

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ф.Б. АЛИДЖАНОВ, Д.М. САБИРОВ, С.Э. ХАЙДАРОВА

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

F.B. ALIDJANOV, D.M. SABIROV, S.E. KHAYDAROVA

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers
Republican Research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

Семейная средиземноморская лихорадка является самым распространенным в мире моногенным аутовоспалительным заболеванием. В мире зарегистрировано более 100 тысяч пациентов с данным заболеванием. К настоящему времени доказано, что причиной ССЛ являются мутации гена MEFV, расположенного на коротком плече 16-й хромосомы. Заболевание имеет отчетливую этническую предрасположенность и проявляется рецидивирующими атаками фебрильной лихорадки продолжительностью 6–72 ч, сопровождающейся явлениями асептического перитонита, плеврита, артритов, воспалительной сыпи. Тяжесть заболевания определяется не только атаками системного воспаления, существенно ухудшающими качество жизни, но и высоким риском развития АА-амилоидоза, который может привести к почечной недостаточности и гибели пациента.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодический перитонит, периодическая болезнь, армянская болезнь, еврейская болезнь, периодический серозит, пароксизмальный синдром Джэйнуэя–Мозенталя.

Familial Mediterranean fever is the most common monogenic autoinflammatory disease in the world. More than 100 thousand patients with this disease are registered in the world. It has now been proven that FMF is caused by mutations in the MEFV gene, located on the short arm of chromosome 16. The disease has a distinct ethnic predisposition and is manifested by recurrent attacks of febrile fever lasting 6–72 hours, accompanied by symptoms of aseptic peritonitis, pleurisy, arthritis, and inflammatory rash. The severity of the disease is determined not only by attacks of systemic inflammation, which significantly worsen the quality of life, but also by a high risk of developing AA amyloidosis, which can lead to renal failure and death of the patient.

Key words: familial Mediterranean fever, periodic peritonitis, periodic disease, Armenian disease, Jewish disease, periodic serositis, paroxysmal Janeway Mosenthal syndrome

DOI: <https://doi.org/10.54185/TBEM/vol16 iss4/a14>

Цель этой статьи заключалась в том, чтобы повысить осведомленность и знания о семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ) и оказать помощь хирургу в диагностике и лечении этих пациентов в тех частях мира, где семейная средиземноморская лихорадка встречается редко. ССЛ дали множество названий, таких как пароксизмальный синдром Джэйнуэя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Рейманна, болезнь Сигала, периодическая болезнь, армянская болезнь, еврейская болезнь, периодический серозит, синдром Маму–Каттан и др. Название «семейная средиземноморская лихорадка» было предложено в 1955 г. Н. Heller и соавт. и с тех пор принято во всем мире [1].

ССЛ – наиболее частое и единственное среди всех наследственных периодических лихорадок, приступы которой сопровождаются клиникой перитонита. Это наследственное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся периодически лихорадкой, рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Это самая старая из всех наследственных периодических лихорадок. Еще во времена Галена были описания периодической ли-

хорадки. Первое достоверное наблюдение ССЛ было описано на заре Средневековья. Так, Н. Reimann указывает, что в 1629 г. Aubrey сообщил о своем страдании, которое проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые 2 недели, позже ежемесячно, один раз в 3 месяца, один раз в полгода [2]. В 1908 году Т.С. Janeway и Н.О. Mosenthal описали 16-летнюю еврейскую девочку с рецидивирующей лихорадкой, болями в животе и лейкоцитозом [3]. В 1945 году S. Siegal сообщил уже о 10 случаях рецидивирующей лихорадки, включая самого себя. Он назвал это клиническое наблюдение «доброкачественным пароксизмальным перитонитом», что было принято в качестве первого правильного описания ССЛ. Связь заболевания с амилоидозом и его семейное наследование была описана Маму и Каттан [4] в начале 1950-х гг.

Важный шаг в лечении ССЛ был сделан в 1972 г. В публикациях Е. Ozkan с соавт. и S.E. Goldfinger сообщалось, что терапия ССЛ колхицином была эффективна для предотвращения атак и профилактики амилоидоза [5, 6].

