

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Клиновская А.С., Гургенадзе А.П., Журули Г.Н., Базикян О.А., Абрамян С.А.

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ПРОЯВЛЕНИЯ В ЧЛО

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, 127473, Москва, Россия

Периодическая болезнь (ПБ) — наследственное заболевание, распространенное среди представителей древних народов средиземноморского побережья. На кафедре детской челюстно-лицевой хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова был составлен опросник и проведен ретроспективный анализ проявлений ПБ у пациентов, проживающих на территории РФ. Изучение историй болезни пациентов позволяет отметить, что каждому больному требуется индивидуальный подход к наблюдению, назначению лечения и профилактике частых проявлений приступов. В настоящее время российские специалисты педиатрического профиля мало осведомлены о ПБ. В связи с этим нами было выявлено большое количество ошибок при постановке диагноза.

К л ю ч е в ы е с л о в а : периодическая болезнь; семейная средиземноморская лихорадка; клиника и диагностика; клинический случай; колхицин; обзор

Для цитирования: Клиновская А.С., Гургенадзе А.П., Журули Г.Н., Базикян О.А., Абрамян С.А. Семейная средиземноморская лихорадка. современный взгляд на проблему. Проявления в ЧЛО. Российский стоматологический журнал. 2019; 23 (5): 227-231. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-227-231>

Klinovskaya A.S., Gurgenzadze A.P., Zhuruli G.N., Bazikyan O.A., Abramyan S.A.

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER. THE PRESENT-DAY VIEW OF THE PROBLEM. MANIFESTATIONS OF MAXILLOFACIAL AREA
Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation

Periodic disease — hereditary disease spreaded among the ancient peoples of the Mediterranean coast. The questionnaire and retrospective analysis of manifestations of periodic disease for patients living in the Russian Federation was composed in the child-maxillofacial department of the MSMSU named after A.I. Evdokimov. The research of medical histories of patients let us notice that every patient needs individual treatment and prophylaxis of frequent attacks. Nowadays Russian pediatricians are poorly informed about the periodic disease. As a consequence, we have detected a large number of mistakes in the diagnosis.

К е y w o r d s : periodic disease; familial Mediterranean fever; clinical picture and diagnosing; case report; colchicine; review article.

For citation: Klinovskaya A.S., Gurgenzadze A.P., Zhuruli G.N., Bazikyan O.A., Abramyan S.A. Familial mediterranean fever. the present-day view of the problem. Manifestations of maxillofacial area/ Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2019; 23(5): 227-231. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-227-231>

For correspondence: Klinovskaya A.S. — Ph.D., docent of the department of oral surgery, E-mail: klinskaya@inbox.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 04.10.2019

Accepted 16.10.2019

Цель работы — изучение особенностей течения заболевания у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ) в России. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь (ПБ), — моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое встречается среди популяций, проживающих в бассейне средиземноморского происхождения. Заболевание наблюдается среди евреев, арабов, армян, турок, а также греков, итальянцев, ис-

панцев, что вполне закономерно, учитывая многовековые контакты этих средиземноморских наций (рис. 1).

В странах СНГ свыше 90% больных ПБ составляют армяне. Клинические проявления заболевания описаны у грузин, народов Северного Кавказа, что, скорее всего, связано с влиянием миграционного процесса, роста числа межнациональных браков и ряда других факторов, создающих условия для широкого распространения болезни. Так, ПБ — наиболее распространенное заболевание из группы синдромов, называемых аутовоспалительными наследственными периодическими лихорадками. Заболевание ха-

Для корреспонденции: Клиновская Анна Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии полости рта МГМСУ им. А.И. Евдокимова, E-mail: klinskaya@inbox.ru



Рис. 1. Историческое развитие мутаций гена MEFV — семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты.

характеризуется возвратными приступами лихорадки и асептического полисерозита (перитонит, плеврит, синовит), развитием аутовоспалительного процесса, нарушением функции иммунной системы. Амилоидоз почек — наиболее тяжелое осложнение ПБПБ, ведущее к развитию хронической почечной недостаточности.

