

# В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Эседов Э.М., Абасова А.С., Меджидова Р.А., Биячуева Л.А.

## ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ (СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА) У ЖИТЕЛЕЙ ДАГЕСТАНА

ФГБОУ «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367000, Махачкала, Россия

*В статье представлен краткий обзор современных представлений о периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке). Приведены рекомендации по диагностике и своевременному лечению колхицином как протекции развития амилоидоза почек на основе анализа собственного клинического материала.*

**Ключевые слова:** периодическая болезнь; семейная средиземноморская лихорадка; пирин; колхицин; мутация гена *MEFV* (*Mediterranean FeVer*).

**Для цитирования:** Эседов Э.М., Абасова А.С., Меджидова Р.А., Биячуева Л.А. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у жителей Дагестана. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):536–542.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-536-542>

**Для корреспонденции:** Абасова Альбина Серажудинова — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии; e-mail: [albinadgma@mail.ru](mailto:albinadgma@mail.ru)

*Esedov E.M., Abasova A.S., Medzhidova R.A., Biyachueva L.A.*

## CASES OF PERIODIC DISEASE (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) AMONG DAGESTAN REPUBLIC POPULATION

Dagestan State Medical University, Makhachkala, 367000, Makhachkala, Russia

*The article represents a brief overview of current understanding concerning Periodic Disease (Familial Mediterranean fever). There are some recommendations for diagnostics and modern treatment with the use of Colchicine, as a protection from kidney amyloidosis development. Materials are based on the analysis of our own clinical data.*

**Keywords:** Periodic Disease; Familial Mediterranean fever; pyrine; colchicine; mutation of *MEFV* gene.

**For citation:** Esedov E.M., Abasova A.S., Medzhidova R.A., Biyachueva L.A. Cases of Periodic Disease (Familial Mediterranean fever) among Dagestan Republic population. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(7):536–542.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-536-542>

**For correspondence:** Albina S. Abasova — MD. PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy № 2; e-mail: [albinadgma@mail.ru](mailto:albinadgma@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

### Information about the author

Biyachueva L.A. <https://orcid.org/0000-0002-4368-9501>

Received 11.03.20

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), — аутовоспалительное генетически детерминированное заболевание, для которого характерны повторяющиеся и самостоятельно купирующиеся приступы лихорадки фебрильного типа, серозит (перитонит, реже плеврит), синовит и в некоторых случаях кожная сыпь [1]. Данные синдромы могут проявляться отдельно или в совокупности. Основное и наиболее тяжелое осложнение ССЛ — системный амилоидоз, в частности амилоидная нефропатия с прогрессирующей почечной недостаточностью при отсутствии адекватного лечения. Второе осложнение ССЛ — спаечная болезнь, нередко с развитием кишечной непроходимости или бесплодия.

Аутовоспалительные расстройства представляют собой гетерогенную группу системных воспалительных

заболеваний, вызванных генетическими или приобретенными дефектами ключевых компонентов врожденного иммунитета. ССЛ является наиболее распространенным среди других клинических фенотипов редких наследственных периодических лихорадок. ССЛ связана с мутациями в гене *MEFV*, кодирующем пирин, и характеризуется периодически повторяющимися часто возникающими приступами лихорадки и серозита, но иногда и хроническим субклиническим воспалением.

ССЛ распространена в регионе Средиземноморья, среди таких этнических групп, как евреи, арабы, турки, североафриканцы и потомки арабов. Кроме того, зачастую ПБ выявляется у представителей греческой, итальянской, испанской национальностей. Вероятно, такая заболеваемость обусловлена историческим массовым переселением народов Юго-Восточной Европы

по территориям, находящимся на северном берегу Средиземного моря [2].

Заболевание было впервые описано как «необычный рецидивирующий перитонит» в 1908 г. Janeway и Mosenthal при обследовании 16-летней девочки еврейского происхождения с рецидивирующей лихорадкой, болью в брюшной полости и лейкоцитозом [3]. Это состояние было названо S. Siegal «доброкачественным рецидивирующим перитонитом» после наблюдения за 10 пациентами с идентичной клинической симптоматикой [4].

