

Н.А. Каспрук, А.М. Сокол

**ВИПАДОК ПЕРІОДИЧНОЇ ХВОРОБИ, ДІАГНОСТОВАНОЇ НА
22-МУ РОЦІ ПЕРЕБІГУ**

Лікарня СОЗ УМВС у Чернівецькій області, Буковинська державна медична академія

Періодична хвороба (син: вірменська хвороба, Джейнуея-Мозенталя пароксизмальний синдром, перитоніт періодичний, Рейманна синдром, Сигала-Маму хвороба, середземноморська сімейна гарячка та ін.) – порівняно рідкісне, генетично обумовлене захворювання, що проявляється періодично рецидивуючим серозитом і відносно частим розвитком амілоїдозу [1]. У зарубіжній літературі найчастіше хворобу називають середземноморською сімейною гарячкою (Familiae Mediterranean fever – FMF).

Періодична хвороба (ПХ) трапляється переважно у народів, предки яких жили в басейні Середземного моря, особливо у вірмен, євреїв (частіше сефардів), арабів. Лише від 2 до 6 % випадків спостерігається в осіб інших національностей. Як правило, хвороба розпочинається у дитячому або юнацькому віці. На спадковий характер хвороби вказує також широке її розповсюдження серед родичів хворих. Встановлений автосомно-рецесивний тип успадкування.

У 50-70-ті роки в колишньому СРСР ПХ було діагностовано у 150 пацієнтів, переважно у вірмен (133), євреїв (9), а також в кількох жителів України (1964, 1965 рр.). Детально ПХ описали в монографіях О.М. Виноградова (1973) [1], В.М. Арутюнян і Г.С. Акоюян (2000) [2]. Зарубіжними авторами описано понад 1 000 випадків.

Допускають, що причиною хвороби є вроджений метаболічний і ензимний дефект, який спричиняє порушення імунної та ендокринної систем, синтезу білків, протеолізу. В основі нападів хвороби лежить доброякісний поверхневий асептичний запальний процес серозних оболонок (очеревини, плеври, синовіальних покривів). Запальна реакція розпочинається з дегрануляції клітин.

Важливим етапом підтвердження генетичної концепції ПХ було клонування в 1997 р. гену, відповідального за цю хворобу (так званий MEFV – Mediterranean fever), та 8 мутацій гену. Одна з найпоширеніших мутацій (M694V) полягає в заміні валіну на метионін у позиції 694 та утворенні гаплотипів А, В, F, G та ін., які з різною частотою виявляються у вихідців із Середземномор'я [3].

Доведено, що експресія MEFV відбувається майже винятково в гранулоцитах. Продуктом цього гену є особливий білок пірін (маренострин), який сприяє постійному прозапальному потенціалу нейтрофілів. Однак залишається не з'я-

сованою причина періодичності нападів хвороби. Можливо, діють ще якісь екзогенні чи ендогенні фактори, що мають тропність до серозно-синовіальної тканини.

Клінічно ПХ характеризується періодичними нападами гарячки з ознобом у поєднанні з болем у животі (91 % випадків), у грудях (до 57 %), артралгіями (до 45 %) або тільки гарячковою реакцією. Залежно від клінічної картини виділяють абдомінальний, торакальний, суглобовий і гарячковий варіанти хвороби. Можливі різні поєднання цих варіантів. Тривалість нападів хвороби коливається від 12 год до 3-6 днів, а тривалість «світлих проміжків» між нападами у одного й того ж пацієнта може становити 1-3 дні, інколи – тижні, місяці, а то й 1-2 роки.

При абдомінальному варіанті ПХ, крім раптової гарячки й ознобу, спостерігається жорстокий різкий біль у животі, як правило, з ознаками подразнення очеревини, млява перистальтика, що разом з лейкоцитозом у периферичній крові створює значні діагностичні труднощі.

При торакальному варіанті виникає різкий колючий біль у грудях при диханні, яке стає частим і поверхневим. Рентгенологічно можуть виявлятися обмеження рухомості діафрагми, інколи – незначний випіт у синусах.

Суглобовий варіант ПХ проявляється летучим болем у одному чи кількох суглобах, частіше колінних і гомілково-ступневих, без зовнішніх ознак запалення. Із завершенням нападу ці явища зникають безслідно, ревматоїдний фактор, антитіла до стрептококів не виявляються, однак при великій тривалості хвороби можуть розвиватися явища остеопорозу.

Не менш складними для діагностики є гарячкові форми ПХ, які не супроводжуються симптомами запалення серозних і синовіальних оболонок. Інколи при цьому варіанті на висоті нападу гарячки можуть виникати різних розмірів болючі ущільнення в шкірі та її почервоніння.

