

ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И ПЕРВИЧНОЙ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ



ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

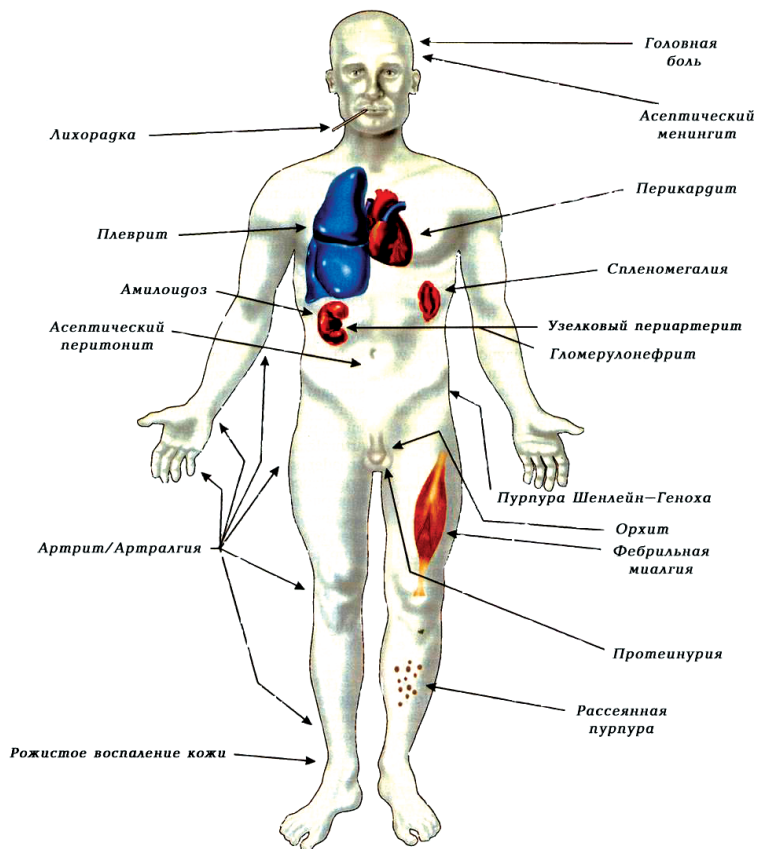
СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА

ЕРЕВАН 2015

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

ОСНОВНЫЕ
ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ



ВО ВРЕМЯ ПРИСТУПА:
↑ СОЭ
↑ Лейкоцитоз
↑ Фибриноген
+ Гематурия/Протеинурия

ЧТО ТАКОЕ ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ (ПБ) ?

Краткая история

1945-1952 гг. – клиническое описание ПБ.

1972г. – показание долговременного приема колхицина, снижающего вероятность развития приступов.

1986г. – предотвращение развития амилоидоза почек при приеме колхицина.

1992г. – локализация гена на коротком плече 16-й хромосомы.

1997г. – клонирование гена и изолирование белка пирина/маренострина.

2000 г. – описание более 25 мутаций гена ПБ.

В основе генетических исследований, которые применяются в клинической практике, заложена взаимосвязь между генами, их структурными вариациями и мутациями, приводящими к различным фенотипическим проявлениям. В Международном Каталоге “Online Catalogue of Mendelian Inheritance in Man” (OMIM) приводится описание более 5000 моногенных болезней. В настоящее время идентифицировано более тысячи генов, ответственных за развитие наследственных болезней. Число картированных и клонированных генов, вовлеченных в наследственную патологию, постоянно увеличивается.

В Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья Армении на протяжении многих лет осуществляется молекулярно-генетическое исследование многих наследственных заболеваний. Ведется регистрация частоты и структуры наследственной патологии в армянской популяции. Проводится детекция мутаций при злокачественных новообразованиях, муковисцидозе, врожденных пороках развития, умственной отсталости, инфекционных заболеваниях. Определяются носители рецессивных мутаций и наследственная предрасположенность к тромбообразованию, отдельных вариантов наследственных миопатий и др.