Связь лихорадки с амилоидозом была выяснена исследователями Mamau и Kattan в начале 1950-х годов [5]. Позже, в 1958 г., Heller дал заболеванию название «семейная средиземноморская лихорадка», отметив его аутосомно-рецессивный тип наследования и высокую распространенность среди людей средиземноморского ареала, а также повторяющиеся лихорадочные эпизоды [6]. Доктор Хобарт Рейманн, работая в Американском университете в Бейруте, описал наиболее полную картину лихорадки, назвав ее периодической болезнью. В 1972 г. был сделан важный шаг в лечении ССЛ: было сообщено, что терапия колхицином эффективна при лечении амилоидоза, а также предотвращает рецидивы заболевания [7]. Другим важным достижением в исследовании ССЛ было обнаружение гена *MEFV* (Mediterranean FeVer), располагающегося в коротком плече 16-й хромосомы (16p., 13.3), мутация в котором приводит к развитию ССЛ, что было установлено Международным и Французским консорциумами по средиземноморской лихорадке в 1997 г.

Ген *MEFV*, ответственный за ССЛ, был назван пирин по решению консорциумов ССЛ. Он состоит из 10 экзонов и 3505 нуклеотидов и кодирует белок пирин/маренострин. Среди народностей, у которых ССЛ является часто встречаемым заболеванием, 85% генетических мутаций находятся в экзоне 2 и экзоне 10. Экзон 10 содержит 4 основные мутации (M694V, V726A, M680I, M694I), а экзон 2 — одну мутацию (E148Q). Пирин/маренострин, кодируемый геном *MEFV*, играет роль в регуляции воспаления, оказывая активирующее действие на лейкоциты-гранулоциты. Развитие воспалительного ответа происходит посредством активации каспазы-1 и синтеза медиатора воспаления — интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). В свою очередь, за процесс активации каспазы-1 отвечает цитоплазматический комплекс инфламмосома, который также контролирует активность цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 [10–13]. Кроме того, инфламмосома принимает участие в патогенезе аутовоспалительных и ревматических заболеваний, а конечные продукты активации комплекса являются терапевтической мишенью при лечении этих расстройств [7, 8]. Мутантный белок приводит к усиленной миграции лейкоцитов в серозные мембраны, чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ ), развитию серозного воспаления в виде асептических серозитов и синовитов [11].

Общая клиническая картина заболевания характеризуется эпизодами ССЛ, протекающими в виде кратковременной лихорадки, перитонита, синовита, плеврита и реже — воспаления с серозитом, которые также могут наблюдаться в перикарде. Клиническая симптоматика может различаться как у представителей одного народа, так и у членов одной семьи. Само разрешение периодов происходит в течение 12–72 ч. Интервалы между эпизодами нерегулярны (от 1 недели до нескольких месяцев или даже лет). Прогнозирование эпизодов представляет сложность, однако у многих пациентов в качестве предвестников эпизодов могут выступать продромальные признаки [14]. У некоторых людей могут наблюдаться дискомфорт и раздражительность, в то время как у других встречаются такие симптомы, как миалгия, диарея, диспепсические явления, тошнота и рвота. Несмотря на то что продромальный период в целом наиболее характерен для пациентов с абдоминальной формой эпизодов, он также может наблюдаться при плевральном и суставном вариантах. Хотя различные вариации симптомов наблюдаются в разных формах, эпизоды могут иметь идентичную картину. Болезнь, как правило, развивается в течение первых двух десятилетий жизни. Достаточно редко заболевание возникает в возрасте старше 40 лет. С возрастом частота и тяжесть эпизодов обычно снижаются [10, 15–16].

Существует множество факторов, являющихся триггерами эпизодов ССЛ: воздействие холода, употребление богатой жиром пищи, тяжелые физические нагрузки, перенесенные хирургические операции, инфекции, хронический стресс, использование цисплатина в лечении онкологических заболеваний, а также расстройства менструального цикла [10, 19, 20]. Кроме того, в литературе приведены сведения о двух исследованиях, привлечших наше внимание. Согласно данным первой публикации, эпизоды ССЛ наступали наиболее часто и протекали наиболее тяжело у *Helicobacter pylori* (HP) положительных пациентов. В другом случае те же исследователи обнаружили, что уничтожение (эрадикация) HP приводила к снижению уровня IL-6 как до, так и после обострения [17, 18].

