

## ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

О. Лыкина<sup>1</sup>,

О. Ветчинникова<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,

И. Крейк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Коломенская центральная районная больница

<sup>2</sup>МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

*Периодическая болезнь (ПБ) относится к числу наиболее частых врожденных периодических (аутовоспалительных) патологий. Представлено клиническое наблюдение, в котором диагноз ПБ поставлен при первом обращении пациента в лечебно-профилактическое учреждение по результатам молекулярно-генетического анализа.*

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, амилоидоз почек, ДНК-диагностика.

Согласно современным воззрениям, периодическая болезнь — ПБ (семейная средиземноморская лихорадка) представляет собой один из вариантов семейных (наследственных) лихорадок, которые включены в группу системных аутовоспалительных заболеваний [5, 14]. Знаниями о сравнительно недавно (<100 лет) известной ПБ отечественные клиницисты обязаны многолетним исследованиям О.М. Виноградовой и ее коллег [2].

Кажется, сегодня о ПБ известно почти все — ярко выраженная этническая принадлежность, аутомно-рецессивный тип наследования, локализация и характер дефекта гена, ответственного за развитие заболевания, генез воспалительной реакции, клиническая симптоматика, диагностические критерии и терапевтическая тактика [1, 5, 9, 10, 12]. Тем не менее случаи ПБ продолжают привлекать внимание врачей в силу нескольких моментов. Во-первых, это заболевание — сравнительно редкое, и практикующие врачи недостаточно осведомлены о нем, хотя в последнее десятилетие наблюдается нарастание заболеваемости [1]; во-вторых, заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, связанным с вовлечением в патологический процесс разных органов и систем. Это, а также относительное физическое, эмоциональное и социальное благополучие в межприступный период иногда являются причиной ошибочных диагнозов и неправильного лечения. И, наконец, в 20–40% случаев ПБ приводит к развитию серьезного осложнения — АА-амилоидоза почек, выступающего, как правило, прогностическим фактором. Вторичный АА-амилоидоз поражает не только почки, но и другие органы — печень, селезенку, режее — сердце, кишечник [2, 11].

Наибольшую сложность для врачей общей практики представляет ранняя диагностика ПБ. По мере накопления информации о заболевании предлагались те или иные диагностические критерии [1, 2, 5]. В настоящее время к обязательным клиническим проявлениям ПБ относят:

- кратковременный диффузный асептический серозит (перитонит, плеврит, артрит);
- выраженную лихорадку, проходящую самостоятельно в течение нескольких дней;
- периодичность течения и стереотипность приступов.

Тем не менее диагноз ПБ иногда ставят поздно и зачастую — путем исключения заболеваний, похожих по клинической симптоматике на один из вариантов течения ПБ: абдоминальный, торакальный, суставной и лихорадочный. Внедрение молекулярно-генетического метода верификации заболевания расширили возможности его раннего выявления.

Обращает на себя внимание то, что каждый описанный за последние годы случай ПБ имеет особенности, но все они свидетельствуют о сложности диагностики заболевания [3, 4, 6, 8]. Приводим собственное наблюдение, в котором диагноз ПБ был поставлен методом ДНК-диагностики при 1-й госпитализации пациента в лечебное учреждение.

**Большой М., 21 года, по национальности армянин, находился в терапевтическом отделении Коломенской центральной районной больницы (ЦРБ) с 15.01. по 30.01.13. Жалобы при поступлении: повышение температуры тела до 38–39,8°C, кашель с выделением небольшого количества светлой мокроты, отечность лица, голеней. Со слов пациента, заболевание началось с конца декабря 2012 г. — начала января 2013 г., когда в течение нескольких дней он отметил возникающее в ночное время ощущение дискомфорта в реберно-поясничных областях, заставляющее просыпаться. Еще через несколько дней появились малопродуктивный кашель со светлой мокротой, затем — субфебрильная температура тела и через несколько дней — высокая лихорадка — 38,1–39,8°C. Пациент стал отмечать нарастающую слабость, потливость, усиление интенсивности кашля с выделением светлой мокроты, отечность лица, голеней. На 6–7-й день сохраняющейся лихорадки и описанных жалоб пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение ЦРБ Коломны.**

*Из анамнеза жизни: в последние 10 лет проживает в подмосковном регионе; по линии обоих родителей все предки — армяне; родители и 2 родные сестры здоровы; о болезнях других родственников не знает. Перенесенные заболевания: детские инфекции (без уточнения), до настоящего заболевания за медицинской помощью не обращался. Вредные привычки отрицает. Профессия — автоэлектрик; работает по специальности.*