ПБ в виде отдельной нозологической формы была описана Siegal в 1945 г. Cattani и Matou описали семейные случаи заболевания, а также летальность при почечных осложнениях. ПБ, являясь исторически эндемичным и чрезвычайно распространенным заболеванием, представляет собой одну из наиболее важных социальных проблем Армении. Обращаемость в наш центр еженедельно составляет 50-80 новых случаев.

ПБ является прототипом наследственных периодических воспалительных лихорадок или аутовоспалительных синдромов, характеризующихся перманентными генетическими дефектами (нарушение функции противовоспалительных белков, криопиринов). Указанные заболевания сопровождаются регулярными приступами лихорадочных серозитов и воспаления, а также общим нарушением деятельности внутренних органов, костно-мышечной системы, кожными проявлениями. Клиническая картина и генетические особенности ПБ способст-

воваля пристальному изучению гена MEFV, ответственного за регуляторную функцию в ответе на воспалительные процессы, в Международном Проекте “Геном Человека”.

Ниже перечисляются наиболее изученные наследственные аутовоспалительные синдромы, имеющие характерные отличия:

■ Синдром периодической лихорадки или TRAPS (TNF-RECEPTOR-ASSOCIATED PERIODIC FEVER SYNDROME) – аутосомно-доминантное многосистемное заболевание (OMIM 142680), не относящееся к Средиземноморским лихорадкам. Синоним: FHf (FAMILIAL HIBERIAN FEVER). Локус мутаций гена TNF RSF 1A (TNF-receptor superfamily 1A), расположен в коротком плече хромосомы 12. Мутации вызывают изменение функций белка суперсемейства рецептора фактора некроза опухолей типа 1A (TNF RSF 1A). Синдром в основном описан среди популяций Северной Европы.

■ Гипериммуноглобулинемия (Ig)D (HYPERIMMUNOGLOBULINAEMIA D, HIDS) или периодическая лихорадка Датского типа (OMIM 260920) и периодический воспалительный синдром. Описан Van der Meer в 1984 г. в европейских популяциях (голландцы, французы). У пациентов обнаружены мутации гена MVK, локализованного в 12-ой хромосоме, кодирующего фермент мевалонаткиназу.

■ Синдром периодической лихорадки с афтозом, фарингитом и аденопатиями (PFAPA – PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, AND CERVICAL ADENOPATHY or Marshall syndrome), описан в 1987 г.

■ Группа заболеваний с общими симптомами периодических кожных высыпаний под действием холода. Тяжесть клинических проявлений очень сильно различается. У больных обнаружены мутации гена CIASI (COLD-INDUCED AUTOINFLAMMATORY SYNDROME), локализованного в хромосоме 1. Ген CIASI кодирует белок PYPAF1 или криопирин. К ним относятся:

1. Аутосомно-доминантный синдром Muckle-Wells (MW) (описан в 1962 г.), при котором кожные проявления сопровождаются ревматоидным артритом и невритом слухового нерва.
2. Семейный холодовой ауто-воспалительный синдром/семейная холодовая эритема (FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME/FAMILIAL COLD URTICARIA: FCAS/FCU), при котором отмечается относительно легкая клиническая картина.
3. Мультисистемный воспалительный синдром с неонатальной манифестацией (CHRONIC INFANTILE NEUROLOGICAL CUTANEOUS AND ARTICULAR/NEONATAL ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE: CINCA/NOMID) характеризуется отставанием физического развития, суставными и кожными проявлениями и протекает тяжелее. Диагностика подтверждается на основании молекулярно-генетического анализа.