**Лихорадка** может быть единственным симптомом в детстве [21]. Температура может варьировать от фебрильной до сорока градусов. При проведении лечения лихорадка может прекратиться. Число пациентов, отмечающих отсутствие лихорадки во время приступов ССЛ, чрезвычайно мало [15].

**Абдоминальный болевой синдром** является наиболее часто встречающимся из всех проявлений ССЛ (95%), и нередко становится первым признаком заболевания. Он может быть локализованным или же разлитым. Во время осмотра может наблюдаться положительный симптом Щеткина–Блюмберга и аускультативно выслушиваться снижение перистальтического шума в кишечнике. Это может быть отмечено на радиографии, исследовании газожидкостных уровней.

Абдоминальный эпизод полностью разрешается через 2–3 дня. Хотя во время данного синдрома у пациентов наблюдается запор, в 10–20% случаев после окончания приступа больные жалуются на диарею. Осложнением может являться спаечный процесс. Задняя стенка брюшины редко поражается при абдоминальном варианте ССЛ и зачастую поражение задней стенки брюшины по своим симптомам может быть спутано с приступом почечной колики и острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, дающими картину острого живота. При наличии абдоминальных эпизодов у пациентов с ССЛ важно проводить дифференциальный диагноз с другими причинами острого живота. Так, нередко абдоминальные боли при ССЛ могут быть спутаны с аппендицитом и таким больным проводятся аппендэктомия, лапаротомия. Для абдоминальных форм ССЛ характерно спонтанное разрешение, в отличие от иных причин острого живота, которые имеют свойство прогрессивного усугубления и ухудшения состояния.

**Плевральный синдром.** У пациентов с ССЛ обычно боль в груди связана с плевритом и перикардитом. Плевриту свойственны острое начало и быстрое разрешение. Для плеврита при ССЛ чаще всего характерно сохранение двустороннего дыхания (лишь в 1/3 случаев наблюдается одностороннее дыхание), появляется шум трения плевры, наблюдается лихорадка. В пораженном участке плевры боль усиливается при вдохе, наблюдается снижение дыхательных шумов. Плевральный выпот полностью разрешается в течение 48 ч после появления. В целом плеврит может длиться не более 7 дней. Саморазрешение происходит как вместе с другими эпизодами, так и отдельно. Также может наблюдаться сопутствующий перикардит [19] у 0,5%, при этом на ЭКГ выявляются характерные для перикардита изменения сегмента ST.

**Суставной синдром.** ССЛ нередко протекает с вовлечением в процесс суставов. Часто появляются артралгии, реже — артрит. Обычно данные симптомы сопровождаются подъемами температуры, особенно в течение первых суток. Как правило, наиболее часто боль локализуется в крупных суставах нижних конечностей (коленном, голеностопном). Провоцирующими факторами развития суставного синдрома могут быть перенесенная легкая травма нижних конечностей или усиленные физические нагрузки. Жалобы на боли в суставах наиболее сильно выражены в течение 24–48 ч после наступления эпизода заболевания и достаточно быстро самостоятельно разрешаются. Максимальная длительность суставного синдрома при ССЛ составляет 4 нед. Несмотря на картину тяжелого артрита, покраснение и отек в области сустава выражены умеренно. Синовиальная жидкость чистая, внешне слегка мутновата, возможно присутствие гноя. Имеются данные, что у пациентов, страдающих суставным синдромом, риск развития амилоидоза в 3 раза выше. Кроме того, у данной группы пациентов, в отличие от больных,

не страдающих артритом, во время эпизодов ССЛ наблюдаются (в раннем возрасте) рожистоподобные эритемы, миалгия и васкулит [10, 18–19]. Наиболее часто данная форма встречается у евреев североафриканского происхождения.