Наконец Pras E. и соавторы в 1993 г. обнаружили, что причина лихорадки – мутация гена, впоследствии названного MEFV (от слова MEditerranean FEver – средиземноморская лихорадка), ответственного за развитие ССЛ, находящегося на коротком плече 16-й хромосомы, рядом с генами аутосомно-доминантного поликистоза почек и tuberозного склероза [7], а сам ген, ответственный за заболевание, был выявлен в 1997 г. [8, 9].

Ben-Chetrit E. и Touitou I. проанализировали наиболее частые мутации MEFV, связанные с определенными этническими группами. Существует пять распространенных мутаций (p.M694V, p.M694I, p.V26A, p.E148Q и p.M680I), которые ответственны за большинство мутаций в ближневосточной популяции пациентов с ССЛ. Три из этих мутаций – E148Q, V26A и M694V – очень древние и впервые появились 2500 лет назад в Месопотамии [10].

Описание роли гена в возникновении заболевания дало толчок к дальнейшим углубленным генетическим исследованиям, а также изменению номенклатуры ССЛ. Так, данная патология, включенная в МКБ 10 в класс «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» под кодом E85.0 и названием «Наследственный семейный амилоидоз без невропатии», в МКБ 11 был перенесен в класс «Болезни иммунной системы» как нозологическая единица кодом 4A60.0 и под названием «ССЛ».

Патогенез ССЛ до конца неясен. Основой приступов при периодической болезни является спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов, особенно ИЛ-1 β , и развитием асептического воспаления, преимущественно на серозных и синовиальных оболочках. Полагают, что продуктом мутированного гена MEFV является белок пирин, или маренострин (от латинского Mare Nostrum – Средиземное море) [7]. Одним из отличительных свойств пирина является наличие V30.2-домена. Кроме того, в молекуле пирина обнаружены 2 локуса потенциального связывания с ядром, а α -спиральный и V-box-домены могут обеспечивать взаимодействие с другими белками. Все выявленные в настоящее время мутации, ассоциирующиеся с ПБ, касаются изменений в V30.2-зоне пирина.

Экспрессия MEFV происходит почти исключительно в гранулоцитах и не наблюдается в лимфоцитах и моноцитах. Не обнаруживают экспрессию гена и в других тканях. Согласно основной, в настоящее время рабочей гипотезе, пирин является базовым регулятором воспалительного ответа нейтрофилов. Соответственно, структурные изменения в молекуле пирина могут изменить функцию контроля и способствовать постоянному провоспалительному потенциалу нейтрофилов.

Немутантный пирин ингибирует адапторный белок C, который, кроме участия в апоптозе, формирует ядро инфламماسомного комплекса путем гомотипического взаимодействия с белком NLRP и каспазой, что ведет к активации интерлейкина (ИЛ)-1 β . Инфламмасома – макромолекулярная платформа в цитоплазме, устойчивая к внутриклеточным механизмам деградации белков и, в силу этого, способная обеспечить реализацию провоспалительной активности клетки. Существует несколько разновидностей инфламماسом. При ПБ и других семейных периодических лихорадках основное значение придают инфламмасоме на основе белка NLRP3 – криопирин. В качестве основной причины развития ССЛ рассматривают утрату ингибирующего эффекта мутантного пирина и, как следствие, активацию каспазы-1 либо формирование пиринном собственной инфламماسомы. Однако роль мутаций домена V30.2 в развитии ССЛ остается спорной; возможно, пирин может про-

являть как про-, так и противовоспалительные свойства в зависимости от конкретных условий. Значение мутантного пирина в усилении секреции ИЛ-1 β при ССЛ подтверждается купированием приступа ПБ при парентеральном введении ингибиторов ИЛ-1 [11, 12].

