других — один раз в месяц, а у третьих могут быть один раз в год. Есть и такие пациенты, у которых приступы не повторяются годами. Как правило, они не развиваются в период беременности и могут иметь место после родоразрешения.

Острые приступы проявляются внезапным подъемом температуры тела — до 39—40°C. Температура обычно сочетается с признаками серозита в пораженной области. Наиболее часто (почти в 95% всех случаев) имеет место поражение брюшной полости с картиной перитонита.

Симптомы в определенной мере варьируют, но часто это локальная боль, которая постепенно может распространиться на всю брюшную полость и нарастать по интенсивности. Одновременно может наблюдаться дефанс мышц живота с картиной заворота кишки. В связи с этим у таких больных часто производят лапаротомию.

У многих больных могут быть проявления вне брюшной полости в виде острого плеврита или артрита. При артрите чаще всего в процесс вовлекаются коленные суставы. Артриты обычно бывают «летучими», завершаются за несколько дней, хотя могут быть и случаи затяжного течения. Рентгенологические данные при артритах неспецифичны. Могут выявляться отек мягких тканей или остеопороз. При длительных частых приступах могут отмечаться такие же изменения, как и при деформирующем остеоартрите. У 25% пациентов могут быть выявлены кожные поражения типа узловатой эритемы или рожистого воспаления.

Имеются предложения (в какой-то мере обоснованные) выделить 4 варианта ПБ: абдоминальный, торакальный, суставной и лихорадочный.

Абдоминальный вариант встречается наиболее часто и при развернутой картине характеризуется симптомами острого живота, что часто служит поводом для оперативного вмешательства. Результаты операции бывают шокирующими: как правило, никакой конкретной болезни не находят. Обнаруживают лишь признаки поверхностного серозного перитонита, при длительном течении болезни — спайки между петлями кишечника.

В отличие от острых хирургических заболеваний брюшной полости все симптомы исчезают спонтанно через 2—4 дня.

Торакальный вариант наблюдается реже и чаще характеризуется картиной сухого плеврита, который возникает то в одной, то в другой половине грудной клетки, редко в обеих. И при этом варианте в отличие от плеврита другой этиологии все признаки болезни спонтанно исчезают через 3—7 дней.

Суставной вариант также развивается в виде острого воспаления сустава — артралгии, моно- и полиартрита. Чаще поражаются голеностопные и коленные суставы.

Суставной вариант может протекать без лихорадки, что затрудняет диагностику, особенно в начале болезни.

Лихорадочный вариант как самостоятельная форма ПБ характеризуется внезапными повышениями температуры тела, причину которых также затруднительно установить. Для дифференциации может быть использовано отсутствие таких характерных для вирусной лихорадки проявлений, как боль в мышцах, глазных яблоках, герпетические высыпания.

Этот вариант также имеет трудности диагностики, особенно (как и при суставном варианте) в начальном периоде.

Течение болезни при всех вариантах, как правило, хроническое, рецидивирующее, но доброкачественное. Обострения протекают стереотипно, различаются лишь по тяжести и длительности. Эта стереотипность, особенно в сочетании с национальностью, является важным моментом, позволяющим установить своевременный и достоверный диагноз и избавить пациентов от многих неприятностей.

Осложнения. Наиболее серьезным осложнением ПБ является прогрессирующий, достаточно часто генерализованный амилоидоз. При этом преимущественно поражаются почки с развитием в последующем хронической почечной недостаточности, что и является наиболее частой причиной смерти пациента с ПБ.

Диагностика. К настоящему времени сформулированы критерии диагностики ССМЛ, в частности критерии Тель Хашомера. Выделяют большие (рецидивирующая лихорадка, сопровождающаяся артритом и/или серозитом; АА-амилоидоз при отсутствии других приводящих к нему заболеваний; хороший результат при лечении колхицином) и малые (рецидивирующая лихорадка, не сопровождающаяся артритом и/или серозитом; эризипелоидоподобная сыпь; ПБ у родственников первой степени родства) критерии.

Указанные критерии в настоящее время едва ли можно рекомендовать для всеобщего использования. Во-первых, в значительной части малых городских, не говоря уже о районных и сельских лечебно-профилактических учреж-

дений Российской Федерации, выявление АА-амилоидоза встретит большие затруднения. Во-вторых, вряд ли можно назвать адекватным в диагностике выжидание проявления эффекта при применении колхицина.

Гораздо более практичными являются критерии, большинство из которых можно определить клинически и которые в последние годы получили признание в РФ и СНГ (в модификации автора лекции).

А. Критерии предположительного диагноза:

- периодически остро возникающие фебрильные синдромы перитонита и/или плеврита (артрита) с наступлением ремиссии в срок до 1 нед даже без всякого лечения;

- частое развитие болезни с детского возраста и стереотипное длительное ее течение с возможным возрастанием частоты и длительности приступов;

- в определенной мере значимость этнонациональной принадлежности;

- достаточно частая встречаемость признаков наследственного характера болезни (наличие в семье других, кроме пробанда, больных — как по вертикали, так и по горизонтали);

- для женского пола — ремиссия во время беременности и рецидивы после родоразрешения;

- положительная проба с внутривенным введением метараминила (при введении этого препарата у больных возникает типичный приступ ПБ, чего не наблюдается у здоровых людей [14, 15].

