

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ — ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Е.Ф. Махнырь

Кафедра факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Елена Федоровна Махнырь shostakkaf@yandex.ru

Введение

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, совсем недавно считалась редкой патологией, которая в основном наблюдается у народов средиземноморского бассейна (армяне, евреи и арабы). Однако в настоящее время отмечается тенденция роста заболеваемости и расширения географии распространенности данного заболевания [1]. Например, в Японии среди 320 больных с различными хроническими заболеваниями легких у 3 была установлена ПБ [2]. В Ливане частота ПБ составляет 1:1000 жителей армянской национальности [3], частота ПБ среди курдов Армении — 0,05% [1]. Недостаточная осведомленность практических врачей о ПБ часто приводит к диагностическим ошибкам.

Различными авторами был предложен ряд названий этого заболевания, в основу которых положена одна из характерных черт (периодичность, перитонит, этническая предрасположенность и др.). В англоязычной литературе используется термин «Семейная средиземноморская лихорадка» (Familial Mediterranean Fever (FMF)). Под этим названием ПБ внесена в МКБ X в группе заболеваний суставов. ПБ была признана самостоятельной нозологической единицей после открытия хромосомного дефекта, находящегося в коротком плече 16-й хромосомы [4]. В этиологии ПБ ранее обсуждалась роль инфекционных и аллергических факторов. В настоящее время можно считать доказанной наследственную концепцию этиологии ПБ. Тип передачи не связан с полом и указывает на возможность заболевания у мужчин и женщин в соотношении 2,3:1,0 [5]. В 1997 г. были клонированы ответственный за ПБ ген MEFV (Mediterranean Fever) и 8 основных его мутаций. Ген MEFV располагается в коротком плече 16-й хромосомы центрированно относительно гена гемоглобина- α , рядом с генами, ответственными за аутосомно-доминантный поликистоз почек и туберозный склероз [4]. Каждая мутация может сочетаться с различным набором микросателлитных последовательностей, формируя несколько гаплотипов. Одна из самых распространенных мутаций, M694V [4], состоит в замене валина на метионин в 694-м положении и образует гаплотипы A, B, F, G и др. Все гаплотипы составляют родственную семью не только по M694V, но и по ряду идентич-

ных участков в других микросателлитных последовательностях. Это также подтверждает предположение о путях сохранения или возникновения ПБ в этнических группах. Причина сохранения носительства MEFV остается неясной, однако сочетание с многочисленностью аллелей данной мутации свидетельствует о благоприятных условиях естественного отбора гетерозигот — носителей этих аллелей [5]. Продуктом MEFV является белок пирин, или маренострин. Функции белка остаются невыясненными, однако в структуре пирина обнаружены участки, позволяющие отнести его к RoRet-семье белков ядра, большинство из которых являются факторами транскрипции в клеточном ядре. Одно из отличительных свойств этих белков — наличие V30.2-домена. Все выявленные в настоящее время мутации, ассоциирующиеся с ПБ, касаются изменений в V30.2-зоне пирина [5,6].

В зависимости от клинической картины выделяют абдоминальный, торакальный, суставной и лихорадочный варианты ПБ. Все варианты, кроме периодичности течения, включают 2 обязательных синдрома: кратковременный диффузный асептический серозит и выраженную лихорадку, — которые в течение нескольких дней самостоятельно проходят. Болезнь начинается преимущественно в детском или юношеском возрасте, чаще у мужчин, и характеризуется хроническим течением с обострениями и ремиссиями, возникающими по различным причинам и через разные промежутки времени. Приступ длится от нескольких часов до 3 сут. Межприступный интервал у одного и того же пациента может составлять несколько дней и месяцев, но наблюдаются и ремиссии до нескольких лет. Абдоминальный вариант встречается у 91% больных [5] и сопровождается симптомами раздражения брюшины, снижением перистальтики кишечника. В патологический процесс вовлекаются серозные оболочки, а затем развиваются общие гомеостатические сдвиги и изменения в различных органах и системах организма. Торакальный вариант характеризуется развитием асептического плеврита и отмечается у 57% больных [5]. Артралгии и артриты возникают у 45% пациентов [5] и имеют летучий характер с поражением коленных и голеностопных суставов, не оставляя пролиферативных изменений после окончания приступа. Самым значимым проявле-

нием ПБ является АА-амилоидоз, определяющий тяжесть и прогноз заболевания. Распространено мнение о наследственном характере амилоидоза при ПБ. Нелеченый АА-амилоидоз в рамках ПБ прогрессирует более быстрыми темпами, чем вторичный АА-амилоидоз: 10-летняя выживаемость составляет 24% [6]. Амилоидозу часто сопутствует спленомегалия [7].