В мире этим синдромом страдают более 100000 пациентов [13]. Заболевание встречается в этнических группах, относящихся к народам восточного средиземноморского бассейна, независимо от места их проживания. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: армяне, евреи-сефарды, арабы, турки. Частота носительства мутантных вариантов гена в этих этнических группах составляет 1:7; 1:5–1:16; 1:56; 1:5 соответственно [14, 15, 16]. По данным О.М. Виноградовой, свыше 95% пациентов ССЛ составляют представители указанных групп [17]. В Армении распространенность ССЛ достигает 1,13% и считается краевой патологией [18]. Также значительное, хотя и менее частое, чем в вышеуказанных популяциях, число случаев отмечено среди греков, итальянцев [7, 9, 19]. В последние десятилетия отмечено учащение случаев периодической болезни в других регионах и у представителей других этнических групп, даже у японцев [20]. Данная тенденция объясняется ростом числа смешанных браков, усилением миграционных процессов, а также более широкой осведомленностью о данном заболевании врачей других стран [7, 9, 19]. Случаи ССЛ у коренных народов Центральной Азии не описаны.

Существует много факторов, которые запускают ССЛ-эпизод. К ним относятся воздействие холода, питание, богатое липидами, тяжелые физические нагрузки, хирургические операции, эмоциональный стресс и т.д. [21].

Клиническая картина заболевания подробно описана в многочисленных публикациях. Кратко ее можно представить, как периодически повторяющиеся атаки системного воспаления продолжительностью 6–72 ч, проявляющегося фебрильной лихорадкой 38–40,5 °С, с явлениями воспаления, которые локализуются главным образом в следующих четырех формах: абдоминальной или перитонеальной (90–95%), торакальной (42–47%), суставной (16–18%) смешанной [14, 22].

Все варианты, кроме периодичности течения, включают 2 обязательных синдрома: кратковременный диффузный асептический серозит и выраженную лихорадку, которые в течение нескольких дней самостоятельно проходят. Характерной чертой приступов является стереотипность, характеризующаяся одинаковым характером и маршрутом болей, однако приступы могут быть разной тяжести, развиваться с разной частотой и быть разной продолжительности [17].

Болезнь дебютирует преимущественно (80–90%) в детском или юношеском возрасте и характеризуется хроническим течением с обострениями и ремиссиями, возникающими от разнообразных причин и через различные сроки. Между приступами болезненные проявления отсутствуют. Продолжительность межприступного периода может варьировать от одного раза в неделю до одного раза в 5–10 лет, при этом медианная частота составляет примерно один раз в месяц, иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1–3 дня [23]. Характерный признак болезни, имеющий диагностическое значение, – стереотипность приступов. Пациенту, как правило, без труда удается отличить боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза. Лихорадка, которая у нелеченых больных, как правило, достигает высоких значений, сопровождается потрясающими ознобами и является практически постоянным симптомом приступа.

В основе абдоминального варианта ПБ лежит рецидивирующее доброкачественное воспаление брюшины. В

воспалительный процесс вовлекаются брыжейка, серозная оболочка кишки, печени, селезенки и диафрагмы. Абдоминальные обычно сопровождаются симптомами раздражения брюшины и вялой перистальтикой, что наряду с лихорадкой и лейкоцитозом периферической крови создает существенные дифференциально-диагностические сложности и ведет к необоснованной лапаротомии.

Одним из вариантов является торакальный, в основе которого лежит асептический плеврит. При рентгенографии грудной клетки во время приступа отмечают ограничение подвижности купола диафрагмы, небольшой выпот в синусе над диафрагмой, реже – дисковидные ателектазы, все эти явления затем полностью исчезают, но у трети больных возникают спайки.

Артрит и артралгии (чаще моно) как единственное проявление болезни развиваются очень редко. Суставные проявления имеют характер летучих артралгий, моноартрита, реже полиартрита, чаще вовлекаются коленные и голеностопные суставы. По окончании приступа эти явления полностью исчезают, не оставляя пролиферативных изменений. Ревматоидный фактор, антистрептококковые антитела не определяются. Редко (13%) встречается рожеподобная

эритема в виде болезненных плотноватых пятен диаметром 10–15 см обычно в области голеностопных суставов [17].