Б. Верифицирующие критерии:

- выявление мутации гена MEFV.

В РФ в настоящее время в ряде лабораторий определяют мутации гена MEFV, в частности это исследование делают по адресу: Москва, ул. Москворечье, д. 1. Медико-генетический научный центр, кабинет 116; тел. 8(495)2219084.

Установление предварительного диагноза ПБ при наличии приведенных выше критериев не представляет трудностей. К сожалению (возможно, из-за редкости болезни), достаточно часто врачи плохо знакомы с клинической картиной ПБ и делают диагностические ошибки, которые могут иметь серьезные последствия. Так, мы наблюдали за больным ПБ, которого 4 раза оперировали с диагнозами аппендицита, панкреатита, холецистита и заворота кишки. Кстати, именно с этими заболеваниями следует дифференцировать ПБ, особенно при ее первых атаках.

Описаны ошибки и при поражении плевры и суставов, но, к счастью, в этих случаях последствия бывают не столь катастрофичны.

Иногда встречаются пациенты с ПБ, протекающего в виде лихорадки без тканевых поражений. В этом случае нередко устанавливают диагноз «лихорадка неясного генеза».

Сведения об авторе:

Шамов Ибрагим Ахмедханович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Дагестанской медицинской академии; e-mail: ibragim_shamov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Akarsu A.N., Saatci U., Ozen S., Bakkaloglu A., Besbas N., Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 573—8.
2. Kastner D.L., Aksentjevich I., Gruberg L., Balow J., Dean M.,

Лечение. Основным препаратом для терапии ПБ является колхицин [16]. К сожалению, применение колхицина, принося определенную пользу, может иметь самые серьезные последствия для молодого пациента. Препарат вызывает азооспермию и хромосомные аномалии, обрекая больных на бесплодие в последующей жизни.

За рубежом выход видят в сохранении спермы или яйцеклетки в банке спермы, что недоступно народу в нашей стране.

Под нашим наблюдением находится 20 больных ПБ. В зависимости от симптомов мы рекомендуем им следующую схему лечения.

Базисное лечение. Колхицин от 1 до 2 мг в сутки в зависимости от массы тела в течение многих лет. В крайнем случае можно заменить на колхикум дисперт (1 таблетка) 2 раза в сутки, также в течение многих лет.

Профилактика амилоидоза. Делагил (плаквенил) (1 таблетка) после ужина; 10 мес принимать, перерыв 2 мес для профилактики ретинопатии и вновь 10 мес принимать.

Купирование боли. Во время приступа боли — залдиар (2 таблетки) или катадалон по 200 мг (2 капсулы) 2—3 раза в сутки. Можно дюспаталин (1 капсула) и дидцетел (1 таблетка) 3 раза в сутки до купирования боли.

При сильной боли — вводить внутримышечно ксефокам по 8 мг 1—2 раза в сутки или кетанов по 1 мл 2 раза в сутки; 3—4 дня по потребности.

При наличии депрессивных симптомов. Амитриптилин по 10 мг (1 таблетка) утром после еды и в 3—4 ч дня; 3 мес без перерыва.

При приступах следует лечить, но не оперировать!

Описаны также попытки трансплантации костного мозга [17], не имевшие особого успеха.

Прогноз. У больных ПБ без амилоидоза прогноз для жизни благоприятный. Частые приступы болезни могут быть причиной временной нетрудоспособности. Развитие амилоидоза может вести к инвалидности в связи с почечной недостаточностью (чаще до 40-летнего возраста). До применения колхицина 5- и 10-летняя выживаемость больных с амилоидозом (от начала протеинурии) составляла 48 и 24% соответственно. При лечении колхицином она повысилась до 100%, а средняя выживаемость возросла до 16 лет.

Колхицин считается эффективным независимо от стадии амилоидной нефропатии, однако чем раньше начато лечение, тем быстрее наступает положительный результат. В связи с этим очень важно раннее правильное установление диагноза и систематическое лечение колхицином, что следует считать способом не только предотвращения приступов, но и профилактики амилоидоза.

Hampsch K., Gazit E., Kovo M., Pras M. Familial Mediterranean fever: a 90 marker exclusion map and evidence for linkage to chromosome 17. (Abstract) *Cytogenet. Cell Genet.* 1991; 58: 2115.