В последние годы вводится понятие тяжести ПБ, при этом в качестве критерия учитывают продолжительность приступа (более 72 ч, 24—72 ч, менее 24 ч), его частоту (более 2, 1—2, реже 1 раза в месяц), эффективность колхицина (неэффективен, частично эффективен, эффективен) [5]. Характерный признак заболевания, имеющий диагностическое значение, — это стереотипность приступов. В межприступном периоде больные чувствуют себя практически здоровыми. Некоторые пациенты связывают начало приступов ПБ с умственным и физическим перенапряжением, эмоциональным стрессом. У части больных отмечаются симптомы-предвестники: плохое настроение, общее недомогание, слабость, потеря аппетита, чувство тоски, страха, головная боль, сонливость и т.д.

В 1983 г. Н. Brunner и соавт. предложили следующие дифференциально-диагностические признаки заболевания:

- лихорадка до 38—39°C;
- абдоминалгии;
- плеврит;
- суставные проявления;
- эризипелоидная эритема;
- амилоидоз;
- отягощенный семейный анамнез;
- географическое происхождение;
- терапевтический эффект колхицина (доказательство «ex juvantibus»);
- ненужные оперативные вмешательства;
- спленомегалия.

Перечень болезней, которые следует исключить при постановке диагноза, зависит от того, какие синдромы считаются ведущими при ПБ.

В связи с отсутствием точной этиопатогенетической концепции ПБ вопросы профилактики и лечения остаются не до конца выясненными. Во время приступа широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты, ослабляющие основные клинические симптомы приступа благодаря своему гипотермическому и болеутоляющему действию. В настоящее время с успехом применяется колхицин, который является эффективным средством при профилактике и лечении амилоидоза при ПБ. Механизм действия колхицина пока не совсем понятен. По мнению О.М. Виноградовой и соавт., терапевтическое действие препарата обусловлено стабилизацией мембран лейкоцитов, что препятствует клеточной дегрануляции [8]. А.А. Айвазян считает, что лечебный эффект данного препарата связан с ре-

гуляцией функции Т- и В-систем лимфоцитов, а регуляция обменных и ферментативных процессов происходит вторично [9]. Положительно действие колхицина при амилоидозе, по данным Е.М. Тареева и соавт., связано со снижением синтеза и выделения за пределы клетки SAA-протеина и подавлением образования нерастворимых фибрилл амилоида [10]. Большинство авторов рекомендуют пероральное применение колхицина по 1—2 мг в сутки в 2—3 приема как при неосложненных, так и при осложненных амилоидозом формах ПБ. Лечение колхицином проводят регулярно и длительно. Вместе с тем колхицин изначально неэффективен у 15—20% больных. Факторы, способные предсказать эффект колхицина, в настоящее время неизвестны [8].

Приводим собственное наблюдение случая ПБ.

Описание случая

Больной М., 36 лет, наблюдается на кафедре факультетской терапии РГМУ с 2006 г. Считает себя больным с 8-летнего возраста, когда впервые стал жаловаться на боли в нижних отделах грудной клетки с иррадиацией в лопатку и плечо, одышку, повышение температуры тела до 38,5°C, беспричинные боли в голеностопных, плечевых и коленных суставах. Такие эпизодические приступы возникали 1—2 раза в год. С 14 лет наблюдались боли «по всему животу», иногда с тошнотой и рвотой, приносящей облегчение, повышением температуры тела до 38,5—39°C. Приступы длились в среднем 2—3 дня, сопровождались запором. Спустя 1—2 дня после интенсивных болей на фоне голода болевой синдром постепенно уменьшался и в течение дня появлялся жидкий стул без патологических примесей, на вторые сутки нормализовывалась температура тела. Часто перед появлением эпизодов болей в животе больной отмечает «ауру»: слабость, головную боль, отсутствие аппетита, тошноту. Пароксизмы болей проходят самостоятельно, в межприступный период пациент чувствует себя здоровым, работоспособность сохранена.

Больной неоднократно консультирован хирургом в Российском научном центре хирургии РАМН: клинических признаков тонкокишечной непроходимости нет, показаний к оперативному лечению не выявлено.

Жалуется на периодические боли и припухание правого голеностопного и плечевых суставов, совпадающие по времени с болями в животе и лихорадкой. Отмечает снижение массы тела на 5—6 кг за последние 2 года.