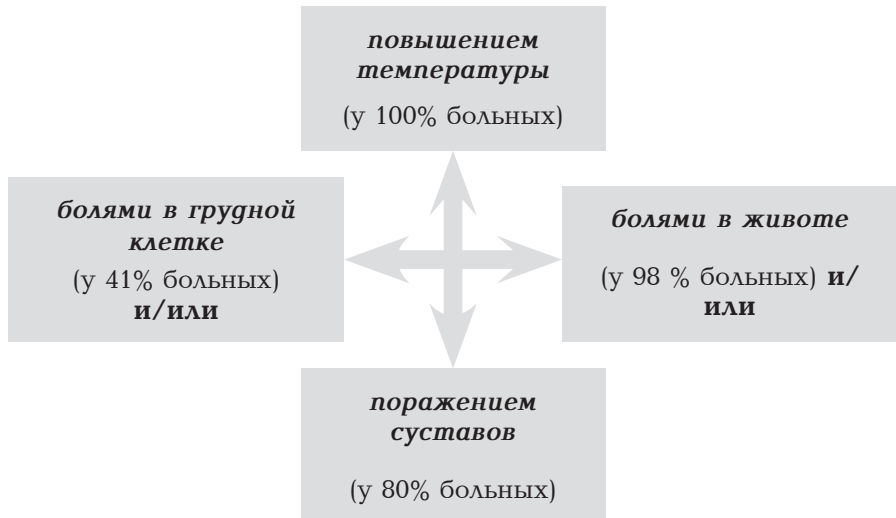
АП является наиболее тяжелым осложнением данной группы заболеваний, за исключением HIDS (Grateau G., 2004).

Название заболевания отражает периодичность возникновения приступов. В англоязычной литературе принято наименование “семейная средиземноморская лихорадка”, связанное с наличием лихорадки в качестве ведущего симптома, а также семейного характера и этнической распространенности среди народов средиземноморского региона (армяне, арабы, еврей-сефарды).

Частота, длительность, интенсивность и характер приступов у разных больных обусловлены спектром генных мутаций; их проявляемость может зависеть от ряда факторов:

- | | |
|---|---|
| ■ Форма и длительность заболевания | ■ Порог болевой чувствительности |
| ■ Гео-климатические условия | ■ Сопутствующие заболевания |
| ■ Стресс | ■ Гормональный фон (у женщин) |
| ■ Характер питания | ■ Сопrotивляемость организма |
| ■ Возраст | ■ Проводимое лечение |

ПБ – наследственное заболевание, которое относится к группе хронических воспалительных периодических лихорадок. ПБ проявляется приступами острого воспаления, которые чаще всего сопровождаются:



ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ГЕНЕ, ВЫЗЫВАЮЩЕМ ПБ? КАКОВА РОЛЬ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Величайшие события середины XX столетия, к которым прежде всего следует отнести расшифровку структуры молекулы ДНК (единицы наследственности), привели к развитию наиболее современного направления в медицине – молекулярной медицины. Генетическая система клетки – геном, определяет развитие организма и наследственную передачу всех признаков. Гигантский геном человека состоит из последовательности ДНК, представленной тремя миллиардами нуклеотидов (нуклеотид – элементарное химическое звено одного из четырех типов, из которых состоит молекула ДНК). Достижения выдающейся Международной научной программы “Геном человека”, которая ввиду своей значимости, названа “Библией Третьего тысячелетия”, раскрыли величайшую тайну структуры и функций генома человека, а также последовательностей ДНК, называемых генами, мутации которых вызывают развитие наследственных болезней.

КАК НАСЛЕДУЕТСЯ ПБ?

ПБ относится к менделирующим заболеваниям группы наследственных периодических лихорадок, связанных с изменениями последовательностей в некоторых генах. В основном это миссенс мутации.

ПБ – преимущественно аутосомно-рецессивное заболевание с неполной пенетрантностью. Основным звеном патогенеза является циклическое аутовоспаление серозных оболочек. Клинически характеризуется периодически повторяющимися приступами лихорадки, которые часто сопровождаются абдоминальными, грудными болями, артритом, острым перитонитом, перикардитом и, иногда, рожистым воспалением кожи. Осложнением заболевания является амилоидоз почек.