Самым тяжелым осложнением ССЛ является АА-амилоидоз, строящийся из циркулирующего белка – до 41, SAA, близкого С-реактивному белку. Частота развития амилоидоза у пациентов варьирует от 19,1 до 41,3% по данным разных авторов [17, 22]. В любом случае, прогноз болезни определяется наличием и тяжестью амилоидоза.

Диагностика ССЛ представляет достаточную сложность. Так, по данным турецких авторов, основанном на результатах общенационального многоцентрового исследования (2838 пациентов), период от дебюта заболевания до постановки диагноза составляет $6,9 \pm 7,65$ года [22]. Иногда от дебюта заболевания до постановки диагноза, особенно в тех регионах, где данная патология встречается спорадически, проходит более 20–25 лет [24].

Для клинической диагностики в настоящее время разработано несколько критериев, адаптированных к взрослой или детской популяции. Наиболее распространены критерии, разработанные в госпитале Тель-Хашомер (Израиль) [25].

Диагностические критерии ССЛ (Тель-Хашомер)	
Большие критерии	Типичные атаки: 1. Перитонит (генерализованный) 2. Плеврит (односторонний) или перикардит 3. Моноартрит (коленного, тазобедренного, голеностопного суставов)
Малые критерии	1–3. Неполная атака с вовлечением ≥ 1 из нижеприведенных локализаций: 1. Живот 2. Грудная клетка 3. Сустав 4. Нагрузочная боль в ногах 5. Хороший ответ на терапию колхицином
Поддерживающие критерии	1. Наличие случаев FMF в семейном анамнезе 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе 3. Возраст начала заболевания до 20 лет 4–9. Характеристика атаки: 1. Тяжелая, приковывающая к постели 2. Спонтанное разрешение атаки 3. Наличие бессимптомных промежутков 4. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, сывороточный амилоид А и/или фибриноген 5. Эпизоды протеинурии/гематурии 6. Непродуктивная лапаротомия или удаление «катарального» (без флегмонозного воспаления) аппендикса 10. Кровнородственный брак родителей

Для постановки диагноза необходимо соответствие ≥ 1 большим критериям, или ≥ 2 малым критериям, или 1 большому + ≥ 5 поддерживающим критериям, или 1 малому + ≥ 4 поддерживающим критериям из числа первых 5.

Однако эти диагностические критерии были подтверждены в популяции с очень высокой распространенностью ССЛ, но неизвестно, установлены ли чувствительность и специфичность (99%), применимые и к другим группам населения.

Вместе с тем и молекулярно-генетическое типирование не является абсолютно точным методом диагностики ССЛ, поскольку не все виды мутаций, при которых развивается данное заболевание, известны. Кроме того, большинству лабораторий доступны для определения только наиболее распространенные мутации. Генетические лаборатории обычно проверяют пять наиболее частых мутаций (M694V, V726A, V680I, E148Q, и V694I). Более того, мутации MEVF

встречаются на обеих аллелях только в 70% типичных случаев [26]. В остальных 30 процентах выявляется только одна мутация или ни одна не может быть выявлена. Всё же идентификация генов периодической лихорадки имеет большое значение. Во-первых, это позволяет уточнить диагноз на генетическом уровне. Во-вторых, знания о коррелятах между генотипами влияют на лечебную тактику. Например, гомозиготность по мутации M694V тесно связана с развитием амилоидоза, что подчеркивает необходимость раннего лечения колхицином у этих пациентов [27].

Лечение ССЛ направлено на предотвращение болевых приступов и развития амилоидоза. Для купирования лихорадки и боли можно использовать нестероидные противо-

воспалительные препараты, хотя они не всегда эффективны. Золотым стандартом и фактически единственным рекомендуемым препаратом для лечения ССЛ является колхицин. Считается, что он в первую очередь концентрируется в нейтрофилах и подавляет их повышенную гематоксическую активность во время атак ССЛ. Пожизненный прием колхицина необходим для предотвращения как приступов лихорадки/боли, так и ее смертельного осложнения – амилоидоза.