Впервые описание пациента с ПБ сделано в 1908 г. Janeway и Mosenthal, а в 1945 г. — S. Siegal [1, 2]. Началом изучения можно считать 1948 г. Тогда Н. А. Reiman охарактеризовал пациентов с периодической лихорадкой, появившейся в детском возрасте, с длительностью в несколько лет и десятилетий с циклами определенной продолжительности, предложив для выделенной им патологии термин «периодическая болезнь» [3]. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка» (Familial Mediterranean Fever). Значительный прогресс в изучении аутовоспалительных синдромов произошел в последнее двадцатилетие XX в. и был обусловлен стремительным развитием молекулярной биологии и молекулярной медицины, установившим генетическую природу указанных состояний. Большой вклад в изучение ПБ в России внес акад. Е.М. Тареев и его школа (О.М. Виноградова и др.)

Безусловно, проблема ССЛ актуальна для российской медицины, поскольку население России формировалось на протяжении столетий как полиэтническое сообщество. На протяжении веков происходило смешение народов. Поэтому представляет интерес изучение ССЛ в российской популяции, в частности, таких ее аспектов, как региональные особенности клинической картины и течения, возраст дебюта, этнический состав пациентов. Почти у 75—89% пациентов ССЛ возникает в возрасте до 20 лет, и эта проблема также нуждается в тщательном исследовании, что особенно важно для специалистов педиатрической специальности [4].

Осведомленность врачей о клинических проявлениях ПБ будет способствовать ранней ее диагностике, началу колхицинотерапии и предупреждению тяжелых осложнений: амилоидоза и спаечной болезни. Это, безусловно, связано также со своевременной дифференциальной диагностикой с другими аутовоспалительными периодическими синдромами.

Этиопатогенез ПБ и по сей день остается наиболее сложной и изучаемой проблемой. Ушли в прошлое многие концепции возникновения ПБ: эндокринная, инфекционная, нейрогенная, метаболическая, которые так и не смогли указать первопричину заболевания. Однако с начальных этапов изучения ПБ всегда подчеркивалось значение несомненно генетического характера болезни в связи с этнической обусловленностью, распространенностью в эндемичном Средиземноморском регионе, частой семейностью, началом болезни в детском возрасте и др.

Мутация гена MEFV локализуется на коротком плече 16-й пары хромосом. К настоящему времени установлено не менее 73 вариантов мутаций, которые являются миссенс-мутациями [5, 6].

Основным звеном в развитии ССЛ является гиперпродукция ИЛ1 β . Во время атаки заболевания у пациентов также возрастают сывороточные уровни ИЛ6, ФНО α , ррФНО55 и ррФНО75, ррИЛ2, т. е. тех же цитокинов, которые обуславливают развитие хронических воспалительных заболеваний суставов. Более того, вне обострения у пациентов с FMF повышаются сывороточные уровни ИФН γ , экспрессия мРНК ИЛ1 β , 6 и 8 в циркулирующих лейкоцитах, что может указывать на непрерывно текущее субклиническое воспаление [7].

Согласно данным центра молекулярной генетики, в Армении 18% составляют больные ПБ — гетерозиготные носители с диагнозом ПБ (чаще всего симптомы заболевания отсутствуют, но они могут передавать мутации следующему поколению или отмечаются отдельные симптомы заболевания или легкая степень тяжести ПБ).

Необходимо и важно проводить выявление мутаций гена MEFV, поскольку генетическое исследование является самым точным методом ранней и окончательной диагностики ПБ, коррекции колхицинотерапии; а также для проведения медико-генетического консультирования при планировании семьи, при наличии больных родственников. Оно позволяет также выявлять случаи с атипичным течением и бессимптомных носителей в отягощенных популяциях.

Обычно, болезнь возникает до 20 лет. Чем раньше возникает болезнь, тем более тяжелый фенотип, что обусловлено экспрессией гена MEFV. Случаи заболевания семейной средиземноморской лихорадкой можно разделить на 2 типа: семейная средиземноморская лихорадка 1-го (рис.2) и 2-го типа (рис. 3).

Так, 1-й тип характеризуется приступами (раз в неделю или раз в несколько лет) серозита и лихорад-

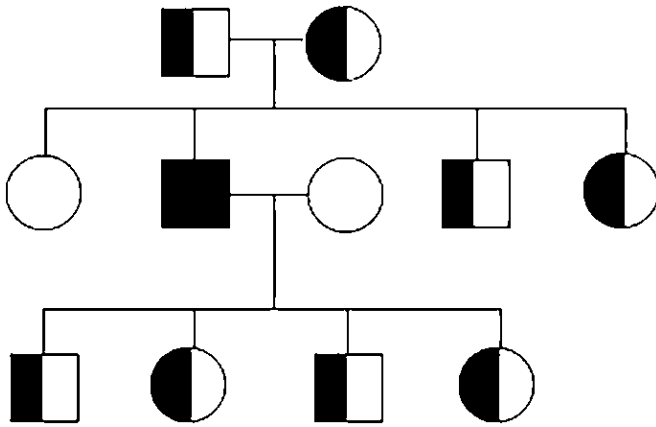


Рис. 2. Аутосомно-рецессивный тип наследования.