Моногенные (менделирующие) болезни могут наследоваться *доминантно* (“по вертикали”, т.е. непосредственно от родителей детям), и их развитие возможно при наличии одного мутантного гена в гетерозиготном состоянии; для *рецессивно* (“по горизонтали”, проскакивая через поколения) наследуемых болезней необходимо наличие обоих мутантных генов в гомозиготном (с двумя одинаковыми аллелями в данном локусе) и компаунд-гетерозиготном состояниях (при наличии двух разных мутантных аллелей).

Методами позиционного клонирования ген MEFV был картирован в коротком плече хромосомы 16p13.3 (French FMF Consortium, 1997; International FMF Consortium, 1997). Последовательность гена MEFV полностью секвенирована и определен 60 кб-транскрипт. Идентифицировано более 80 мутаций. Анализ гаплотипов и генных мутаций позволил установить многовековую связь между предками популяций, Средиземноморского региона, являющихся носителями мутаций данного гена (Kastner D., 1998).

ПБ передается из поколения в поколение посредством мутантных генов. При анализе родословных пробандов с ПБ, при отсутствии больных в ряду поколений, часто возникает вопрос о происхождении дефектного гена. Это обусловлено аутомно-рецессивным типом наследования заболевания – когда одна копия дефектного гена у носителей-гетерозигот может переходить из поколения в поколение, не вызывая болезни до тех пор, пока обе мутации не встретятся у обоих родителей, и заболевание проявится. У больных чаще всего мутация бывает в гомозиготном (когда оба мутантных аллеля одинаковы) или компаунд-гетерозиготном состоянии.

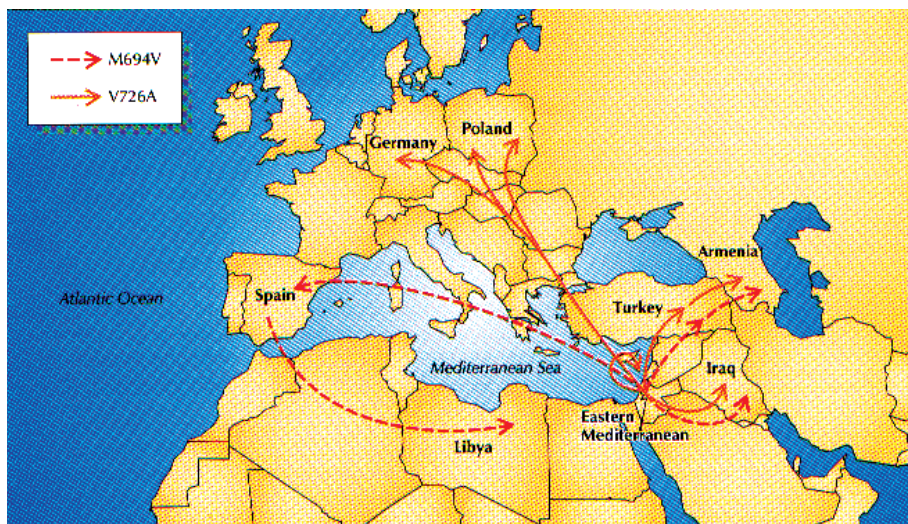


Рис. 1. Мутации гена MEFV, вызывающие ПБ в популяциях Средиземноморья, которые 2500 лет назад мигрировали в разные регионы.

В 1997 г. был клонирован и идентифицирован ген, мутации которого вызывают ПБ. Ген назван MEFV (сокращенно от “Mediterranean FeVer” – Средиземноморская лихорадка). Ген локализован на коротком плече 16-ой хромосомы (16p13.3) и занимает локус D16S521-D16S418, равный 13 cM (cM – сантиморган – единица измерения генетического расстояния). На основании молекулярно-генетического исследования установлена корреляция тяжести заболевания с диагностическими критериями, включая развитие АП у лиц с разным спектром мутаций гена MEFV.