Назначают колхицин перорально после подтверждения диагноза ССЛ (или в качестве терапевтического исследования для установления диагноза). Доза для взрослых составляет 1,2–2,4 мг/день, тогда как дети обычно начинают с 0,3–1,2 мг/день в зависимости от возраста и веса и могут последовательно увеличиваться до 2 мг/день в зависимости от того, насколько эффективно предотвращаются приступы. Как у детей, так и у взрослых может потребоваться несколько месяцев адаптации, прежде чем будет достигнута оптимальная дозировка (практически полное предотвращение приступов). Стандартная лекарственная форма в США представляет собой таблетки по 0,6 мг в Европе и в Израиле по 0,5 мг. Родителям маленьких детей разрешается дробить таблетки и/или измельчать их в пищу. Дозы можно принимать в любое время, независимо от еды. Некоторые пациенты предпочитают прием один раз в день, тогда как другие испытывают лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта, разделив дозу на два или три раза в день. Следует отметить, что колхицин (если принимать его постоянно) предупреждает, но не блокирует острый приступ [21].

Драматизм приступов связан с имитацией симптомов острой хирургической абдоминальной катастрофы. Число необоснованных операций (иногда неоднократных) на органах брюшной полости, по данным различных авторов, достигает 55–75% всех случаев ПБ [14, 3, 28, 29]. Это связано с неосведомленностью врачей в регионах с низкой заболеваемостью ССЛ, а также наличием у пациента типичной клиники перитонита.

На высоте сильных болей в животе (чаще в правой подвздошной области) появляется рвота, иногда повторная. Живот несколько вздут, брюшная стенка напряжена, пальпация ее резко болезненна. Иногда отмечается увеличение печени. Во всех случаях отмечаются лейкоцитоз и ускоренное оседание эритроцитов. На высоте приступа наблюдаются явления частичной кишечной непроходимости, но они обычно не доминируют в картине приступа и не имеют склонности к прогрессированию.

Динамическая кишечная непроходимость при неосложненном приступе периодической болезни отличается от кишечной непроходимости, требующей хирургического вмешательства, наличием с самого начала более или менее выраженных перитонеальных явлений, лихорадкой, нередко сочетанием болей в животе с болями в суставах и в грудной клетке. Резко усиленная в начале периодической болезни перистальтика на высоте приступа становится значительно менее выраженной. Начало отхождения газов указывает на окончание приступа.

Результаты визуализации пациентов с абдоминальными приступами ССЛ неспецифичны [30]. Это включает обычные снимки брюшной полости, которые нередко показывают пневматизацию тонкой и толстой кишки и нечеткие уровни жидкости. При УЗИ органов брюшной полости может быть выявлена паралитическая кишечная непроходимость, незначительная свободная жидкость, повышенная эхогенность брыжейки и/или забрюшинного пространства, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и утолщение стенки кишки [31]. КТ более информативна, чем обычные

снимки брюшной полости и УЗИ, но всё же и она не выявляет какие-либо специфические признаки ССЛ. Это иллюстрируется когортой из 14 пациентов с абдоминальными приступами, которые показали: расширение брыжеечных сосудов и/или утолщение брыжеечных складок – у 12 больных, мезентериальную лимфаденопатию – у 6 и свободную жидкость – у 6. Другими находками были спленомегалия – у 3 пациентов, дилатация петель тонкой кишки – у 2 и утолщение стенки восходящей ободочной кишки – у 1 [32].

Несмотря на неспецифические результаты этих визуализирующих исследований, рентгенологу и клиницисту важно знать, какие результаты КТ они могут ожидать во время приступа ССЛ, и иметь в виду, что задача визуализации состоит в том, чтобы исключить неотложные патологии брюшной полости, требующие срочного оперативного вмешательства.

С особенно большими диагностическими трудностями приходится сталкиваться во время первого приступа доброкачественного пароксизмального перитонита. Появление признаков раздражения брюшины вскоре после начала болей побуждает врача прибегнуть к оперативному вмешательству. Особенно часто ставят диагноз острого аппендицита и производят аппендэктомию. При повторных приступах правильный диагноз поставить значительно легче, так как клиническая картина повторных приступов отличается стереотипностью. Большое значение имеют и анамнестические сведения о национальности больного, о наличии подобных же заболеваний у родственников. Высокая лихорадка и выраженный лейкоцитоз при пароксизмальном перитоните появляются в первые же часы приступа, чего никогда не наблюдается при остром аппендиците [33].