3. Aksentjevich I., Gruberg L., Pras E., Balow J.E., Kovo M., Gazit E., Dean M., Pras M., Kastner D.L. Evidence for linkage of the gene causing familial Mediterranean fever to chromosome 17q in

- non-Ashkenazi Jewish families: second locus or type I error? *Hum. Genet.* 1993; 91: 527—34.
4. **El-Shanti H., Majeed H.A., El-Khateeb M.** Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet.* 2006; 367: 1016—24.
 5. **Ozdemir A.I., Sokmen C.** Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am. J. Gastroent.* 1969; 51: 311—6.
 6. **Schwabe A.D., Peters R.S.** Familial Mediterranean fever in Armenians: analysis of 100 cases. *Medicine.* 1974; 53: 453—62.
 7. **Rogers D.B., Shohat M., Petersen G.M., Bickal J., Congleton J., Schwabe A.D., Rotter J.I.** Familial mediterranean fever in armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 34: 168—72.
 8. **Papadopoulos V.P., Giaglis S., Mitroulis I., Ritis K.** The population genetics of familial Mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann. Hum. Genet.* 2008; 72: 752—61.
 9. **Айвазян А.А.** Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
 10. **Виноградова О.М.** Периодическая болезнь. М.: Медицина, 1973.
 11. **Шамов И.А.** Амилоидоз. Махачкала: Дагкнигоиздат, 1970.
 12. **Серов В.В., Шамов И.А.** Амилоидоз. М.: Медицина, 1977.
 13. **Knecht A., de Beer F.C., Pras M.** Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102: 71—2.
 14. **Barakat M.H., El-Khawad A.O., Gumaa K.A., El-Sobki N.I., Fenech F.F.** Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1984; 323: 656—7.
 15. **Cattan D., Dervichian M., Courillon A., Nurit Y.** Metaraminol provocation test for familial Mediterranean fever. (Letter) *Lancet.* 1984; 323: 1130—1.
 16. **Zemer D., Pras M., Sohar E., Modan M., Cabili S., Gafni J.** Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New Eng. J. Med.* 1986; 314: 1001—5.
 17. **Touitou I., Ben-Chetrit E., Gershoni-Baruch R., Grateau G., Kastner D.L., Kone-Paut I., Livneh A., Manna R., Mansour I., Ozdogan H., Ozen S., Sarkisian T., Tunca M., Yalcinkaya F.** Allogenic bone marrow transplantation: not a treatment yet for familial Mediterranean fever. (Letter) *Blood.* 2003; 102: 409.
- fever: a 90 marker exclusion map and evidence for linkage to chromosome 17. (Abstract) *Cytogenet. Cell Genet.* 1991; 58: 2115.
3. **Aksentijevich I., Gruberg L., Pras E., Balow J.E., Kovo M., Gazit E., Dean M., Pras M., Kastner D.L.** Evidence for linkage of the gene causing familial Mediterranean fever to chromosome 17q in non-Ashkenazi Jewish families: second locus or type I error? *Hum. Genet.* 1993; 91: 527—34.
 4. **El-Shanti H., Majeed H.A., El-Khateeb M.** Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet.* 2006; 367: 1016—24.
 5. **Ozdemir A.I., Sokmen C.** Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am. J. Gastroent.* 1969; 51: 311—6.
 6. **Schwabe A.D., Peters R.S.** Familial Mediterranean fever in Armenians: analysis of 100 cases. *Medicine.* 1974; 53: 453—62.
 7. **Rogers D.B., Shohat M., Petersen G.M., Bickal J., Congleton J., Schwabe A.D., Rotter J.I.** Familial mediterranean fever in armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 34: 168—72.
 8. **Papadopoulos V.P., Giaglis S., Mitroulis I., Ritis K.** The population genetics of familial Mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann. Hum. Genet.* 2008; 72: 752—61.
 9. **Ayvazyan A.A.** Periodic disease. Yerevan, 1982 (in Russian).
 10. **Vinogradova O.M.** Periodic disease. M.: Medicine, 1973 (in Russian).
 11. **Shamov I.A.** Amyloidosis. Makhachkala, 1970 (in Russian).
 12. **Serov V.V., Shamov I.A.** Amyloidosis. M.: Medicine, 1977 (in Russian).
 13. **Knecht A., de Beer F.C., Pras M.** Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102: 71—2.
 14. **Barakat M.H., El-Khawad A.O., Gumaa K.A., El-Sobki N.I., Fenech F.F.** Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1984; 323: 656—7.
 15. **Cattan D., Dervichian M., Courillon A., Nurit Y.** Metaraminol provocation test for familial Mediterranean fever. (Letter) *Lancet.* 1984; 323: 1130—1.
 16. **Zemer D., Pras M., Sohar E., Modan M., Cabili S., Gafni J.** Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New Eng. J. Med.* 1986; 314: 1001—5.
 17. **Touitou I., Ben-Chetrit E., Gershoni-Baruch R., Grateau G., Kastner D.L., Kone-Paut I., Livneh A., Manna R., Mansour I., Ozdogan H., Ozen S., Sarkisian T., Tunca M., Yalcinkaya F.** Allogenic bone marrow transplantation: not a treatment yet for familial Mediterranean fever. (Letter) *Blood.* 2003; 102: 409.

REFERENCES

1. **Akarsu A.N., Saatci U., Ozen S., Bakaloglu A., Besbas N., Sarfarazi M.** Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 573—8.
2. **Kastner D.L., Aksentijevich I., Gruberg L., Balow J., Dean M., Hampsch K., Gazit E., Kovo M., Pras M.** Familial Mediterranean

Поступила 15.07.13