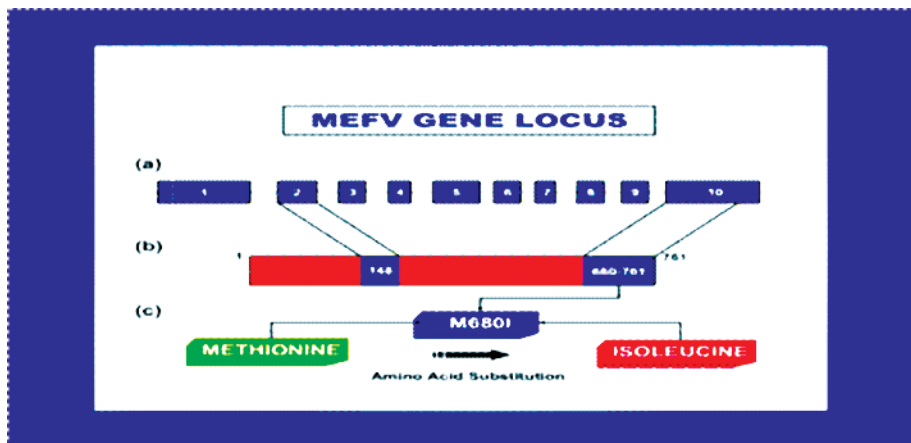
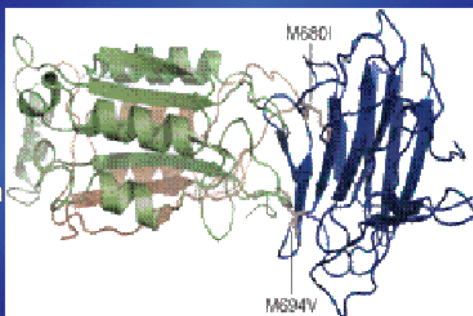


Рис.2. Генетическая карта локуса MEFV.



Основные мутации гена MEFV сосредоточены в кодонах 694, 680, 148 (Toiutou I., 2001). У больных ПБ в основном наблюдается сниженная экспрессия генов, вовлеченных в процессы регуляции транскрипции, апоптоза, воспаления и структурного развития мышечных клеток (Kastner D., 2005). Обнаружены мутации регуляторных генов, в норме обладающих защитной функцией иммунного ответа (Chae J.J., 2006).

- Белок Пирин/Маренострин, экспрессирующийся в лейкоцитах – специфический медиатор воспаления регулирует активацию Каспазы-1 и синтез медиатора воспаления IL-1
- Ген *MEFV*, состоит из 10 экзонов
- Описано 33 различные мутации
- 96,2% больных имеет мутации в экзоне 10



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

Рис.3. Белок пирин или маренострин, кодируемый геном MEFV, состоящий из 781 аминокислотных остатков, гомологичный антигену Ro52, относится к семейству ядерных факторов. Данный белок является регулятором ответа на воспаление на уровне организации цитоскелета лейкоцитов (Mansfield et al., 2001). Пирин/ маренострин, измененный в результате мутаций гена MEFV у больных ПБ, является регулятором активации каспазы-1 и продукции IL-1β за счет взаимодействия N-терминального мотива с белком ASC. Данный белок в норме действует в качестве медиатора, контролирующего выраженность и адекватность процессов воспаления, продуцируется в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах. Мутантный белок, вероятно, теряет способность контроля процессов даун-регуляции воспаления. C-терминальный домен V30.2 связывает и ингибирует каталитическую активность каспазы-1. Снижение данной функции описано при трех мутациях, ассоциированных с ПБ (Chae J.J., 2006).

У больных ПБ отмечается положительная реакция на колхицин, являющийся ингибитором микротрубочек. Пирин (маренострин) локализуется в области микротрубочек клеток. Ранняя манифестация ПБ без приема колхицина связана с активацией процессов белкового расщепления, нарушением регуляции цитокинов, являющихся предшественниками воспаления, включая IL-12p70, TNF и активацию нейтрофилов (Kastner D. et al., 2006).

КАК СТАВИТСЯ ДИАГНОЗ ПБ ?