Существуют три формы суставного синдрома при ССЛ:

- 1) асимметричный артрит (встречается в 75% случаев) возникает наиболее часто в коленном и голеностопном суставах одной стороны;
- 2) хронический деструктивный артрит (частота встречаемости — 2–5%), наблюдается чаще всего в коленном суставе и крестцово-подвздошном сочленении (лишь в 0,4% случаев), HLAB27 обычно отрицателен;
- 3) множественное поражение суставов, что нередко бывает неверно диагностировано как ревматоидный артрит [22].

### Редкие формы ССЛ

Рожистоподобная эритема наблюдается в 7–40% случаев ССЛ. Встречается на стопах, лодыжках и на наружных поверхностях разгибателей голени. Обычно появление такого вида эритемы сопровождается лихорадкой, иногда — артралгией. Эритема спонтанно саморазрешается в течение 2–3 дней. В 30–50% случаев встречается спленомегалия, гепатомегалия и лимфаденопатия составляют 20 и 6% соответственно. К другим редко наблюдаемым симптомам относятся асептический менингит и орхит. Отек мошонки спонтанно проходит через 12–24 ч.

В течение болезни может возникнуть миалгия, связанная с артритом, наиболее часто наблюдаемая в мышцах конечностей. Миалгия крайне редко встречается самостоятельно, чаще всего она является сопутствующим симптомом при наличии других синдромов и признаков ССЛ, таких как отек стопы и кисти, пурпура и узловатая эритема [12, 22]. Длительная миалгия — неспецифический и серьезный симптом ССЛ. Среди основных жалоб — сильная мышечная боль. Миалгия сопровождается высокой температурой, гипергаммаглобулинемией, повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), миопатией и появлением ферментов мышечной дегенерации. При отсутствии лечения миалгия может продлиться в течение 6 нед. [23].

Амилоидоз является неблагоприятным осложнением ССЛ. Его развитие не зависит от частоты, типа и тяжести эпизодов болезни. Болезнь преимущественно поражает почки и может привести к конечной стадии почечной недостаточности. Амилоид также может откладываться в желудочно-кишечном тракте, печени, надпочечниках, легких, селезенке и позднее в сердце и яичках. Частота амилоидоза зависит от этнической принадлежности пациентов (наиболее часто встречается у евреев североафриканского происхождения) и, согласно некоторым исследованиям, генетических мутаций. У некоторых пациентов с амилоидозом может не быть никаких других симптомов ССЛ. На се-

В помощь практическому врачу

годняшний день существует тенденция снижения заболеваемости амилоидозом, что объясняется ранней диагностикой, более высоким уровнем осведомленности пациентов и лечением.

### Клинико-диагностические критерии

Критериями диагностики выступают типичные повторные приступы ССЛ, семейный анамнез, национальная принадлежность, положительный эффект от терапии колхицином, амилоидоз. Важным условием для диагностики ССЛ является наступление ремиссии, длящейся от нескольких недель до нескольких месяцев без терапевтического лечения (полное исчезновение клинических симптомов ССЛ и признаков воспаления).

Окончательный диагноз принято выставлять на основании общепринятых международных критериев клинической диагностики и оценки степени тяжести по системе TEL-HASHOMER, подкрепленных результатами молекулярно-генетического исследования.

### Критерии диагностики ССЛ TEL-HASHOMER (1997)

#### Большие критерии:

- эпизоды периодически возникающей лихорадки с серозитом;
- амилоидоз без предрасполагающего заболевания;
- положительный эффект от лечения колхицином.

#### Малые критерии:

- эпизоды периодически возникающей лихорадки;
- рожеподобная эритема;
- ССЛ у родственников 1-й степени родства.

Генетическое тестирование — на сегодняшний день наиболее точный метод ранней и поздней диагностики ССЛ, помогающий в коррекции терапии колхицином, а также исследовании предрасположенности к генетическим заболеваниям при планировании семьи. Тестирование позволяет выявлять случаи с атипичным и резистентным к терапии течением, а также гетерозиготных носителей, не имеющих симптоматики, при этом относящихся к группе отягощенного анамнеза по ССЛ.

### Лечение ССЛ

Как правило, большинство пациентов с периодической болезнью попадают в стационары с другими клиническими диагнозами, и проводимая терапия оказывается неэффективной.