За перебігом хворобу відносять до хронічних, оскільки вона може проявлятися упродовж років і кількох десятиліть. Найнесприятливіші варіанти ПХ завершуються розвитком амілоїдозу, що може бути причиною смерті хворих через декілька років у зв'язку з нирковою недостатністю [4]. Частота цих проявів ПХ варіює, за даними різних дослідників, від 2 (США) до 40 % (СРСР) [2].

Діагностика ПХ базується тільки на клінічних та анамнестичних даних з урахуванням етнічного фактора (перспектив-



ним вважають застосування ПЛР, але практично вона ще не використовується). Ця обставина, а також необізнаність лікарів з її особливостями призводять до численних діагностичних помилок, необгрунтованого призначення лікування аж до оперативних втручань. Це наочно підтверджує наше спостереження.

Хворий І., 1958 р.н., уродженець Дагестану, співробітник УВС, госпіталізований 27.03.2000 р. зі скаргами на напади інтенсивного болю в животі без чіткої локалізації, високу температуру (до 40 °С), озноб, виражену загальну слабкість, пітливість. Діагноз при направленні: недиференційоване захворювання сполучної тканини.

З анамнезу життя встановлено, що напади гарячки спостерігаються з 19-річного віку. Вони вперше виникли через 3-4 місяці після ножового поранення в поперековій ділянці. Спочатку цим і намагались пояснити напади гарячки. Однак вона супроводжувалась інтенсивним болем у грудній клітці, який посилювався при диханні. Під час служби в армії пацієнта неодноразово госпіталізували з підозрою на пневмонію, плеврит, хоча ця патологія не підтверджувалась аускультативно і рентгенологічно, не супроводжувалась кашлем. Напади гарячки з ознобом і жорстоким болем у грудній клітці інколи виникали через 3-7 днів або раз на 3-4 місяці. В період чергового рецидиву температура тіла за декілька годин досягала 39-40 °С, супроводжувалась ознобом. Тривалість гарячки також коливалась від 1-3 до 5-6 днів. Потім наставала швидка нормалізація температури, супроводжувачись потінням, поступово зникав біль у грудній клітці. Через декілька днів працездатність пацієнта відновлювалась повністю.

Приблизно через 3 роки, уже під час навчання в одному з одеських ВНЗ, клінічні прояви хвороби змінилися: напади гарячки почали супроводжуватись розлитим жорстоким болем у животі. Іноді біль локалізувався переважно в правій половині, іррадіював у поперекову ділянку, посилювався при покашлюванні, напруженні, нахилах тулуба. Тривалість і частота нападів гарячки також варіювали, як і в попередні роки.

Під час навчання, а потім і роботи в УВС пацієнт неодноразово обстежувався і лікувався в різних лікувальних закладах Одеси, Києва, Москви, у тому числі в НДІ ім. Марциновського. Виключались сепсис, малярія, туберкульоз, гарячка Ку, колагенози, захворювання нирок, жовчного міхура, підшлункової залози. Застосовувались дезінтоксикаційна терапія, антибіотики, спазмолітики, жарознижувальні засоби. Але чіткого впливу на вираженість і тривалість гарячки зазначена терапія не мала.

В 1990 р. після одного з нападів гарячки і болю в животі був госпіталізований у хірургічне відділення. Діагностований гострий апендицит, проведена апендектомія, а на другий день у хворого тривав інтенсивний біль у животі на тлі гарячки, виявлений позитивний симптом Щоткіна-Блюмберга. Проведена серединна лапаротомія. Однак, як визнав потім хірург, під час оперативних втручань не було виявлено ані гострого апендициту, ані перитоніту.

Надалі хворий дійшов висновку, що будь-яке лікування не впливає на частоту загострень і клінічні прояви хвороби, тому за медичною допомогою намагався не звертатись.

При госпіталізації: середнього росту, нормостенік. Обличчя почервоніле. Температура тіла 38,7 °С, АТ 110 і 70 мм рт. ст., частота дихання до 32 за 1 хв. Лімфовузли не збільшені. З боку серця і легень аускультативно патології не виявлено. Язик помірно обкладений, сухий. Живіт помірно здутий і напружений, при пальпації болючий у всіх відділах, особливо в правій половині, підреберній ділянці та в проекції жовчного міхура. Симптомів подразнення очеревини не виявлено, симптом Пастернацького від'ємний. При додатковому обстеженні: ер. 4,6 Т/л, Нb 140 г/л, тромбоцитів 240 Г/л, лейкоцитів 8,6 Г/л, еоз. 3 %, п. 8 %, с. 63 %, л. 20 %, м. 6 %, ШОЕ 10 мм/год. Загальний білок крові 74 г/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, сечовина 5,5 ммоль/л, креатинін 70 мкмоль/л, амілаза крові 32 од./л (год × л), протромбіновий індекс 100 %, загальний фібриноген 3,9 г/л, активність АлАТ 0,2 од. В сечі білка, глюкози не виявлено.