*При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела — 37°C. Нормостеническое телосложение: рост — 170 см, масса тела — 70 кг (масса тела до заболевания — 65–66 кг). Кожный покров и видимая слизистая оболочка обычной окраски. Одутловатость лица, небольшая пастозность голеней. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. При перкуссии области сердца границы сердечной тупости не изменены. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 76 в минуту, АД — 120/80 мм рт. ст. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, темно-коричневого цвета. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное.*

*В последующие 5 дней температура тела — 38,5–37,5°C, с 10-го дня — стойко нормальная.*

Результаты обследования при поступлении. Данные исследования на HBS-антиген, анти-HCV-антиген, антитела к ВИЧ, RW – отрицательные. Общий анализ крови: Hb – 113 г/л, л. –  $11,0 \cdot 10^9$ /л, п. – 7%, с. – 72%, э. – 1%, мон. – 2%, лимф. – 18%, тр. –  $273 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 58 г/л, альбумин – 46,2% (27 г/л),  $\alpha_1$ -глобулины – 9,0%,  $\alpha_2$ -глобулины – 12,7%,  $\beta_1$ -глобулины – 6,1%,  $\beta_2$ -глобулины – 5,0%,  $\gamma$ -глобулины – 21%, холестерин – 5,4 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 0,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 4,1 ммоль/л, общий билирубин – 8,7 мкмоль/л, мочевины – 7,0 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 26 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза – 30 ЕД/л, глюкоза – 5,8 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, хлор – 109 ммоль/л, сывороточное железо – 4,7 мкмоль/л, фибриноген – 5,5 г/л, С-реактивный белок (СРБ) – 134 мг/л, креатинин – 123 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 75 мл/мин. Общий анализ мочи: цвет – светлый, прозрачный, уд. вес – 1010, белок – 3,3 г/л, глюкоза – нет, лейкоциты, эритроциты – единичные в поле зрения. Суточная протеинурия – 2,5 г. Общий анализ мочевой слизи: слизисто-гнойная консистенция, эластичные волокна, лейкоциты и клетки плоского эпителия – в небольшом количестве, альвеолярные макрофаги – единичные. Микробиологическое исследование мочевой слизи: *Acinebacter spp.* –  $10^4$  КОЕ/мл и *Streptococcus viridians* –  $10^6$  КОЕ/мл, чувствительные к меропенему, цефтазидиму, ципрофлоксацину, резистентные к амикацину. Микробиологическое исследование крови (в течение 3 дней): роста микрофлоры нет.

Рентгенография органов грудной клетки: в нижних долях обеих легких определяется усиление легочного рисунка и затемнение легочной ткани, более выраженное справа; корни легких не дифференцируются; в заднем плевральном синусе справа – небольшое количество жидкости; тень органов средостения – без особенностей. Заключение: рентгенологическая картина двусторонней нижнедолевой пневмонии; небольшой плевральный выпот справа.

УЗИ органов мочевыводящей системы (с наполненным мочевым пузырем, в положении лежа): почки расположены в типичном месте, увеличены: правая – 127 и 62 мм, левая – 129 и 62 мм, подвижность их снижена, форма бобовидная, контуры четкие, ровные. Паренхима повышенной эхогенности, «симптом выделяющихся пирамидок». Кортико-медулярная дифференциация несколько усилена. Толщина паренхимы справа – 23 мм, слева – 22 мм. Правая и левая лоханки нерезко расширены (на фоне перерастянутого мочевого пузыря), чашечно-лоханочная система дифференцирована. Мочеточники не расширены. Мочевой пузырь объемом 700 мл, округло-овальной формы; внутренний контур четкий, ровный, стенка не утолщена, пристеночных образований не выявлено; просвет анэхогенный, однородный. Предстательная железа имеет размеры 26,0; 36,0; 26,0 мм (объем –  $11,2 \text{ см}^3$ ), не увеличена, правильной трапециевидной формы, контур четкий, ровный; паренхима нормальной эхогенности, однородной эхоструктуры.

УЗИ органов брюшной полости. Увеличение печени преимущественно за счет левой доли; паренхима диф-

фузно неоднородная из-за неравномерно повышенной эхогенности. Поджелудочная железа без особенностей. Небольшое увеличение селезенки ( $125 \times 60$  мм), паренхима повышенной эхогенности.

ЭКГ: синусовая аритмия, 67–76 в минуту, нормальное направление электрической оси сердца.