Приводим случай ССЛ из собственной практики:

Пациент А., 19 лет, армянин, доставлен в приёмное отделение РКБ 1 по линии скорой помощи с диагнозом «перитонит».

Жалобы при поступлении на боли в животе постоянно-го характера, больше в правой подвздошной области, повышение температуры тела с ознобом. Боли начались за 3 часа до поступления. Одновременно отмечал озноб и повышение температуры тела до 39°С.

В 10-летнем возрасте перенес аппендэктомию. После операции приступы болей и лихорадки повторялись (примерно 1–2 раза в год), продолжительностью 1–2 дня. Вне приступов чувствовал себя здоровым. Обследовался многократно, в нескольких клиниках и в 14 лет путем генетического тестирования установлен диагноз ССЛ, было назначено лечение колхицином (по 0,5 мг 2 раза в день) пожизненно. Постоянно принимал препарат и при этом приступов не отмечал. За 6 мес. до обращения, в связи с отсутствием приступов лихорадки, самостоятельно перестал принимать колхицин.

Общее состояние при поступлении средней тяжести, стонет от болей в животе. Температура тела 39,4°С. Правильного телосложения. Рост 176 см. Вес 73 кг. Тоны сердца приглушены. Пульс ритмичный, 96 уд. в мин. АД – 110/80. Дыхание свободное, через нос, 14 дв. в мин. Аускультативное везикулярное дыхание. Язык суховат, слегка обложен. Живот несколько вздут, ограничено участвует в акте дыхания. Пальпаторно напряжен и болезнен больше в правой подвздошной области. В правой подвздошной области имеется послеоперационный рубец длиной до 8 см, без признаков воспаления. Симптом Щеткина-Блюмберга положительный во всех отделах. Печень, селезенка не пальпируются. Перкуторно: печеночная тупость сохранена, тупости в отлогах отделах живота нет. Аускультативно: перистальтика кишечника ослаблена. Газы отходят, стул был утром – оформленный.

Обследование: Общий анализ крови: НЬ – 120 г/л, эр. – $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, л. – $14 \cdot 10^9$ /л, п. – 7%, с. 76%, лимфоциты – 14%, моноциты – 3%, СОЭ – 8 мм/ч. Общий анализ мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок – 67 г/л, общий билирубин – 12,5 ммоль/л, диастаза кр. – 28,8 ммоль/л, калий – 3,5 ммоль/л, АСТ – 27,8 Е/л, АЛТ – 30,1 Е/л. При обзорной рентгенографии грудной клетки и брюшной полости патологических изменений не выявлено, имеется пневматоз тонкой и толстой кишки. УЗИ брюшной полости – без патологии.

Несмотря на явную клиническую картину перитонита, учитывая принадлежность к этнической группе повышенного риска, установленный диагноз ССЛ, эффективность терапии колхицином с отменой препарата за 6 мес., одновременное повышение температуры тела с болями в животе, заподозрена атака ССЛ и решено госпитализировать пациента для динамического наблюдения. Назначено: Анальгин 50% – 1,0+Димедрол 1% – 2,0 в/м и Глюкоза 5% – 400,0 в/в.

Через 3 часа после госпитализации состояние больного улучшилось: температура тела снизилась до 37,6 °С, боли в животе уменьшились, тошнота прошла, болезненность при пальпации также уменьшилась, лейкоцитоз снизился – $10 \cdot 10^9$ /л. В последующие 12 часов состояние больного постепенно улучшилось: боли прошли, температура тела нормализовалась, живот мягкий, пальпация безболезненна. Дополнительная терапия не потребовалась. При дальнейшем наблюдении боли и лихорадка не возобновились, и больной выписан в удовлетворительном состоянии через 2 суток после поступления, с рекомендацией возобновить прием колхицина под наблюдением реаниматолога.