С 1972 г. для лечения ССЛ активно используется колхицин, заметно снижающий выраженность приступов и снижающий риск развития вторичного амилоидоза. В настоящее время колхицин остается единственным официальным препаратом для лечения ССЛ и профилактики амилоидоза. Терапия колхицином назначается сразу, как только подтверждается диагноз ССЛ.

Согласно данным мирового консенсуса по ведению и лечению ССЛ у детей, на протяжении 30 лет лечение колхицином признается наиболее безопасным и эффективным методом для длительной и пожизненной терапии, а также для профилактики приступов у больных

ССЛ всех возрастных групп [24]. Применение колхицина в адекватных дозах может способствовать улучшению репродуктивной функции у взрослого контингента, а также и прибавке массы тела у детей.

Колхицин — жирорастворимый, связывающий альбумин нейтральный алкалоид, абсорбирующийся в основном в тощей и подвздошной кишке. Вещество было выделено из растения *Colchicum autumnale* (безвременник, или осенний крокус). Точный механизм действия препарата при ССЛ до конца не установлен. Однако доказано, что он нарушает митоз посредством ингибирования активности микротрубочек в момент метафазы, тормозит активацию нейтрофилов и хемотаксис лейкоцитов, снижая их способность к продукции цитокинов и простаноидов. Кроме того, колхицин обладает антиоксидантными свойствами, а также ограничивает транспорт коллагена во внеклеточное пространство и, как следствие, оказывает лечебный эффект при амилоидозе и способствует уменьшению перитонеальных спаек, таким образом предотвращая механические причины кишечной непроходимости и бесплодия у женщин [24].

Стабильная колхициноterapia совместно с регулярным врачебным контролем (диспансерным наблюдением) и поддержкой семьи — формула благополучия для больных ССЛ, позволяющая им вести активный образ жизни с занятиями спортом с умеренными физическими нагрузками, а также стать полноценными членами общества.

Несмотря на то что колхицин является на сегодняшний день пока единственным препаратом выбора для лечения ССЛ и профилактики амилоидоза, вопрос потенциальной токсичности (низкий терапевтический порог) и резистентности к препарату у больных в силу необходимости его пожизненного применения является волнующим. Именно поэтому медицина сегодня не останавливается на лечении колхицином, а также занимается вопросами поиска альтернативных методов лечения ССЛ.

Основная современная тенденция в поисках терапии для резистентных к лечению колхицином больных ССЛ — использование биологических препаратов с учетом патогенетической роли воспаления, обусловленного иммунным ответом. В настоящее время широко исследуется эффективность антагонистов IL-1 $\beta$ -рецепторов — анакинры, канакинумаба и др., а также их биосимиляров. Однако подтверждающих данных об эффективности кратковременного применения антагонистов IL-1 $\beta$ -рецепторов нет. Поэтому продолжают активные исследования длительности эффекта данных лекарственных веществ и отдаленных последствий, а также разработка новых подходов к лечению ССЛ. Есть сообщения об успешном сочетании при ССЛ инфликсимаба с низкими дозами метотрексата [25].

### Прогноз

Прогноз периодической болезни в значительной степени зависит от наличия или отсутствия амилоидо-

за. При его отсутствии, несмотря на тяжелые приступы заболевания, прогноз благоприятный, поскольку в периоды между приступами больные чувствуют себя удовлетворительно, продолжительность жизни практически не сокращается. В случае развития амилоидоза на фоне периодической болезни выживаемость пациентов резко снижается из-за поражения почек. Риск возникновения амилоидоза уменьшается при ранней диагностике заболевания и своевременно начатом лечении колхицином [24]. Профилактика периодической болезни возможна только в рамках пренатальной диагностики, которая рекомендуется в тех случаях, когда у обоих родителей имеется подозрение на носительство дефектной формы гена MEFV.

### Собственные наблюдения

Распространенность ССЛ в Дагестане изучена недостаточно, поскольку диагностика проводится редко. Небольшой интерес к ССЛ в Дагестане связан с недостаточной просвещенностью врачей об этом недуге.

За 8-летний период нами обследовано 22 пациента коренных национальностей Дагестана в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст  $29,8 \pm 10,3$  года), из них 11 мужчин и 11 женщин (см. табл.).