Диагностирована внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония. Проведена этиотропная и симптоматическая терапия, способствовавшая четкой положительной клинико-лабораторно-рентгенологической динамике пневмонии и исчезновению отека легкого (масса тела – 67 кг). Общий анализ крови: Hb – 103 г/л, л. –  $9,04 \cdot 10^9$ /л, п. – 3%, с. – 70%, мон. – 4%, лимф. – 23%, тр. –  $310 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 40 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 66 г/л, мочевины – 6,2 ммоль/л, креатинин – 111 мкмоль/л, СКФ – 83 мл/мин. Общий анализ мочи: цвет – светлый, прозрачная, уд. вес – 1012, белок – 0,3 г/л, глюкоза – нет, лейкоциты, эритроциты – единичные в поле зрения. Суточная протеинурия – 0,7 г. Рентгенография органов грудной клетки: легкие прозрачны, корни структурны, сердце и аорта без особенностей, синусы свободны.

Пациент консультирован нефрологом. Наличие высокой суточной протеинурии, снижение общего белка и альбумина крови, начальные изменения липидного профиля крови (нефротический синдром), гипергаммаглобулинемия, гиперфибриногенемия, изменения почек при УЗИ (умеренное увеличение размеров, повышение эхогенности паренхимы, некоторое усиление кортико-медулярной дифференциации), а также национальность пациента наводили на мысль о возможном наличии у него ПБ, осложнившейся развитием амилоидоза почек.

Пациент выписан из терапевтического стационара (длительность пребывания – 15 дней) в удовлетворительном состоянии с рекомендацией провести молекулярно-генетическое исследование на предмет выявления ПБ.

Через 2 нед пациент повторно осмотрен нефрологом в поликлинике. Заключение анализа на наличие частых мутаций в гене *MEFV*: в результате секвенирования всего 10-го экзона гена *MEFV* обнаружены мутации M694V и V726A в компаунд-гетерозиготном состоянии. Консультация в Медико-генетическом научном центре РАМН: диагноз периодической средиземноморской лихорадки подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Заключительный диагноз: ПБ (носительство M694V-, V726A-мутации), торакальный вариант течения; амилоидоз почек (без морфологического подтверждения), протеинурическая стадия; хроническая болезнь почек II стадии, амилоидоз печени, селезенки?

Пациенту рекомендованы прием колхицина (1,0–1,5 мг/сут) и консультация в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Представленная история заболевания иллюстрирует не совсем типичное клиническое течение ПБ, хотя полиморфизм клинико-лабораторной симптоматики как раз и является «визитной карточкой» заболевания. Согласно полученной от пациента информации, настоящая госпитализация явилась его первым обращением за медицинской помощью, и в целом клинико-лабораторная симптоматика, а также эф-

фект от терапии укладывались в поставленный в лечебно-профилактическом учреждении диагноз внебольничной пневмонии. Информация о длительном существовании какого-то заболевания, ранее перенесенных повторных приступах лихорадки и болевого синдрома, а также об отягощенной наследственности по ПБ, встречающейся в 50% наблюдений, отсутствовала, или, может быть, по некоторым причинам пациент ее скрыл. Факторами, обратившими на себя внимание и явившимися основанием для рекомендации провести молекулярно-генетическое обследование, были, во-первых, этническая принадлежность пациента и, во-вторых, лабораторная (протеинурия) и ультразвуковая (некоторое увеличение размеров почек, повышение эхогенности паренхимы, усиление кортико-медуллярной дифференциации) симптоматика возможного амилоидоза почек. Другие симптомы — наличие плеврита (при торакальном варианте) и признаки воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышение уровня острофазовых белков — СРБ и  $\alpha_2$ -глобулинов), а также умеренные гиперфибриногенемия и гипергаммаглобулинемия — в тот момент не рассматривались как характерные для приступа ПБ, поскольку в одинаковой степени соответствовали внебольничной пневмонии.

Молекулярно-генетическое исследование диагностировало у нашего пациента ПБ. Выявлены наиболее часто распространенное носительство M694V-мутации (замена метионина на валин), а также носительство V726A-мутации (замена валина на аланин). Установлено, что мутация M694V встречается у 75–80% больных и ассоциируется с ранним началом, частыми приступами и в целом тяжелым течением заболевания. Кроме того, мутация M694V является фактором высокого риска развития амилоидоза почек [5, 10]. Наш пациент категорически отрицал наличие заболевания до настоящей госпитализации, но лабораторные и ультразвуковые признаки амилоидоза почек у него были. Ультразвуковые признаки амилоидоза почек обнаруживаются достаточно часто — у 50% больных с протеинурической стадией и у всех с нефротической стадией, в связи с чем могут иметь, как это было в нашем случае, диагностическое значение [7]. Кроме того, у нашего пациента при УЗИ диагностирована умеренная гепато- и спленомегалия, косвенно указывающая на развитие амилоидоза этих органов [2].