В приведенном клиническом наблюдении представлено классическое течение ССЛ с выраженной лихорадкой и абдоминальным синдромом. Процесс диагностического поиска был упрощен анамнестическими данными (этническая принадлежность к группе повышенного риска, установленный диагноз ССЛ, отмена препарата). По критериям Тель-Хашомер у пациента имелся 1 большой (перитонит), 1 – малый (эффективность колхицина) и 6 поддерживающих (этническая принадлежность группе повышенного риска, начало заболевания в детском возрасте, спонтанное разрешение атаки, наличие бессимптомных промежутков, повышение уровня лабораторных маркеров воспаления – лейкоцитоз на высоте приступа и неэффективная аппендэктомия) критериев.

Литература

- Heller H., Kariv J., Sherf L., Sohar E. Familial Mediterranean fever. *Harefuah*. 1955;48:91-94.
- Reimann H. Periodic diseases. Oxford, 1963.
- Janeway T.C., Mosenthal H.O. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Arch Intern Med*. 1908;2:214-225.
- Mamou H., Cattani R. La maladie periodique. *Sem Hop Paris*. 1952;1062-1070.
- Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302.
- Ozkan E. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5:44-49.
- Pras E., Aksentijevich I., Levy E., Gruber L., Prosen L., Dean M., et al. The gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16 in Druze and Moslem Arab families. *Human genetics*. 1994;94:576-577.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
- International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90:797.
- Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1447-1453.
- Belkhir R., Moulouguet-Doleris L., Hachulla E., Prinsseu J., Baglin A., Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):825-826.
- Simon A., van der Meer J.W.M. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):86-98.
- Lidar M., Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Netherl J Med*. 2007;65:318-324.
- Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. М.: Медицинское информационное агентство (МИА). 2000;302 [Arutyunyan V.M., Akopyan G.S. Periodicheskaya bolezni. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo (MIA). 2000;302. In Russian].
- Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Федоров Е.С., Алексеев Д.Л., Мовсисян М.М. Лихорадка неясного генеза в практике педиатра и детского ревматолога. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2009;88(5):120-127 [Kuzmina N.N., Movsisyan G.R., Fedorov E.S., Alekseev D.L., Movsisyan M.M. Lixoradka neyasnogo geneza v praktike pediatri i detskogo revmatologa. *Pediatr iya im. G.N. Speranskogo*. 2009;88(5):120-127. In Russian].
- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am*. 2005;5:577-609.
- Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М Медицина, 1980;810. [Vinogradov A.V. Differentsialniy diagnoz vnutrennix bolezney. M Medisina, 1980;810. In Russian].
- Торосян Е.Х. Периодическая болезнь в Армении: тип наследования и концепция этиопатогенеза, классификация и моделирование клинического течения у детей. Автореф. ... дисс. д-ра. мед. наук. Ереван. 1996;48 [Torosyan E.X. Periodicheskaya bolezni v Armenii: tip nasledovaniya i konsepsiya etiopatogeneza, klassifikatsiya i modelirovaniye klinicheskogo techeniya u detey. Avtoref. diss. ... d-ra med. Nauk. Erevan. 1996;48. In Russian].
- Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y., Centola M., Deng Z., Sood R., Kastner D.L. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-297.
- Kishida D., Nakamura A., Yazaki M., Tsuchiya-Suzuki A., Matsuda M., Ikeda S.I. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):439. doi:10.1186/s13075-014-0439-7
- Zadeh N., Getzug T., Grody W.W. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genetics in medicine*. 2011;13(3):263-269.
- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c

