

# ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ԵՎ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԴԱՂՊԱՆՄԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ



ԴԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՈՒՆ

ԸՆՏԱՆԵԿԱՆ  
ՄԻՋԵՐԿՐԱԾՈՎԱՅԻՆ  
ՏԵՆԴ



## ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՈՒՆ: ԻՆՉ Է ՂԱ

### Համառոտ պատմություն

1945-1952 թթ.՝ ՊՅ-ի կլինիկական նկարագրություն  
1972 թ.՝ կոլխիցինի երկարատև ընդունման ցուցում,  
ինչը նվազեցնում է նոպաների զարգացման հավանականությունը  
1986 թ.՝ կոլխիցինի ընդունման պարագայում  
երիկամների ամիլոիդոզի զարգացման կանխում  
1992 թ.՝ 16-րդ քրոմոսոմի կարճ թևի վրա գենի տեղակայում  
1997 թ.՝ գենի կլոնավորում և պիրին/մարենոստրին սպիտակուցի  
մեկուսացում  
2000 թ.՝ ՊՅ-ի գենի ավելի քան 25 մուտացիաների նկարագրություն

Կլինիկական պրակտիկայում կիրառվող ժառանգաբանական հետազոտությունների հիմքում ընկած է գեների, ինչպես նաև դրանց կառուցվածքային վարիացիաների ու մուտացիաների միջև գոյություն ունեցող փոխկապվածությունները, որոնք հանգեցնում են տարբեր ֆենոտիպիկ դրսևորումների: «Online Catalogue of Mendelian Inheritance in Man» (OMIM) Միջազգային Կատալոգում բերված է 5000-ից ավելի մոնոգենային հիվանդությունների նկարագրությունը: Այսօր նույնականացված և քարտեզավորված են ավելի քան 1000 գեներ, որոնք պատասխանատու են ժառանգական հիվանդությունների զարգացման համար և այդ գեների քանակը անընդհատ աճում է:

Հայաստանի Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոնում երկար տարիների ընթացքում իրականացվում են բազում ժառանգական հիվանդությունների հետազոտություններ: Կատարվում է հայկական պոպուլյացիայի ժառանգական ախտաբանության հաճախականության ու կառուցվածքի արձանագրություն: Ախտորոշվում են մուտացիաներ, որոնք պատասխանատու են՝ չարորակ նորագոյացությունների, մուկովիսցիդոզի, զարգացման բնածին արատների, մտավոր հետամնացության, ինֆեկցիոն հիվանդությունների համար: Որոշվում են ռեցեսիվ մուտացիաների, ինչպես նաև որոշ ժառանգական միոպաթիաների կրողները և ժառանգական մախատրամադրվածությունը մակարդակագոյացման հանդեպ, և այլն:

ՊՅ-ն, որպես առանձին նոզոլոգիական ձև, 1945 թ.-ին նկարագրել է Siegal-ը: Cattán-ը և Mamou-ն նկարագրել են հիվանդության ընտենեկան դեպքեր, ինչպես նաև մահացությունը՝ երիկամային բարդությունների հետևանքով: Լինելով պատմականորեն տեղաճարակային և չափազանց տարածված հիվանդություն որոշ ազգերի մոտ, ՊՅ-ն առավել կարևոր սոցիալական հիմնախնդիրներից է Հայաստանում: Մեր Կենտրոնին դիմելիության նոր դեպքերի քանակը կազմում է շաբաթական 35-80:

ՊՅ-ն ժառանգական պարբերական բորբոքային տենդերի կամ ինքնա-

բորբոքային համախտանիշների նախատիպն է, ինչը բնորոշվում է մշտապես գեներտիկական դեֆեկտներով (հակաբորբոքային սպիտակուցների, կրիոպիրինների ֆունկցիայի խախտում): Նշված հիվանդությունները զուգակցվում են տենդային սերոզիտների և բորբոքման կանոնավոր նոպաներով, ինչպես նաև ներքին օրգանների, ոսկրամկանային համակարգի գործունեության ընդհանուր խախտումներով, մաշկային դրսևորումներով:

ՊՅ-ն կլինիկական պատկերն ու գեներտիկական առանձնահատկությունները նպաստել են բորբոքային պրոցեսների կարգավորման համար պատասխանատու MEFV-գենի սևեռումն ուսումնասիրությանը՝ «Մարդու գենոմը» Միջազգային նախագծում:

***Ստորև թվարկված են առավելագույն չափով ուսումնասիրված ժառանգական ինքնաբորբոքային համախտանիշները, որոնք ունեն բնորոշ տարբերություններ՝***