Опираясь на результаты молекулярно-генетического исследования, можно обсуждать иную трактовку заболевания у нашего пациента, по которой он имел 2 из 3 обязательных симптомов ПБ: кратковременный диффузный асептический серозит (плеврит в нашем случае) и выраженную лихорадку; 3-й обязательный симптом — периодичность течения заболевания — у нашего пациента не прослеживался. Следует подчеркнуть, что торакальный вариант ПБ, характеризующийся развитием асептического плеврита, встречается значительно реже абдоминального (у 57–65,1% больных, по данным разных авторов) [5, 13]. Этот факт, а также то, что наблюдавшиеся симптомы — плеврит и лихорадка — характерны и для пневмонии, существенно затрудняло клиническую диагностику ПБ. Проведение же молекулярно-генетического исследования позволило поставить диагноз.

Таким образом, представленное нами наблюдение интересно поздней манифестацией ПБ, отсутствием отягощен-

ной наследственности, реже встречающимся торакальным вариантом ее течения, нетипичными клиническими проявлениями, маскируемыми развившейся острой пневмонией. Данный клинический случай демонстрирует современные возможности диагностики ПБ. Проведение молекулярно-генетического исследования при отсутствии «больших» и наличии только дополнительных критериев ПБ (например, принадлежность к определенной этнической группе) или лабораторной и ультразвуковой симптоматики наиболее тяжелого осложнения данного заболевания — амилоидоза почек (некоторое увеличение размеров почек, повышение эхогенности паренхимы, усиление кортико-медуллярной дифференциации), как это имело место у нашего пациента, позволяет верифицировать, а иногда и впервые поставить диагноз.

## Литература

1. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты) / М.: МИА, 2000; 304 с.
2. Виноградова О.М. Периодическая болезнь / М.: Медицина, 1973; 200 с.
3. Воробьева М.А., Виллевалде С.В., Мирилашвили Т.Ш. Периодическая болезнь с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности // Земский врач. — 2011; 3: 34–6.
4. Махнырь Е.Ф. Периодическая болезнь — трудности диагностики // Клиницист. — 2008; 1: 50–3.
5. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания // Клиницист. — 2008; 2: 6–15.
6. Терещенко Ю.А., Захаринская О.Н., Бегельдинова А.А. и др. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) // Сиб. мед. обозрение. — 2009; 60 (6): 92–4.
7. Хондарян Р.А., Амбарцумян Н.В. Информативность ультразвукового исследования в оценке состояния мочевой системы при периодической болезни // Бюлл. сиб. медицины. — 2012; 5 (приложение): 1–3.
8. Шестакова И.В., Ющук Н.Д., Попова Т.И. Периодическая болезнь у пациента с направительным диагнозом иерсиниоза // Тер. арх. — 2006; 11: 78–80.
9. Bhat A., Naguwa S., Gershwin M. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever // Ann. NY Acad. Sci. — 2007; 1110: 201–8.
10. Bidari A., Ghavidel-Parsa B., Najmabadi H. et al. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with Mediterranean fever: clinical and demographic significance // Mod. Rheumatol. — 2010; 20 (6): 566–72.
11. Blank N., Lorenz H. Diagnostics and therapy of AA amyloidosis // Pathologie. — 2009; 3: 219–25.
12. Fannesu C., Cerquaglia C., Gioviale M. et al. Familial Mediterranean fever: a review for clinical management // Joint Bone Spine. — 2009; 3: 227–33.
13. Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y. et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health // Medicine (Baltimore). — 1998; 77: 268–97.
14. Yao Q., Furst D. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects // Rheumatology (Oxford). — 2008; 7: 946–51.

## PERIODIC DISEASE: POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS

**O. Lykina<sup>1</sup>; O. Vetchinnikova<sup>2</sup>, MD; I. Kreik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kolomna Central District Hospital

<sup>2</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

*Periodic disease (PD) is among the most common congenital periodic (autoinflammatory) disorders. The paper describes a clinical case diagnosed with PD during the first visit to a therapeutic-and-prophylactic facility according to the results of a molecular genetic analysis.*

**Key words:** periodic disease, renal amyloidosis, DNA diagnosis.