У 2 больных диагноз ПБ был установлен ранее, однако регулярная терапия колхицином им не проводилась. При анализе особенностей клинической картины выявлено, что у 18 больных отмечался абдоминальный вариант ПБ, у 3 — смешанный (сочетание абдоминального синдрома с поражением суставов). Длительность болевого приступа составляла в среднем около 2–3 сут. Частота приступов варьировалась от 1 раза в 3–4 мес. до 3–4 раз в месяц (в среднем 1 раз в месяц). В период приступа клиническая картина проявлялась лихорадкой различной степени выраженности, диспепсическими и дискинетическими явлениями различной степени выраженности (нарушением стула, рвотой желчью), лейкоцитозом от  $16 \times 10^9/\text{л}$  до  $80 \times 10^9/\text{л}$ , повышением СОЭ до 47–55 мм/ч. Принимаемые в момент приступа анальгетики и спазмолитики не оказывали существенного эффекта. При лабораторно-инструментальных методах исследования не было выявлено какой-либо органической патологии. У 17 больных отсутствовали признаки поражения почек, а у 4 была диагностирована

на протеинурическая стадия амилоидоза. Молекулярно-генетическое исследование стало доступно в последние 2–3 года, проведено у 4 больных, диагноз подтвержден во всех 4 случаях.

По национальному составу больные распределялись следующим образом: аварцы — 6 (3 женщины, 3 мужчин), азербайджанцы (этнический турок) — 1, армяне — 1, евреи — 2, иранцы — 1, лакцы — 4, лезгины — 3, даргинцы — 2 (сибсы), родители которых являются двоюродными братом и сестрой, кумыки — 2.

Неблагоприятная наследственность отмечена у 6 пациентов (в семье болели брат или сестра); у четверых пациентов родители были близкими родственниками.

Начало заболевания отмечалось в возрасте от 1 до 27 лет (в среднем возраст на момент начала составлял  $15,8 \pm 12$  лет), длительность болезни к моменту установки диагноза от 2 до 37 лет (в среднем  $13,4 \pm 10$  лет), т.е. имела место поздняя диагностика.

Хирургическому вмешательству подвергались 11 больных: шесть — однократно, одна пациентка — два раза, у четырех были многократные операции. Поводом для операции служили подозрение на аппендицит (у 7), спаечную болезнь (у 2) и острую гинекологическую патологию (у 2), причем во время операции выставленный диагноз не подтверждался, отмечалось лишь наличие жидкости в брюшной полости (от незначительного количества до 2 л). У одной больной отмечалось прекращение приступов абдоминальных болей во время беременности и более благоприятное течение ПБ в дальнейшем, с уменьшением частоты приступов в 2 раза. В то же время у всех оперированных больных наблюдалось учащение приступов болезни после операции.

В клинику госпитальной терапии 2 Дагестанского государственного медицинского университета обратился пациент И., 1985 года рождения, с жалобами на периодические постепенно усиливающиеся боли в области живота, сопровождающиеся подъемом температуры тела до 38–39 °С, продолжительностью до 3–4 дней. Из анамнеза — впервые болевой синдром отмечает с 12 лет, по поводу которого был госпитализирован в Чародинскую районную больницу, где был выставлен диагноз «аппендицит». Но в связи с отказом родителей аппендэктомия не проведена. В дальнейшем в течение 15 лет

### Возраст к началу заболевания и распределение больных по половому составу

| Возраст к началу заболевания (годы) | Число больных | %    | Мужчины   | Женщины   |
|-------------------------------------|---------------|------|-----------|-----------|
| 0–1                                 | 3             | 13,6 | 3         | -         |
| 1–5                                 | 6             | 27,3 | 2         | 4         |
| 6–10                                | 3             | 13,6 | 2         | 1         |
| 11–20                               | 5             | 22,7 | 3         | 2         |
| 21–30                               | 4             | 18,2 | 1         | 3         |
| 31–40                               | 1             | 4,5  | -         | 1         |
| Всего:                              | 22            | 100  | 11 (50 %) | 11 (50 %) |

слабо выраженный кратковременный болевой синдром иногда повторялся. 6 сентября 2012 г. очередной приступ начался с более интенсивных болей в верхних отделах живота, в связи с чем в экстренном порядке госпитализирован в Московскую городскую больницу № 70.