При осмотре: больной пониженного питания, рост 192 см, масса тела 57 кг. Армянин, 36 лет. Тип конституции астенический. Признаки дисплазии соединительной ткани: готическое небо, арахнодактилия, сколиоз. Костная система без патологии. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отеков нет. ЧДД — 19 уд/мин. В легких дыхание везикулярное,

хрипы не выслушиваются. ЧСС — 100 уд/мин. АД — 120/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный, тахикардия, систолический шум над верхушкой сердца. Язык обложен у корня сероватым налетом, суховат. На коже в области крыльев подвздошных костей с обеих сторон — витилиго. Живот не увеличен, правильной формы, не участвует в акте дыхания, болезненный при пальпации во всех отделах, присутствуют симптомы напряжения брюшины. Перистальтика выслушивается, не усилена. Патологических образований не выявлено. В левом подреберье пальпируется увеличенная селезенка. Размеры печени — в норме. Желчный пузырь не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание свободное, не учащенное, безболезненное. Стул без патологических примесей, запор до 3 сут. После разрешения болевого синдрома в животе — поносы до 3 раз в сутки.

Учитывая, что в клинической картине заболевания преобладал болевой синдром в животе с чередованием поносов и запоров, дифференциальный диагноз проводили между болезнью Крона, лимфомой тонкой кишки, амилоидозом кишечника, туберкулезом кишечника, иерсиниозом, болезнью Уиппла.

По лабораторным данным: в клиническом анализе крови в динамике (на фоне болевого абдоминального синдрома) отмечено повышение лейкоцитов до $9,6-11,9 \times 10^9/\text{л}$, с нормализацией показателя при отсутствии болей. Формула крови не изменена, анемии не выявлено. В анализе мочи — без патологических изменений. RW, HBs-антиген, anti-HCV, антитела к ВИЧ — отрицательные. В анализе кала — яйца гельминтов, простейшие не обнаружены. При посеве кала энтеробактерий не обнаружено.

В биохимическом анализе крови показатели — в пределах нормы, но С-реактивный белок высокой чувствительности повышен до 12,51 мг/л (при норме 0—5 мг/л) с нормализацией показателя при стихании болевого синдрома. При исследовании иммунологического статуса выявлено снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов в периферической крови и повышение уровня IgE до 156 МЕ/мл (при норме — до 87 МЕ/мл).

Маркер карциномы поджелудочной железы СА-19-9 — отрицательный, простатический специфический антиген, маркер рака кишечника — результаты отрицательные.

Данные инструментальных методов исследования

УЗИ брюшной полости и почек: размер правой доли печени 14,2 см, эхоструктура однородная, средней эхогенности, без очаговых изменений. Внутривенные протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь размером 6,5 × 3,0 см, стенки пузыря утолщены до 4—5 мм. Поджелудочная железа с четкими ровными контурами, размером 2,8 × 2,3 × 2,4 см. Эхоструктура неоднородная, на фоне сниженной

эхогенности — гиперэхогенные включения. Вирсунгов проток не расширен. Выпота в сальниковой сумке нет. Брюшной отдел аорты без особенностей. Селезенка размером 12,0 × 5,5 см, однородная. Почки с четкими ровными контурами, нормальных размеров. Заключение: хронический бескаменный холецистит, хронический панкреатит.

Ирригоскопия: органических изменений в толстой кишке не выявлено. Умеренная долихосигма. Синдром раздраженной толстой кишки.

Колоноскопия: колоноскоп Экзера проведен на 50 см до границы сигмовидной и нисходящей ободочной кишки, где имеется выраженный фиксированный изгиб. Просвет тонкой кишки не изменен, слизистая оболочка розовая, бархатистая. Илеоцекальный клапан средних размеров, устье его сомкнуто и ориентировано в купол слепой кишки. Просвет толстой кишки во всех отделах не изменен, складки выражены, тонус кишки сохранен, перистальтика активная. Слизистая оболочка слепой, восходящей, ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки розовая, сосудистый рисунок четкий. Сигмовидная кишка извита, не удлинена. Слизистая оболочка прямой кишки слегка гиперемирована, несколько отечна, сосудистый рисунок местами смазан. Заключение: катаральный проктит.

Биопсия прямой кишки: микроматериал представлен кусочками слизистой оболочки толстой кишки с умеренным хроническим воспалением и кровоизлияниями в поверхностных отделах.

ЭГДС (заключение): эндоскопические признаки хиатальной грыжи. Хронический гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: печень не увеличена, с четкими, ровными контурами. Структура паренхимы однородная, показатели плотности — в пределах нормы (60—62 ед. Н). Внутривенные желчные протоки не расширены. Элементы ворот дифференцированы. Желчный пузырь не увеличен, с утолщенной до 3,0—3,5 мм стенкой и перетяжкой в области тела. В просвете пузыря определяется однородное жидкостное содержимое. Селезенка вариантной формы, размерами 98 × 58 × 123 мм (последний размер — вертикальный). Структура гомогенная, обычной плотности (50—52 ед. Н). Поджелудочная железа размерами: головка 23 мм, тело — 16 мм, хвост — 17 мм, однородной структуры, умеренно повышенной плотности (50—52 ед. Н), контуры железы сглажены. Патологии почек не выявлено. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Магистральные сосуды — в пределах возрастной нормы. Заключение: при соответствующей клинической картине не исключаются хронический холецистит, панкреатит. Умеренная спленомегалия.