- Պարբերական տենդի համախտանիշ կամ TRAPS (TNF-RECEPTOR-ASSOCIATED PERIODIC FEVER SYNDROME) – աուտոսոմ-դոմինանտ բազմահամակարգային հիվանդություն (OMIM 142680), որը չի դասվում Միջերկրածովային տենդերին: Հոմանիշ՝ FHF (FAMILIAL HIBERIAN FEVER): Գենի մուտացիայի լոկուսը՝ TNF RSF A1 (TNF-receptor super family A1) տեղակայված է 12-րդ քրոմոսոմի կարճ թևի վրա: Մուտացիաներն առաջացնում են A1 տիպի (TNF RSF A1) ուռուցքների մեռուկի գործոնի ընկալիչի սուպերընտանիքի սպիտակուցի ֆունկցիայի փոփոխություն: Համախտանիշը մեծամասնությամբ նկարագրված է Հյուսիսային Եվրոպայի պոպուլյացիաների շրջանում:

- Հիպերիմունոգլոբուլինեմիա (Ig)D (HYPERIMMUNOGLOBULINAEMIA D, HIDS) կամ Դանիական տիպի պարբերական տենդ (OMIM 260920) և պարբերական բորբոքային համախտանիշ: Նկարագրված է Van der Meer-ի կողմից 1984 թ.-ին Եվրոպական պոպուլյացիաներում (հոլանդացիներ, ֆրանսիացիներ): Հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են 12-րդ քրոմոսոմում տեղակայված և մնալոնատկինազ ֆերմենտ կոդավորող MVK գենի մուտացիաներ:

- Պարբերական տենդի համախտանիշ՝ կաթնախտով (աֆտոզ), ըմպանաբորբով (ֆարինգիտ) և գեղձախտերով (ադենոպաթիա) (PFAPA – PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYN

- ITIS, AND CERVICAL ADENOPATHY or Marshall syndrome), նկարագրված է 1987 թ.-ին:

- Հիվանդությունների խումբ՝ ցրտի ազդեցությունից առաջացող պարբերական մաշկացանների ընդհանուր համախտանիշներով, որոնք կլինիկական դրսևորումներով և ծանրությամբ չափազանց ուժեղ տարբերվում է իրարից: Հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են տեղակայված 1-ն քրոմոսոմի

վրա տեղակայված CIASI գենի (COLD-INDUCED AUTOINFLAMMATORY SYNDROME) մուտացիաներ: CIASI գենը կոդավորում է PYPAF1 սպիտակուցը կամ կրիոպիլինը: Դրանց թվին են պատկանում.

1. Աուտոսոմ-դոմինանտ համախտանիշ Muckle-Wells (MW) (նկարագրված է 1962 թ.-ին), որի առկայության դեպքում մաշկային դրսևորումները զուգորդվում են ռևմատոիդ արթրիտով և լսողական նյարդի նկրիտով:
2. Ընտանեկան ցրտային ինքնաբոլորոքային համախտանիշ/ընտանեկան ցրտային էրիթեմա (կարմրամաշկություն) (FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME/FAMILIAL COLD URTICARIA: FCAS/FCU), որի դեպքում դիտվում է համեմատաբար թեթև կլինիկական պատկեր:
3. Բազմահամակարգային բորբոքային համախտանիշ՝ նեոնատալ դրսևորումով (CHRONIC INFANTILE NEUROLOGICAL CUTANEOUS AND ARTICULAR/NEONATAL ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE: CINCA/NOMID), որը բնորոշվում է ֆիզիկական զարգացման հետամնացությամբ, ինչպես նաև հողային ու մաշկային դրսևորումներով, և ավելի ծանր է ընթանում: Ախտորոշումը հաստատվում է մոլեկուլյար-գենետիկական հետազոտության հիման վրա:

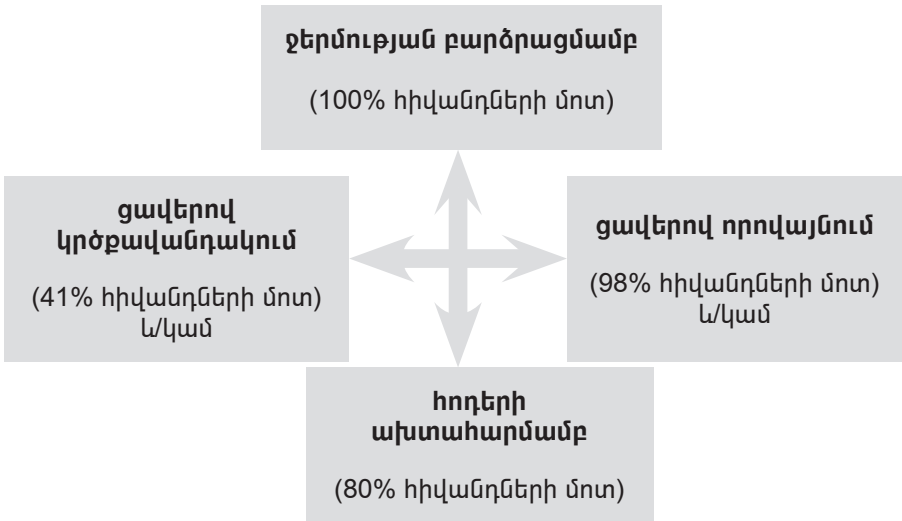
Երիկամների ամիլոիդոզը նշված խմբի հիվանդությունների առավել ծանր բարդությունն է, բացառությամբ՝ HIDS-ի (Grateau G., 2004).

Հիվանդության անվանումը արտացոլում է նոպաների առաջացման պարբերականությունը: Անգլալեզու գրականության մեջ ընդունված է այն անվանել «ընտանեկան միջերկրածովային տենդ», ինչը կապված է տենդի առկայության, որպես առաջատար ախտանիշի, ինչպես նաև ընտանեկան բնույթի և միջերկրածովային ռեգիոնի ժողովրդների (հայեր, արաբներ, հրեա-սեֆարդներ) շրջանում էթնիկական տարածվածության հետ:

Տարբեր հիվանդների մոտ նոպաների հաճախականությունը, տևողությունը, ինտենսիվությունն ու բնույթը պայմանավորված են գենային մուտացիաների սպեկտրով, դրանց դրսևորումը կարող է կախված լինել մի շարք գործոններից.

- |                                    |                                  |
|------------------------------------|----------------------------------|
| ■ Հիվանդության ձևն ու տևողությունը | ■ Ցավային զգայունության շեմը     |
| ■ Երկրակլիմայական պայմանները       | ■ Ուղեկցող հիվանդությունները     |
| ■ Ստրես                            | ■ Հորմոնալ ֆոնը (կանանց մոտ)     |
| ■ Սննդի բնույթը                    | ■ Օրգանիզմի դիմադրողականությունը |
| ■ Տարիքը                           | ■ Անցկացվող բուժումը             |

ՊՀ-ն ժառանգական հիվանդություն է, որը դասվում է քրոնիկ բորբոքային պարբերական տենդերի խմբին: ՊՀ-ն դրսևորվում է սուր բորբոքման նոպաներով, որոնք առավել հաճախ զուգակցվում են:



## **ԻՆՉ Է ՄԵՋ ՀԱՅՏՆԻ ՊՀ-ՆԸ ԱՈՎՋԱՑՆՈՂ ԳԵՆԻ ՄԱՍԻՆ: ԻՆՉՊԻՍԻՆ Է ՄԱՐԴՈՒ ԳԵՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՄԵՋ:**

20-րդ դարի կեսերի մեծագույն նշանակության իրադարձությունները, որոնց մեջ նախ և առաջ պետք է առանձնացնել ԴՆԹ-մոլեկուլի (ժառանգականության միավոր) կառուցվածքի վերծանումը, բերեցին բժշկագիտության մեջ առավել արդիական ուղղության՝ մոլեկուլային բժշկության զարգացմանը: Բջջի գենետիկական համակարգը՝ գենոմը, որոշում է օրգանիզմի զարգացումն ու բոլոր նշանների ժառանգական փոխանցումը: Մարդու հսկայական գենոմը բաղկացած է ԴՆԹ-ի հաջորդականությունից, որոնք կազմված են երեք միլիարդ նուկլեոտիդներից (նուկլեոտիդը՝ ԴՆԹ-մոլեկուլը կազմող չորս տեսակի տարրական քիմիական օղակներից մեկն է): «Մարդու գենոմ» բացառիկ Միջազգային գիտական ծրագրի նվաճումները, որն իր նշանակալիությամբ անվանվել է «Երրորդ Հազարամյակի Աստվածաշունչ», բացահայտեցին մարդու գենոմի կառուցվածքի և ֆունկցիաների մեծագույն գաղտնիքը, ինչպես նաև գեներ, որոնց մուտացիաներն առաջացնում են ժառանգական հիվանդությունների զարգացում:

## ԻՆՊԵՍ Է ԺԱՌԱՆԳՎՈՒՄ ՊՅ-Ն

ՊՅ-ն դասվում է մենդելյան հիվանդությունների ժառանգական պարբերական տենդերի խմբին, որոնք կապված են որոշ գեներում հաջորդականությունների փոփոխությունների հետ: Հիմնականում դա միսենս-մուտացիաներ են:

ՊՅ-ն առավելապես աուտոսոմ-ռեցեսիվ հիվանդություն է՝ ոչ լիակատար պենետրանտությամբ: Շճային թաղանթների ցիկլիկ ինքնաբորբոքումը ախտա-ծագման հիմնական օղակն է: Հիվանդությունը կլինիկորեն բնութագրվում է տենդի պարբերաբար կրկնվող նոպաներով, որոնք հաճախ զուգակցվում են որովայնային (աբդոմինալ), կրծքային ցավերով, ինչպես նաև արթրիտով, սուր պերիտոնիտով, պերիկարդիտով, ու երբեմն՝ մաշկային բորբոքումով: Երիկամների ամիլոիդոզը դիտվում է որպես հիվանդության բարդություն:

Մոնոգենային (մենդելյան) հիվանդությունները կարող են ժառանգվել դոմի-նանտ ճանապարհով («ուղղաձիգ գծով», այսինքն անմիջապես ծնողներից երե-խաներին), և դրանց զարգացումը հնարավոր է հետերոզիգոտային վիճակում մեկ մուտանտ գենի առկայության պարագայում:

Ռեցեսիվորեն («հորիզոնական գծով», չդրսեվորվելով սերնդների մոտ) ժառանգվող հիվանդությունների համար անհրաժեշտ է երկու մուտանտ գեների առկայությունը՝ հոմոզիգոտ (տվյալ լոկուսում երկու միևնույն ավելներով) և կոմպաունդ-հետերոզիգոտ վիճակում (երկու տարբեր մուտանտ ավելների առկայությամբ):

Դիրքային կլոնավորման մեթոդի կիրառմամբ MEFV-գենը քարտեզավորվել էր 16Ր13.3 քրոմոսոմի կարճ թևի վրա (French FMF Consortium, 1997; International FMF Concortium, 1997). MEFV-գենի հաջորդականությունը լիովին սեկվենավորվել է և որոշվել է 60 կբ տրանսկրիպտը: Նույնականացված են 80 ավելի մուտացիաները: Հապլոտիպերի և գենային մուտացիաների վերլուծությունը թույլ տվեց հաստատել բազմադարյան կապը՝ տվյալ գենի մուտացիա-ների կրողներ հանդիսացող Միջերկրածովային ռեգիոնի պոպուլյացիաների նախնիների միջև (Kastner D., 1998):

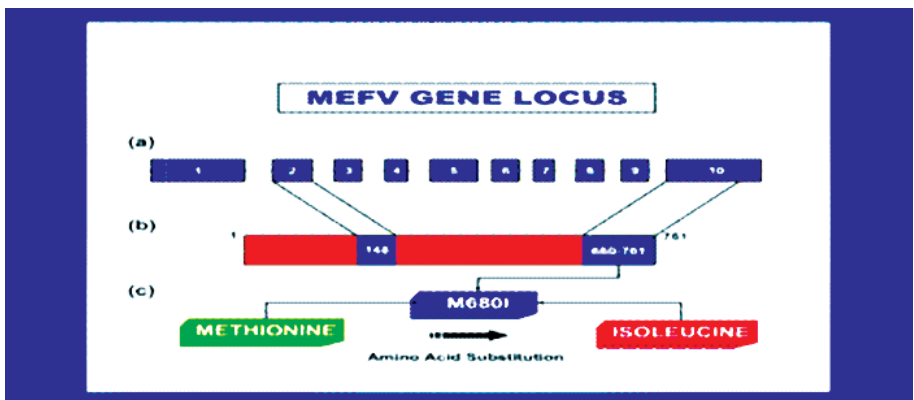
ՊՅ-նը փոխանցվում է սերնդե-սերունդ մուտանտ գենի միջոցով: ՊՅ-ով պրոբանդների տոհմածառի վերլուծության դեպքում, մի շարք սերունդներում հիվանդների բացակայության պարագայում, հաճախ հարց է ծագում, թե որտեղից է եկել արատավոր գենը: Դա պայմանավորված է հիվանդության ժառանգականության աուտոսոմ-ռեցեսիվ ձևով՝ երբ հետերոզիգոտ կրողների մոտ արատավոր գենի մեկ պատճենը կարող է անցնել սերնդից սերունդ, չհարուցելով հիվանդություն, մինչև սերունդների մոտ չհանդիպեն երկու ծնողներից ժառանգած մուտացիաները:

Հիվանդների մոտ մուտացիան առավել հաճախ լինում է հոմոզիգոտ (երկու միևնույն մուտանտ ավելներ) կամ կոմպաունդ-հետերոզիգոտ վիճակում:



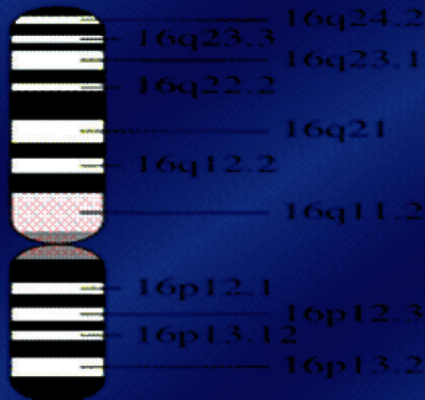
Նկար 1. MEFV-գենի մուտացիաները, որոնք առաջացնում են ՊՅ-Գ Միջերկրածովյան ռեգիոնի այն պոպուլյացիաներում, որոնք 2500 տարի առաջ տեղափոխվել են տարբեր ռեգիոններ:

1997 թ.-ին կլոնավորվել և նույնականացվել է այն գենը, որի մուտացիաները առաջացնում են ՊՅ-Գ: Այն կոչվել է MEFV (կրճատում “Mediterranean Fever”-ից՝ Միջերկրածովային տենդ): Գենը տեղակայված է 16-րդ քրոմոսոմի կարճ թևում (16P13.3) և զբաղեցնում է D16S521-D16S418 լոկուսը, որը հավասար է 13 սՄ (սՄ՝ սանտիմորգան, գենետիկական տարածության չափման միավոր): Մոլեկուլային-գենետիկական հետազոտության հիման վրա հաստատվել է հիվանդության ծանրության կորելյացիան ախտորոշիչ չափանիշների հետ՝ ներառելով MEFV-գենի մուտացիաների տարբեր սպեկտր ունեցող անձանց մոտ երիկանների ամիլոիդոզի զարգացումը:



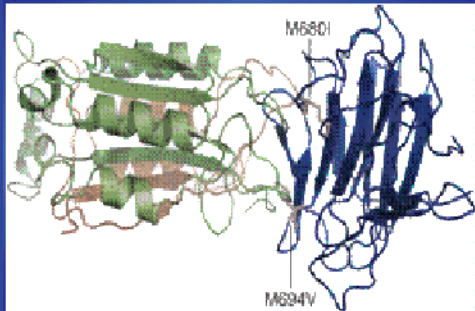
Նկար 2. MEFV-լոկուսի գենետիկական քարտը:





ՊԲ-ը կապված է 16Ր-քրոմոսոմում տեղակայված MEFV-գենի մուտացիաների հետ և կողավորում է մարենոստրին/պիրին սպիտակուցը, որը վերաբերում է բորբոքման պրոցեսները միջնորդանյութերին: Սուլեկուլային-գենետիկական հետազոտությունը թույլ է տալիս ժամանակին և ստույգ ախտորոշում կատարել, ինչպես նաև բացահայտել անախտանիշ կրողներին և նշանակել ճիշտ բուժում:

- Լեյկոցիտներում արտահայտվող պիրին/մարենոստրին սպիտակուցը՝ բորբոքման սպեցիֆիկ միջնորդա-նյութ (մեդիատոր), որը կարգավորում է կասպազ-1-ի ակտի-տա-ցումն ու բորբոքման մեդիա-տոր IL-1-ի սինթեզը
- MEFV-գենը բաղկացած է 10 էկզոնից
- Նկարագրված է 33 տարբեր մուտացիաներ
- Հիվանդների 96,2%-ը ուլի մու-տացիաներ 10-րդ էկզոնում:



Chae, Jae Jin et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 9982-9987

Նկար 3. MEFV-գենով կողավորվող պիրին կամ մարենոստրին սպիտակուցը, որը բաղկացած է 781 ամինաթթվային մնացորդներից և համանման է Ro52-հակազենին, պատկանում է միջուկային գործոնների ընտանիքին: Սույն սպիտակուցը բորբոքման պատասխանի կարգավորիչն է և լեյկոցիտների ցիտոսկելետի (բջջակմախք) ձևավորման մակարդակի վրա: (Mansfield et al., 2001): ՊԳ-ով հիվանդների մոտ MEFV-գենի մուտացիաների արդյունքում փոփոխված պիրին/մարենոստրինը կասպազ-1-ի ակտիվացման և IL-1b-ի