1. Клинико-генеалогическое исследование начинается с составления родословной с учетом основных и дополнительных клинических критериев по Tel Hashomer.

Основные критерии:

- приступы лихорадки с манифестацией воспаления (перитонит, плеврит, синовит).
- амилоидоз почек
- положительная реакция на лечение колхицином

Дополнительные критерии:

- регулярные приступы лихорадки
- псевдоэризипелоид (рожистое воспаление кожи)
- наличие ПБ у родственников первой степени родства

2. Стала возможной молекулярная диагностика ПБ с обнаружением специфических мутаций (дефектных генов). В Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья РА определяются 12 мутаций, наиболее распространенных среди армян. Преимуществами молекулярного исследования являются возможность ранней диагностики (до развития клинических симптомов) и прогнозирования развития осложнений заболевания. Некоторые мутации с высокой вероятностью приводят к развитию самого тяжелого осложнения ПБ - амилоидоза почек. При наличии мутаций окончательный диагноз ставится в сочетании с клинической картиной заболевания с достоверностью равной 99.9%.

Генетическая диагностика ПБ: генетический диагноз ставится на основании наличия двух мутаций в гомозиготном (с обоими аллелями одинакового типа) или компаунд-гетерозиготном (с двумя различными мутантными аллелями) в транс-положении (при локализации аллелей сцепленных локусов на разных гомологичных хромосомах). При исследовании большого числа семей с пробандами, страдающими ПБ, нами показано, что мутации MEFV в большинстве случаев наследуются.

12 MEFV МУТАЦИЙ ОПРЕДЕЛЕНО У 99% БОЛЬНЫХ ПБ В АРМЕНИИ:

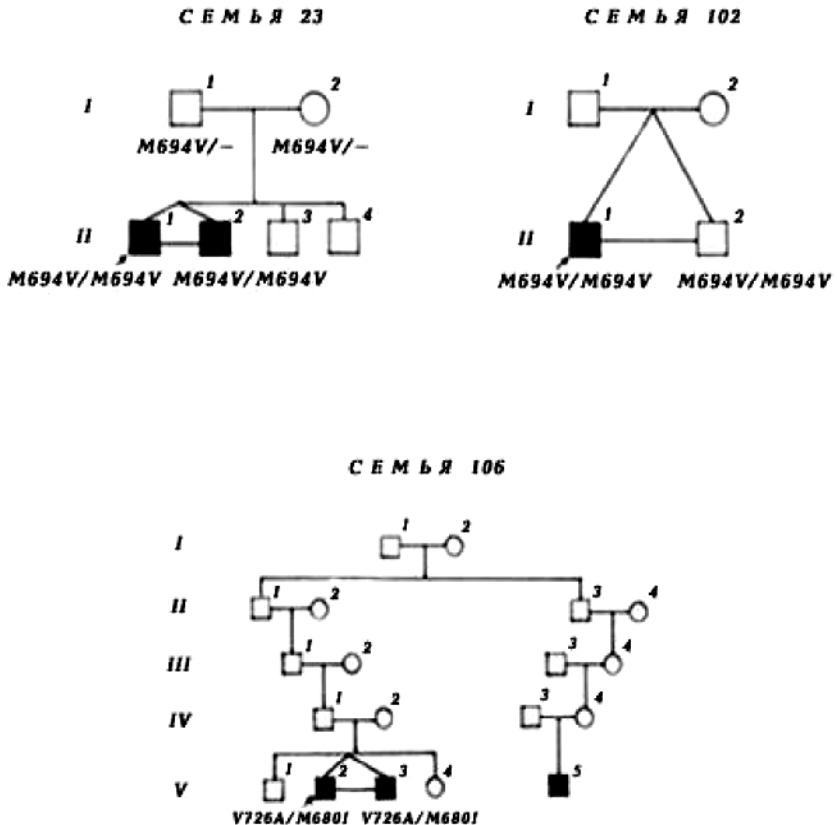
EXON 2:	E148Q
EXON 3:	P369S
EXON 5:	F479L
EXON 10:	M680I (G/C)
	M680I (G/A)
	I 692del
	M694V
	M694I
	K695R
	V726A
	A744S
	R761H

ЧЕМ ОПАСНА ПБ?