При обследовании в общем анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз до 30 тыс., во время ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена свободная жидкость. Произведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой визуализирована картина перитонита в правых отделах живота. Выполнена срединная лапаротомия, при ревизии в подпеченочном пространстве выявлено 80 мл гнойного выпота. При тщательной ревизии явного источника перитонита не обнаружено. Установлен диагноз «перитонит криптогенного характера», произведены санация и дренирование брюшной полости. При посеве выпота роста микрофлоры не обнаружено. Выписан 17 сентября 2012 г. в удовлетворительном состоянии. Через 4 дня после выписки болевые приступы возобновились. С этого времени отмечает определенную закономерность в возникновении приступов: боли имели различную локализацию в области живота, длились 3–4 дня, после чего полностью исчезали. Светлый промежуток между приступами составлял от 1 нед. до 1 мес. Перед приступом отмечал продромальные симптомы в виде сонливости и выраженной слабости. С 2012 г. больного неоднократно госпитализировали в хирургические и терапевтические стационары Махачкалы, Буйнакса и Москвы. У пациента более 20 выписок из историй болезней. Выставлялись различные диагнозы: «острый панкреатит», «спаечная болезнь брюшины без нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника», «язва желудка и двенадцатиперстной кишки», «левосторонняя паховая грыжа», по поводу которой проведено грыжесечение, пластика по Лихтенштейну слева в г. Москве (апрель 2017). Больной во время приступов принимает анальгетики и спазмолитики (спазган, но-шпу), отмечает снижение интенсивности болевого синдрома. При очередном болевом приступе больной обратился к хирургу г. Буйнакса и был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии РКБ г. Махачкала. На 3-й день госпитализации у больного отмечался очередной приступ болей в животе с высокой лихорадкой до 39 °С, который сопровождался лейкоцитозом до 12 тыс. (палочкоядерные — 2, сегментоядерные — 79, лимфоциты — 15, моноциты — 4). Особенности семейного анамнеза — у сестры отмечаются такого рода приступы болей, которые проходили во время беременности. В детстве ей была проведена аппендэктомия, но при исследовании удаленного аппендикса признаков воспаления не обнаружено.

Объективно: при поступлении состояние больного относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, периферических отеков нет, лимфоузлы не увеличены. ИМТ 23 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела 36,8 °С. Выявлены маркеры дисгенезии соедини-

тельной ткани: одинаковая длина указательного и безымянного пальцев, перегиб шейки желчного пузыря. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 80 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. На животе множественные послеоперационные рубцы после лапароскопий, лапаротомий и грыжесечения. При пальпации живот мягкий, болезненный в области сигмовидного отдела кишечника. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Мочиспускание свободное, безболезненное. При обследовании в общем анализе крови и мочи патологии не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена *MEFV-V 726 A* в гомозиготном состоянии (что делает диагноз на 100% достоверным). УЗИ внутренних органов: правая доля печени — 15,8 см, левая — 8,7 см; структура однородная с диффузными изменениями. VP — 1 см, VL — 0,7 см. Желчный пузырь деформирован, перегиб шейки. Селезенка: 12 × 4,9 см, структура однородная. ЭКГ: без патологии. Выставлен диагноз: «семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный абдоминальный болевой синдромы, асептический перитонит), рецидивирующее течение. Грыжесечение, пластика по Лихтенштейну слева (19.04.2017). Синдром наследственных нарушений соединительной ткани, недифференцируемый вариант». Назначена терапия колхицином 2 мг/сут до достижения клинического эффекта с последующим снижением дозы до 0,6 мг/сут пожизненно.

Больной после выписки из стационара принимает колхицин 2 мг/сут 1,5 мес., на фоне приема препарата отмечает положительный эффект (приступы стали реже, не более 1 раза в месяц и меньшей продолжительности).