արտադրման կարգավորիչն է՝ N-տերմինալ մոտիլի ASC-սպիտակուցի հետ փոխազդեցության հաշվին: Տվյալ սպիտակուցը նորմալում ազդում է որպես միջնորդանյութ (մեդիատոր), որը հսկում է բորբոքման պրոցեսների արտահայտվածությունն ու համարժեքությունը, արտադրվում է նեյտրոֆիլներում, էոզինոֆիլներում, մոնոցիտներում: Մուտանտային սպիտակուցը, հավանաբար, կորցնում է բորբոքման դաուն-կարգավորման պրոցեսների հսկիչ ունակությունը: h-տերմինալ 1030.2-դոմենը կապում է և արգելակում կասպազ-1-ի կատալիտիկ ակտիվությունը: Նշված գործառնության նվազումը նկարագրված է երեք մուտացիաների դեպքում, որոնք կապակցված են ՊՅ-ի հետ (Chae J.J., 2006):

MEFV-գենի հիմնական մուտացիաները կենտրոնացված են 694, 680, 148 կոդոններում (Toiutou I., 2001). ՊՅ-ով հիվանդների մոտ հիմնականում դիտվում է տրանսկրիպցիայի կարգավորման, ապոպտոզի, մկանային բջիջների բորբոքման ու կառուցվածքային զարգացման պրոցեսների մեջ ընդգրկված գեների թույլ արտահայտում (Kastner D., 2005): Հայտնաբերվել են նորմայի պայմաններում իմունային պատասխանի պաշտպանիչ գործառնություն ունեցող կարգավորիչ գեների մուտացիաներ (Chae J.J., 2006):

ՊՅ-ով հիվանդների մոտ դիտվում է դրական ռեակցիա միկրոփոստոլակիկների համար արգելակիչ հանդիսացող կոլխիցինի հանդեպ: Պիրինը (մարե-նոստրինը) տեղակայվում է բջիջների միկրոփոստոլակիկների տիրույթում: ՊՅ-ի վաղ դրսևորումն առանց կոլխիցինի ընդունման կապված է սպիտակուցային տրոհման պրոցեսների ակտիվացման, ցիտոկինների կարգավորման խանգարման հետ, որոնք բորբոքման նախագուշակներն են, ներառյալ IL-12p70, TNF և նեյտրոֆիլների ակտիվացումը (Kastner D. et al., 2006):

## ԻՆՉՊԵՍ ԱԽՏՈՐՈՇԵԼ ՊՅ-Ն

1. Կլինիկականումնաբանական հետազոտությունն սկսվում է տոհմածառը կազմելուց՝ հաշվի առնելով հիմնական և լրացուցիչ կլինիկական չափանիշներն ըստ Tel Hashomer-ի:

### Հիմնական չափանիշներ.

- տենդի նոպաներ՝ բորբոքման դրսևորումներով (որովայնաբորբով /պերիտոնիտ/, թոքանձաբորբ /պլևրիտ/, ձուսաթաթաղանթաբորբ /սինովիտ/)
- երիկանների ամիլոիդոզ
- դրական ռեակցիա կոլխիցինով բուժման հանդեպ

### Լրացուցիչ չափանիշներ.

- տենդի կանոնավոր նոպաներ
- պսևդոէրիզիպեւլոիդ
- ՊՅ-ն առկայություն ազգակցության առաջին աստիճանի ազգականների մոտ

2. Հնարավոր դարձավ ՊՅ-ի մոլեկուլյար ախտորոշումը՝ սպեցիֆիկ մուտացիաների (դեֆեկտային գեների) հայտնաբերմամբ: ՀՀ Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոնում որոշվում են 12 մուտացիաներ, որոնք առավել տարածվածներն են հայերի շրջանում: Մոլեկուլյար հետազոտության առավելություններն են. վաղ ախտորոշման (մինչ կլինիկական ախտանիշների առաջացումը) հնարավորությունը և հիվանդության բարդությունների զարգացման կանխագուշակման հնարավորությունը: Որոշ մուտացիաները բարձր հավանականությամբ բերում են ՊՅ-ի ամենածանր բարդությանը՝ երիկամների ամիլոիդոզին: Մուտացիաների առկայության պարագայում՝ վերջնական ախտորոշումը դրվում է համաձայնեցված հիվանդության կլինիկական պատկերի հետ 99.9%-ոց հավաստիությամբ:

*ՊՅ-ն գենետիկական ախտորոշում.* գենետիկական ախտորոշումը կատարվում է երկու հոմոզիգոտային (երկու ավելներն էլ մինևույն տիպի են) կամ կոմպաունդ-հետերոզիգոտային (երկու տարբեր մուտանտային ավելներով) տրանս-վիճակում (քրոմոսոմների վրա համապատասխան լոկուսներում ավելների տարբեր տեղակայման դեպքում):