Враховуючи значну тривалість хвороби (22 роки), стереотипність періодичних нападів гарячки та інтенсивного болю в животі, в тому числі з ознаками подразнення очеревини, за відсутності виражених ознак запалення з боку периферичної крові, ознак гострого апендициту та перитоніту при оперативному втручанні, швидке відновлення здоров'я після чергового нападу гарячки, встановлений діагноз: періодична хвороба, абдомінальний варіант.

При УЗД: помірне підвищення ехогенності печінки та підшлункової залози. Гастродуоденоскопія – гастродуоденіт. Ехокардіографія – помірна гіпертрофія міжшлункової перетинки. При урологічному обстеженні діагностовано первинно хронічний простатит, підгостра стадія.

Призначена дезінтоксикаційна терапія, комплексне лікування простатиту. Температура тіла знизилась до субфебрильної на 2-й день перебування в стаціонарі, однак турбувала загальна кваліть, дискомфорт у животі, помірний ниючий біль, переважно в правій половині. На 9-й день увечері температура тіла знову підвищилась до 39 °С, виник біль у животі, поперековій ділянці справа. При об'єктивному обстеженні виявлено дифузну болючість живота, позитивний симптом Пастернацького справа. Призначений спазмолгон. Наступного дня температура субфебрильна, біль у животі і поперековій ділянці зменшився. Поступово ці явища також зникли. На 18-й день виписаний без скарг.

Однак через 3 дні (17.04.2000 р.) знову госпіталізований у зв'язку з раптовим підвищенням температури тіла (38 °С), різким інтенсивним болем у животі, переважно справа, болем у поперековій ділянці, іррадіацією болю в праву половину грудної клітки та надключичну ділянку. Хворий у вимушеному положенні – на боці, з підтягнутими до живота ногами. При об'єктивному обстеженні знову визначались помірний метеоризм, напруга м'язів передньої черевної стінки, особливо ви-

ражена болючість у правому підребер'ї, позитивний симптом Щоткіна-Блюмберга, сумнівний симптом Пастернацького з обох боків. Після призначення трамалу, ібупрофену, баралгіну температура знизилась до 36,4 °С, значно зменшилась інтенсивність болю, покращилось самопочуття. В наступні дні спостерігався субфебрилітет, помірний біль у животі, переважно в правому підребер'ї, який остаточно зник через 4 дні. Через 10 днів спостерігалось чергове загострення хвороби з аналогічною симптоматикою. З численних препаратів найбільш позитивний ефект одержано при застосуванні ібупрофену, який скорочував тривалість гарячки, прискорював зникнення болю. Після 3-тижневого курсу лікування загострень хвороби не було майже 6 міс. Однак, у кінці 2000 р. напади хвороби повторились, у тому числі під час перебування хворого в стаціонарі. Останній раз хворий спостерігався у квітні 2001 р. (потім він змінив місце проживання).

Наведений випадок ПХ, на наш погляд, цікавий зміною то-ракального синдрому на абдомінальний після 3-4 років від початку захворювання, доброякісним перебігом, без ознак розвитку амілоїдозу. Слід зазначити, що «обростання» діагнозу ПХ у пацієнта супутніми діагнозами хронічного пієлонефриту з латентним перебігом, хронічного холециститу, хронічного гепатиту, хронічного панкреатиту, попереково-крижового радикуліту, прояви яких збігалися з черговим нападом хвороби і зникали після його закінчення, свідчать про гіпердіагностику зазначеної патології. Як вважає О.М. Виноградова [1], ці явища зумовлені нерівномірним запаленням окремих ділянок очеревини.

До цього часу не винайдені ефективні методи лікування ПХ. Найбільш позитивно зарекомендував себе колхіцин, який рекомендують приймати по 1 мг щоденно впродовж місяців-років. Уважають, що у такій дозі він може запобігати не тільки

нападам гарячки, а й розвитку амілоїдозу [3]. Однак препарат ефективний у 80-85 % хворих. В аптечну мережу України не завозиться. У нашому випадку позитивний результат було одержано при застосуванні ібупрофену.

Таким чином, випадки ПХ можуть траплятися в Україні і в наш час. Це зумовлено як багатонаціональністю її громадян, так і значним збільшенням числа мігрантів, у тому числі зі Середземномор'я.

Крім того, як свідчить публікація японських авторів, хвороба може реєструватися і в корінного населення, що свідчить про відносну специфічність гена MEFV [5]. Знання особливостей ПХ дозволить зменшити число діагностичних помилок і випадків призначення необґрунтованого лікування.

Література

1. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. – М.: Медицина, 1973. – 200 с.
2. Мунтян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). – М.: Медицинское информ-агентство, 2000. – 190 с.
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза // Терапевт. архив. – 2002. – Т. 74, № 6. – С. 80-83.
4. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Там же. – 1993. – № 6. – С. 48.
5. Shinozaki Koyi, Agematsu Kasunada, Jazui Kozo et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families // J. Rheumatol. – 2002. – Т. 29, N 6. – С. 1324-1325.