ЭКГ: синусовая тахикардия до 102 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Систолическая функция сохранена. Дополнительная хорда в полости левого желудочка к апикальной трети МЖП. Диастолическая дисфункция I типа. Проплап передней створки митрального, трикуспидального клапанов (0—1 степени), трикуспидальная регургитация I степени.

Диагноз. С учетом клинической картины заболевания (разлитые абдоминальные боли без четкой локализации, сопровождающиеся повышением температуры тела, артралгиями, заканчивающиеся диареей, лейкоцитоз в период приступа болей, появление СРП), национальной принадлежности, давности заболевания (появление первых симптомов в 8-летнем возрасте), нивелирования клинических симптомов при приеме колхицина в дозе 2 г в сутки больному поставлен диагноз «периодическая болезнь, абдоминальная форма с приступами умеренной частоты, стадия обострения (учащение приступов)».

Во время интенсивного болевого синдрома в животе (с симптомами раздражения брюшины), сочетавшегося с повышением температуры до 38°C и артралгиями плечевого и правого голеностопного суставов, больному был назначен колхицин в дозе 2 мг в сутки в 3 приема, что привело к четкому положительному эффекту. Через 2 сут пациент жалоб не предъявлял и вернулся к обычной трудовой деятельности. При наблюдении больного в течение года не отмечено рецидивов заболевания.

Обсуждение

Трудность постановки диагноза у нашего больного объясняется наличием врожденной мезенхимальной дисплазии с поражением органов-мишеней: сердца, опорно-двигательного аппарата, органов желудочно-кишечного тракта (астеническая конституция, сколиоз, арахнодактилия, готическое нёбо, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, деформация желчного пузыря, долихосигма, первичный пролапс митрального и трикуспидального клапанов, дополнительная хорда в левом желудочке) — с возможным развитием хронического панкреатита (отечно-болевой формы) и хро-

нического бескаменного холецистита. Однако остается неясным генез лихорадочного синдрома.

Сложность диагностики ПБ связана с отсутствием для этого заболевания решающих симптомов. При постановке диагноза ограничиваются выявлением ведущих синдромов. Е. Sohar и соавт. [11] одними из первых предложили следующие критерии для постановки диагноза:

- возникновение кратковременных лихорадочных приступов с нерегулярными межприступными промежутками;
- возникновение приступообразных болей в брюшной или грудной полостях и в крупных суставах вместе с лихорадкой;
- отсутствие другого заболевания с похожими симптомами;
- высокая вероятность возникновения периретикулярного амилоидоза с поражением почек;
- семейный характер заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования;
- поражение уроженцев стран бассейна Средиземного моря.

По мнению В.М. Арутюняна и Г.С. Акопяна [1], ведущими синдромами для диагностики ПБ являются:

- периодически возникающие разлитой перитонит и/или плеврит (2—3 дня), сопровождающиеся сильнейшим болевым синдромом;
- лихорадка, сопутствующая боли;
- амилоидоз;
- терапевтический эффект колхицина.

Авторы отмечают, что амилоидоз развивается далеко не у всех больных, а терапия колхицином не всегда приводит к положительному эффекту, и следовательно, диагностическая ценность этих критериев уступает первым двум.

Представленный нами клинический случай демонстрирует сложность диагностики ПБ, возникающую из-за того, что диагноз ставится путем исключения (*diagnosis per exclusionem*) тех заболеваний, которые по своему клиническому течению похожи на одну из форм ПБ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.; 2000.
 2. Tamura N., Kira S. Human foamy virus and familial Mediterranean fever in Japan. *JAMA* 1995;274:1509.
 3. Pras M., Zemer D., Revach M. et al. Familial Mediterranean fever [in French]. *Ann Med Interne (Paris)* 1981;132(7):461—6.
 4. Pras E., Aksentijevich I., Gruberg L. et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509—13.

5. Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y. et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:268—97.
 6. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза. *Тер арх* 2002;74(6):80—3.
 7. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М., Медицина; 1973.

8. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Чегаева Т.В. и др. Влияние колхицина на течение наследственного и экспериментального амилоидоза. *Тер арх* 1983;55(6):110—4.
 9. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван; 1982.
 10. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Чегаева Т.В. Подходы к лечению амилоидоза. *Урол нефрол* 1983;(6):56—63.
 11. Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227—53.