Самым грозным осложнением ПБ является амилоидоз почек (реже - других органов), который может привести к почечной недостаточности.

Ишемическая болезнь сердца также считается одним из осложнений ПБ, которая может развиваться в более старшем возрасте.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ В СЕМЬЯХ:



ЕСЛИ У ВАС ИЛИ У ВАШЕГО РЕБЕНКА ДИАГНОСТИРОВАНА ПБ

- Вопреки сложившимся стереотипам, ПБ не приговор, а диагноз с определенным методом лечения и прогнозом. Сама ПБ не влияет на продолжительность жизни при адекватной терапии и профилактике осложнений.
- С момента постановки диагноза больные подлежат колхицино-терапии. Лечение должно проводиться под контролем врача.
- В зависимости от состояния больного, течения заболевания и эффективности терапии через каждые три месяца проводится общий осмотр пациента, анализы крови и мочи, коррекция дозы препарата, а также, по показаниям, УЗИ и другие необходимые исследования.
- Лечение сопутствующих заболеваний позволит Вам исключить дополнительный фактор, провоцирующий приступы.
- Кроме медикаментозной помощи Вам необходима психологическая поддержка для преодоления социальной дезадаптации и улучшения качества жизни.
- Правильное восприятие Вами заболевания – это первый и важный шаг на пути к ее преодолению.
- Даже ежедневный прием лекарства в течение многих лет не может снизить качество жизни так, как сама ПБ и сопутствующие ей проявления (боль, нарушение сна, кишечные расстройства, тошнота, рвота и др.).
- Важное значение имеет здоровый образ жизни
 - ◆ Отказ от вредных привычек – курение, алкоголь и др.
 - ◆ Индивидуально дозированная физическая нагрузка.
 - ◆ Диета с ограничением животных жиров, острой пищи, жаренных блюд.
 - ◆ Профилактика простудных заболеваний.

- ➔ Если у Вас не удален аппендикс, будьте внимательны, чтобы не пропустить приступ острого аппендицита, приняв его за очередную атаку ПБ.
- ➔ При проведении профилактических прививок предупредите врача о наличии ПБ у Вашего ребенка.

ЕСЛИ ВЫ ПРИНИМАЕТЕ КОЛХИЦИН

Побочные эффекты колхицина не превосходят вредное воздействие препаратов, которые Вы принимаете во время каждого приступа ПБ (анальгин, но-шпа, парацетамол и др.).

- Регулярное употребление колхицина поможет Вам предотвратить приступы ПБ, а также грозные осложнения этого заболевания.
- Одним из ранних побочных эффектов колхицина является диаррея (понос).
- Как и любое лекарственное средство, колхицин может вызвать аллергическую реакцию.
- В редких случаях у мужчин репродуктивного возраста (16-60 лет) колхицин может привести к обратимому снижению количества и активности сперматозоидов, стать причиной бесплодия.
- При появлении указанных симптомов посоветуйтесь с Вашим лечащим врачом о дальнейшей тактике лечения.
- Регулярный общий анализ крови с определением количества тромбоцитов позволит Вашему лечащему врачу держать под контролем действие колхицина.
- Одновременно с колхицином противопоказано регулярное применение алкоголя.
- При задержке менструального цикла, особенно, если возможная беременность желательна, предупредите об этом лечащего врача для решения вопроса о безопасности и целесообразности дальнейшего применения колхицина.

Со всеми вопросами относительно Вашего заболевания и лечения обязательно советуйтесь с Вашим доктором или посетите наш Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья Армении.



I S T C
M H T Ц

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**

Республика Армения, 375010,
Ереван, ул. Абовяна 34/3,
Тел.: (3741) 544 367
Факс: (3741) 544 366
E-mail: tamsar@sci.am