Учитывая, что ССЛ не является редким заболеванием, хотя и не всегда своевременно диагностируется, врачам следует помнить об этой патологии, в первую очередь у больных с повторяющимися и самостоятельно купирующимися эпизодами фебрильной лихорадки (приступами), которые сопровождаются серозитом (перикардитом, реже плевритом), синовитом. При уточненном диагнозе и вовремя началом лечения удастся добиться хороших результатов, предупредить прогрессирование болезни и предотвратить развитие такого грозного осложнения, как амилоидоз почек.

## Выводы

1. По нашим данным, ССЛ нельзя назвать редким заболеванием в Республике Дагестан. Однако диагностика зачастую является запоздалой, о чем свидетельствует значительная длительность периода от начала первых клинических проявлений до постановки диагноза (до 37 лет). Это объясняется недостаточной осведомленностью практических врачей о периодической болезни.

2. Несвоевременная диагностика может приводить к неправильной тактике лечения, проведению неоправданных лапаротомий.

3. Правильная диагностика и выбор адекватной терапии позволяют улучшить качество жизни пациента.

4. Повторяющиеся и самостоятельно купирующиеся эпизоды фебрильной лихорадки (приступы), которые сопровождаются серозитом (перикардитом, реже плевритом), синовитом, являются основанием для определения носительства дефектной формы гена *MEFV*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ben-Zvi I., Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(2):105–112.
- Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2006;26(6):489–946.
- Janeway T.C., Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1908;23:504–518.
- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1945;13:1–22.
- Mamou H., Cattan R. La maladie periodique. *Sem. Hop. Paris* 1952;28:1062–1070.
- Heller H., Sohar E., Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch. Intern. Med.* 1958;102(1):50–71.
- Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N. Engl. J. Med.* 1972;287(25):1302.
- The 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(4):797–807.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat. Genet.* 1997;17(1):25–31.
- Fonnesu C., Cerquaglia C., Gioviale M. et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76(3):227–233.
- Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004;22(34):31–33.
- Cobankara V., Fidan G., Turk T., Zencir M., Colakoglu M., Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004;22(34):27–30.
- Kisacik B., Yildirim B., Tasliyurt T. et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol. Int.* 2009;29(11):1307–1309.
- Lidar M., Yaqubov M., Zaks N., Ben-Horin S., Langevitz P., Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.* 2006;33(6):1089–1092.
- Cobankara V., Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pam. Med. J.* 2011;4(2):86–98.
- Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659–664.
- Demirturk L., Ozel A.M., Cekem K., Yazgan Y., Gulpepe M. Co-existence of *Helicobacter pylori* infection in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and the effect of *Helicobacter pylori* on the frequency and severity of FMF attacks. *Dig. Liver Dis.* 2005;37(3):153–158.
- Ozel AM, Demirturk L, Aydogdu A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy on interleukin-6 levels in patients with Familial Mediterranean Fever. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62(5):754–761.
- Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG* 2001;108(4):403–407.
- Toubi E., Gershoni-Baruch R., Kuten A. Cisplatin treatment triggers familial Mediterranean fever attacks. *Tumori.* 2003;89(1):80–81.
- Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever — a review. *Genet. Med.* 2011;13(6):487–498.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351(9103):659–664.
- Soylu A, Kasap B, Turkmen M, Saylam GS, Kavukcu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J. Clin. Rheumatol.* 2006;12(2):93–96.
- Салугина С.О., Федоров Е.С. Опыт диагностики, лечения и купирования пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в ревматологической практике. *Педиатрия.* 2018;97(3):103–109. [Salugina S.O., Fedorov E.S. Experience of diagnostics, treatment and curation of patients with cryopyrin-associated syndromes in rheumatological practice. *Pediatrics.* 2018;97(3):103–109. (in Russian)].
- Рамеев В.В., Богданова М.В., Федоров Е.С., Салугина С.О., Симонян А.Х., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Современные подходы к лечению колхицинрезистентной периодической болезни. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(3):59–68. [Rameev V.V., Bogdanova M.V., Fedorov E.S., Salugina S.O., Simonyan A.Kh., Moiseev S.V. Kozlovskaya L.V., Mukhin N.A. Modern approaches to the treatment of colchicine-resistant periodic disease. *Clinical pharmacology and therapy.* 2017;26(3):59–68. (in Russian)]