ки, продолжающихся 1—4 дня и проходящими самопроизвольно. Приступ может быть вызван стрессом, жирной пищей, переохлаждением, приемом определенных препаратов, инфекциями и менструальным циклом. Перед приступами возникают легкие симптомы (миалгия, головная боль, тошнота, одышка, артралгия, боль в нижней части спины, астения и тревожность), которые продолжаются в течение около 17 ч. Приступ проявляется в виде лихорадки (38—40 °C на протяжении 12—72 ч, не купируется антибиотиками), диффузных или локализованных болей в области живота (часто напоминающих острый живот), запора (диареи у детей), артралгий (в крупных суставах), артрита (в верхних/нижних конечностях/коленных суставах) и болей в груди, вызванных плевритом и/или перикардитом. У 7—40% пациентов также вовлечены кожные покровы. Амилоидоз типа АА может быть серьезным затяжным осложнением. Семейная средиземноморская лихорадка 2-го типа представляет собой фенотип, при котором амилоидоз является первым и единственным проявлением болезни.

Классическим проявлением ПБ являются повторные, длительные эпизоды лихорадки в сочетании с болевым синдромом: абдоминальными болями (асептический перитонит), торакалгией (плеврит), артритами, а также рожеподобной эритемой кожи, в сочетании с повышением уровня неспецифических маркеров острофазного воспаления (СОЭ, С-РП, лейкоциты) (рис. 4).

Клиника ПБ и степень тяжести болезни могут варьировать также в разных этнических группах (см.

**Клинические проявления ПБ у детей
в разных этнических группах (%)**

Симптомы	Турки (110) <i>Yalcin-Kaya et al.</i>	Евреи (101) <i>Gedalia et al.</i>	Арабы (476) <i>Majeed et al.</i>	Армяне (31) <i>Lehman et al.</i>
Абдоминалгия	88	90	81	90
Торакалгия	35	23	41	62
Артриты	19	61	42	80
Рожеподобная эритема	11	34	12	7
Орхит	-	8	4	-
Миалгия	-	13	11	-

Majeed H.A et al., Q.J.Med., 1999; 92: 309-318



Рис. 3. Комплексное наследование (мультифакторное).

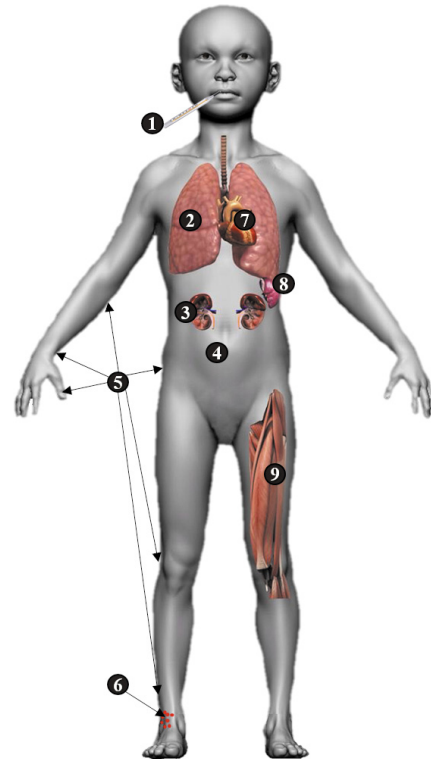


Рис. 4. Основные и дополнительные симптомы периодической болезни.

Основные: 1 — лихорадка, 2 — плеврит, 3 — дисфункция почек, 4 — асептический перитонит, 5 — артрит/артралгия, 6 — рожеподобное воспаление кожи; дополнительные: 7 — перикардит, 8 — спленомегалия, 9 — фибромегалия.

таблицу). По данным РДЦ, приступы ПБ у детей манифестируют в основном в возрасте до 5 лет (78,6 %) с пиком начала болезни в 1—3 года почти у половины из них (42,7%).