23. El-Shanti H., Majeed H.A., El-Khateeb M. Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet*. 2006;367(9515):1016-1024.
24. Елисеєва Л.Н., Бочарникова М.И. Три случая поздней диагностики периодической болезни. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):94-99 [Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I. Tri sluchaya pozdney diagnostiki periodicheskoy bolezni. Yujno-Rossiyskiy jurnal terapevticheskoy praktiki. 2021;2(2):94-99. In Russian]. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99
25. Gattorno M, Pelagatti M.A., Meini A., Obici L., Barcellona R., Federici S., et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-1520. doi: 10.1002/art.23475
26. Chen X., Fischel-Ghodsian N., Cercek A., Hamon M., Ogur G., Lotan R., et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mutat*. 1998;11:456-460.
27. Livneh A., Langevitz P., Shinar Y., Zaks N., Kastner D.L., Pras M., et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999;6:1-6
28. Оганесян Л.С., Айвазян А.А. Анализ случаев поздней диагностики периодической болезни. Медицинская наука Армении НАН РА. 2013;2:118-121 [Oganessian L.S., Ayvazyan A.A. Analiz sluchaev pozdney diagnostiki periodicheskoy bolezni. Medisinskaya nauka Armenii NAN RA. 2013;2:118-121. In Russian].
29. Drenth G., van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1748-1757.
30. Ishak G.E., Khoury N.J., Birjawi G.A., El-Zein Y.R., Naffaa L.N., Haddad M.C. Imaging findings of familial Mediterranean fever. *Clin Imaging*. 2006;30(3):153-159. doi: 10.1016/j.clinimag.2005.07.002.
31. Navallas M., Inarejos Clemente E.J., Iglesias E., Rebollo-Polo M., Zaki F.M., Navarro O.M. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: monogenic syndromes. *Pediatr Radiol*. 2020;50(3):415-430. doi: 10.1007/s00247-019-04536-9.
32. Zissin R., Rathaus V., Gayer G., Shapiro-Feinberg M., Hertz M. CT findings in patients with familial Mediterranean fever during an acute abdominal attack. *Br J Radiol*. 2003;76(901):22-25.
33. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М.: Медицина. 1973;200 [Vinogradova O.M. Periodicheskaya bolezni. M.: Medisina. 1973;200. In Russian].

ОИЛАВИЙ ЎРТА ЕР ДЕНГИЗИ ИСИТМАСИ: АДАБИЁТЛАР ВА АМАЛИЁТДАГИ ҲОЛАТЛАР ТАҲЛИЛИ

Ф.Б. АЛИЖАНОВ, Д.М. САБИРОВ, С.Э. ҲАЙДАРОВА

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон
Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Оилавий ўрта ер денгизи иситмаси дунёдаги энг кенг тарқалган моноген аутоиммун касалликдир. Дунёда ушбу касалликка чалинган 100 мингдан ортиқ бемор рўйхатга олинган. Бугунги кунга келиб, Оилавий ўрта ер денгизи иситмаси сабаби 16-хромосоманинг қисқа қўлида жойлашган MEFV генининг мутациялари эканлиги исботланган. Касаллик ўзига хос этник мойилликка эга ва асептик перитонит, плеврит, артрит, яллиғланиш тошмаси ҳодисалари билан бирга 6-72 соат давом этадиган фебрил иситманинг такрорий ҳужумлари билан намоён бўлади. Касалликнинг оғирлиги нафақат ҳаёт сифатини сезиларли даражада бузадиган тизимли яллиғланиш хуружлари билан, балки буйрак етишмовчилиги ва беморнинг ўлимига олиб келиши мумкин бўлган АА-амилоидознинг юқори хавфи билан ҳам белгиланади.

Калит сўзлар: оилавий ўрта ер денгизи иситмаси, даврий перитонит, даврий касаллик, арман касаллиги, яхудий касаллиги, даврий серозит, Джэйнуэ Мозентал пароксизмал синдроми.

Сведения об авторах:

Алиджанов Фотих Бакиевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры экстренной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.
E-mail: f.alidjanov@gmail.com

Сабиров Джурабай Марифбаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.
E-mail: dm.sabirov@mail.ru

Хайдарова Сирануш Эдуардовна – PhD, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.
E-mail: siranush.haydarova@mail.ru

Поступила в редакцию: 18.10.2023

Information about authors

Alidjanov Fotih Bakiyevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.
E-mail: f.alidjanov@gmail.com

Sabirov Dzhurabay Marifbayevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.
E-mail: dm.sabirov@mail.ru

Khaydarova Siranush Eduardovna – PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.
E-mail: siranush.haydarova@mail.ru

Received: 18.10.2023