ՊՅ-ով տառապող մեծ քանակի ընտանիքների հետազոտման արդյունքում, մեր կողմից հաստատված է, որ MEFV-ի մուտացիաները մեծ մասամբ ժառանգվում են:

ՀԱՅԱՍՏԱՆԸՄ ՊՅ-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ 99 %-Ի ՄՈՏ ՀԱՍՏԱՏՎԵԼ Է 12 MEFV-ՄՈՆՏԱՑԻԱՆԵՐ	
<b>EXON 2:</b>	<b>E148Q</b>
<b>EXON 3:</b>	<b>P369S</b>
<b>EXON 5:</b>	<b>F479L</b>
<b>EXON 10:</b>	<b>M680I (G/C)</b>
	<b>M680I (G/A)</b>
	<b>I 692del</b>
	<b>M694V</b>
	<b>M694I</b>
	<b>K695R</b>
	<b>V726A</b>
	<b>A744S</b>
	<b>R761H</b>

## ԻՆՉՈՎ Ե ՎՏԱՆԳԱՎՈՐ ՊՅ-Ո

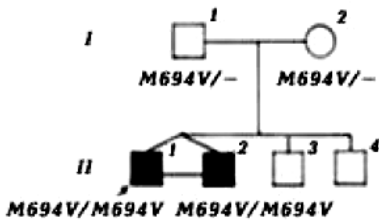


ՊՅ-ի ամենադաժան բարդությունն է երիկամների (ավելի հազվադեպ՝ ուրիշ օրգանների) ամիլոիդոզը, որը կարող է հանգեցնել երիկամային անբավարարությանը

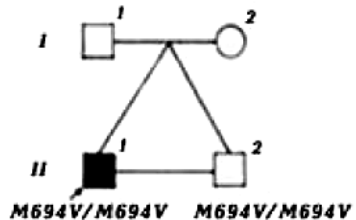
ՊՅ-ի բարդություններից է նաև սրտի իշեմիկ հիվանդություն, որը կարող է զարգանալ ավելի բարձր տարիքում

## ԸՆՏԱՆԻՔՆԵՐՈՒՄ ՀԱՆԴԻՊԵԼՈՒ ՀԱՃԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

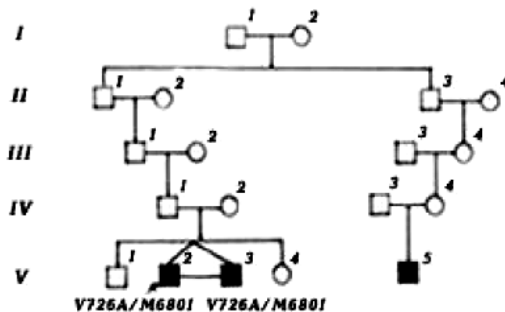
Ընտանիք 1



Ընտանիք 2



Ընտանիք 3



## ԵՔԵ ԶԵՐ ԵՐԵՒԱՅԻ ՄՈՏ ԱՆՏՈՐՈՇՎԱԾ Է ՊԲ-Ն

■ Չնայած ձևավորված ստերեոտիպներին, ՊՅ-ն դատավճիռ չէ, այլ ախտորոշում՝ բուժման որոշակի եղանակով և կանխագուշակմամբ: Համարժեք թերապիայի և բարդությունների կանխարգելման պարագայում ՊՅ-ն ինքը չի ազդում կյանքի տևողության վրա:

■ Հենց ախտորոշման պահից հիվանդները ենթակա են կոլխիցին-թերապիայի: Բուժումը պետք է անցկացվի բժշկի հսկողության տակ:

■ Կախված հիվանդի վիճակից, հիվանդության ընթացքից և թերապիայի արդյունավետությունից, յուրաքանչյուր երեք ամիս անց կատարվում է հիվանդի ընդհանուր զննում, ինչպես նաև արյան և մեզի անալիզներ, պատրաստուկի դեղաչափի շտկում և, ըստ ցուցումների, ԳՁՀ և այլ անհրաժեշտ հետազոտություններ:

■ Ձուգակցվող հիվանդությունների բուժումը թույլ կտա ձեզ բացառել նուպաներն առաջ բերող լրացուցիչ գործոնը:

■ Դեղորայքային օգնությունից բացի, ձեզ անհրաժեշտ է հոգեբանական աջակցություն՝ սոցիալական դեպահապատացիայի հաղթահարման և կյանքի որակի բարելավման համար:

■ Հիվանդության ճիշտ ընկալումը ձեր կողմից՝ առաջին և կարևոր քայլ է դրա հաղթահարման ճանապարհին:

■ Նույնիսկ դեղի ամենօրյա ընդունումը երկար տարիների ընթացքում չի կարող նվազեցնել կյանքի որակն այն չափ, որքան ինքը ՊՅ-ն և դրան զուգակցող դրսևորումները (ցավ, քնի խախտում, աղիքային խանգարումներ, սրտխառնոց, փսխում և այլն):

- ◆ Կարևոր նշանակություն ունի կյանքի առողջ ապրելակերպը:
- ◆ Վնասակար սովորություններից հրաժարվելը (ծխելը, ալկոհոլ և այլն):
- ◆ Անհատականորեն չափակարգված ֆիզիկական բեռնվածություն:
- ◆ Կենդանական ճարպերի, կծու ուտելիքի, տապակած կերակրատեսակների սահմանափակումով սննդակարգ:
- ◆ Մրսելուց առաջացած հիվանդությունների կանխարգելում:

- ➔ Եթե ձեր ապենդիցսը հեռացված չէ, ուշադիր եղեք, որպեսզի բաց չթողնեք սուր ապենդիցիտի նոպան, ընդունելով այն որպես ՊՅ-ի հերթական բռնկում:
- ➔ Կանխարգելիչ պատվաստումների կատարման դեպքում նախազգուշացրեք բժշկին ձեր երեխայի մոտ ՊՅ-ի առկայության մասին:

## ԵՑԵ ԴՈՒՔ ԸՆԴՈՒՆՈՒՄ ԵՔ ԿՈՒՆԻՑԻՆ

Կոլխիցինի կողմնային ազդեցությունները չեն գերազանցում այն պատրաստուկների վնասակար ներգործությունը, որոնք դուք ընդունում եք ՊՅ-ի յուրաքանչյուր նոպայի ժամանակ (անալգին, նո-շպա, պարացետամոլ և այլն):

- Կոլխիցինի կանոնավոր կիրառումը կօգնի ձեզ կանխելու ՊՅ-ի նոպաները, ինչպես նաև այդ դաժան հիվանդության բարդությունները:
- Կոլխիցինի կողմնային վաղ ազդեցություններից մեկն է փորլուծությունը (դիառեա):
- Ինչպես և ցանկացած դեղամիջոց, կոլխիցինը կարող է ալերգիկ ռեակցիա առաջացնել:
- Հազվադրուտ դեպքերում վերատրադրոդական տարիքի տղանարդկանց մոտ (16-60 տ.) կոլխիցինը կարող է բերել սպերմատոգոնիդների քանակի և ակտիվության շրջելի նվազմանը, կարող է դառնալ անպտղության պատճառ:
- Նշված ախտանիշների առաջացման դեպքում բուժման հետագա մարտավարության մասին խորհրդակցեք ձեր բուժող բժշկի հետ:
- Արյան ընդհանուր կանոնավոր անալիզը՝ թրոմբոցիտների քանակի որոշմամբ, թույլ կտա ձեր բուժող բժշկին հսկողության տակ պահել կոլխիցինի ներգործությունը:
- Կոլխիցինի հետ միաժամանակ հակացուցված է ալկոհոլի կանոնավոր օգտագործումը:
- Դաշտանային ցիկլի կասեցման դեպքում, մանավանդ եթե հնարավոր հղիությունը ցանկալի է, զգուշացրեք դրա մասին բուժող բժշկին՝ կոլխիցինի հետագա օգտագործման անվտանգության և նպատակահարմարության մասին հարցի լուծման համար:

Ձեր հիվանդությանն ու բուժմանը վերաբերող բոլոր հարցերով անպայման խորհրդակցեք ձեր բուժող բժշկի հետ կամ այցելեք մեր Հայաստանի Բժշկական գեներտիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոնը:





I S T C  
M H T U

International  
Scientific  
Technological  
Center



**Prospective in Autoinflammation:  
Genetic and clinical aspects  
of hereditary periodic fever  
syndromes**

Scientific Workshop, 9-12 May 2015, Yerevan, Armenia

Organized by:  
Center of Medical Genetics  
and Primary Health Care  
Department of medical genetics  
of Yerevan State Medical University  
Armenian Association of human  
genetics

Հայաստանի Հանրապետություն, 375010  
Բ. Երևան, 0001, Աբովյան փող. 34/3  
Հեռ.՝ (+374 10) 54 43 67,  
Ֆաքս՝ (+ 374 10) 54 43 66  
Էլ. փոստ՝ tamsar@sci.am