Типичные клинические признаки FMF [7]: частые периоды лихорадки с повышением температуры до 40 °C и выше, продолжительностью, обычно, 12—72 ч; интервал между приступами — 3—4 нед; асептический перитонит — острая абдоминальная боль (82—98%); плеврит — острая боль в грудной клетке (30%); перикардит (< 1%); артрит, как правило, моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%); рожеподобная сыпь на голених и стопах. Большинство авторов отмечают, что диагноз ССЛ является в первую очередь клиническим. Особо

важное значение имеет тщательно собранный анамнез родословной. Требуется обратить внимание на наличие периодических лихорадок у ближайших родственников и случаев летального исхода от почечной недостаточности в семье. Следует принимать во внимание национальную принадлежность пациента. Необходимо помнить, что заболевание может встречаться и в этнических группах, для которых оно малохарактерно. Определенной помощью в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV. Однако данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству лабораторий доступно только определение наиболее частых, типичных мутаций. Кроме того, перечень мутаций гена MEFV постоянно расширяется. На сегодняшний день не до конца известны все возможные мутации гена. Поэтому отрицательный результат типирования не должен служить основанием для того, чтобы отвергнуть диагноз FMF. Не случайно, результаты типирования мутаций гена MEFV не входят ни в одни из предложенных диагностических критериев [6, 8, 10—12].

В своих работах Л.В. Козловская (1974) отметила, что диагностике ПБ может помочь определение активности некоторых ферментов, содержащихся в нейтрофильных гранулоцитах и сыворотке крови. При обострении ПБ и в предприступный период отмечаются повышение уровня щелочной фосфатазы и понижение миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах с одновременным повышением их активности в сыворотке крови. Выявлена тенденция к нормализации показателей в послеприступный период, а во время ремиссии активность миелопероксидазы даже повышается [13].

Заключительная диагностика ПБ проводится после обязательного полного клинического обследования больного во время очередного обострения болезни с учетом результатов генетического исследования.

Колхицин в настоящее время является основным препаратом для лечения ПБ и профилактики амилоидоза. Впервые колхицин был получен из двух растений: *Colchicum autumnale* (безвременник) и *Gloria lily*. Рекомендуются дозы препарата для детей до 5 лет составляют 0,5 мг/сут, от 5 до 10 лет — 1 мг/сут, старше 10 лет — 1,5 мг/сут [14]. Максимальной суточной дозой является 2 мг/сут. Если эта доза не предотвращает развитие атак, ее дальнейшая эскалация не имеет смысла [11, 14]. У пациентов, получающих данный препарат, вероятности развития амилоидоза практически нет [10]. Основные побочные действия терапии колхицином — диарея, тошнота и рвота. Могут нарушаться функции костного мозга, печени. В связи с этим в процессе лечения колхицином важно контролировать показатели клинического анализа крови, а также параметров функции печени (АЛТ, АСТ). В качестве симптоматического средства во время атак используют нестероидные противовоспалительные препараты.

Эксперты рекомендуют проводить оценку частоты и характера приступов, а также определять уровень острофазовых показателей у пациентов с ССЛ в межприступный период каждые 6 мес. Во время первого года после манифестации заболевания пациенты должны осматриваться чаще для оценки толерантности и приверженности к лечению. Более частые осмотры могут потребоваться во время коррекции лечения, в особенности у детей. Для стабильных пациентов интервал осмотров можно увеличить до одного раза в год.

Материал и методы

Нами были изучены литературные источники и проведен анализ данных и их статистическая обработка.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов (в возрастной группе 18—25 лет), страдающих семейной средиземноморской лихорадкой и выявлены проявления заболевания в ЧЛЮ.

Выполнено анкетирование среди населения РФ, в котором число респондентов составило 510. Среди опрошенных 265 (52%) представителей армянской, 201 (39,4%) представитель русской и 44 (9%) представителя другой национальности.

Результаты

Проанализировав данные из литературных источников и данные анкетирования, можно пронаблюдать схожие показатели. Так, по результатам анкетирования максимальная распространенность носительства гена MEFV среди представителей армянской национальности составила 1 : 85, а по данным литературы — 1 : 100. Изучение историй болезни пациентов, страдающих ПБ, позволяет отметить, что каждому больному требуется индивидуальный подход в назначении лечения, профилактике частых приступов и наблюдении. В настоящее время специалисты педиатрического профиля мало осведомлены о ПБ. Проанализировав данные анкетирования и литературных источников, мы выявили большое количество ошибок при постановке диагноза. Актуальность проблемы ранней диагностики и изучения особенностей течения заболевания у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой среди населения РФ довольно высока. У 86,5% респондентов появился интерес к более подробному изучению особенностей клиники и течения ПБ, среди которых есть также студенты медицинских вузов РФ.

Выводы

В результате проделанной нами работы, а именно, составления литературного обзора, проведения анкетирования и изучения историй болезни были сделаны следующие выводы.

Особенности течения заболевания у пациентов с ПБ в России недостаточно изучены и требуют более детального рассмотрения.

Помимо типичных проявлений ПБ (лихорадка; суставные, торакальные, абдоминальные боли), проявления заболевания в ЧЛЮ остаются незамеченными специалистами смежных профилей, что затрудняет диагностику и дальнейшее ведение пациента.

Актуальность изучения особенностей течения ПБ в РФ очень высока.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drenth G., van der Meer GW. Hereditary Periodic fever. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 1748—57. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010200>.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1945; 23: 1—21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-23-1-1>.
3. Reimann H.A. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA.* 1948; 136: 239—44. <https://doi.org/10.1001/jama.1948.02890210023004>.
4. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему, *Современная ревматология*. 2013; 1: 24—30. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2363>.
5. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292:8 6—98. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00504.2006>.
6. Lidar M., Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Netherl. J. Med.* 2007; 65: 318—24.
7. Notamicola C., Didelot M.N., Seguret F. et al. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun.* 2002; 3: 43—5. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363813>.
8. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. *Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты)*. М.: МИА, 2000.
9. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. *Клиницист* 2008; 2:6—15.
10. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162: 449—54. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1223-x>.
11. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B., Frenkel J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Disease.V.6. Pediatracs in Systemic Autoimmune Disease*. R. Cimas, T. Lehman (eds). Elsevier, 2008; 119—35. [https://doi.org/10.1016/S1571-5078\(07\)06014-X](https://doi.org/10.1016/S1571-5078(07)06014-X).
12. Ганджа И.М., Децик Ю.И., Пелешчук А.П. и др. Редкие и атипичные синдромы заболевания в клинике внутренних заболеваний/ Под ред. И.М. Ганджи. Киев: Здоров'є, 1982. (in Russian)

13. Kalinich T., Haffer D., Niehues T. et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever. Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474—83. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1434>.

REFERENCES

1. Drenth G., van der Meer GW. Hereditary Periodic fever. *New Engl. J. Med.* 2001; 345: 1748—57. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010200>.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1945; 23: 1—21. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-23-1-1>.
3. Reimann H.A. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA.* 1948; 136: 239—44. <https://doi.org/10.1001/jama.1948.02890210023004>.
4. Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Sovremennyya revmatologiya*. 2013; 7(1): 24—30. (in Russian) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2363>.
5. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292:8 6—98. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00504.2006>.
6. Lidar M., Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Netherl. J. Med.* 2007; 65: 318—24.
7. Notamicola C., Didelot M.N., Seguret F. et al. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun.* 2002; 3: 43—5. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363813>.
8. Arutyunyan V.M., Akopyan G.S. *Periodic disease (etiopathogenetic and clinical aspects)*. [Periodicheskaya bolezni' (etiopatogeneticheskie i klinicheskie aspekty)]. Moscow: MIA; 2000. (in Russian)
9. Rameev V.V., Simonyan A.Kh., Sarkisova I.A. et al. Amyloidosis and hereditary periodic auto-inflammatory syndromes. *Klinitsist*. 2008; 2: 6—15. (in Russian)
10. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162: 449—54. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1223-x>.
11. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B., Frenkel J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Disease.V.6. Pediatracs in Systemic Autoimmune Disease*. Ed. R. Cimas, T. Lehman. Elsevier, 2008; 119—35. [https://doi.org/10.1016/S1571-5078\(07\)06014-X](https://doi.org/10.1016/S1571-5078(07)06014-X).
12. Gandzha I.M., Detsik Yu.I., Peleshchuk A.P. et al. *Rare and atypical syndromes of the disease in the clinic of internal diseases*. [Redkie i atipichnye sindromy zabolevaniya v klinike vnutrennikh zabolevaniy]. Ed. I.M. Gandzha. Kiev: Zdorov'e; 1982. (in Russian)
13. Kalinich T., Haffer D., Niehues T. et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever. Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474—83. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1434>.

Поступила 04.10.2019
Принята в печать 16.10.2019