

УДК [616.928.8+575.174.2]-007+547.857.1
DOI: 10.56871/UTJ.2025.75.18.015

«ВИРТУАЛЬНАЯ» ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

© Рустам Мурадович Ниязов¹, Николай Николаевич Золотухин², Дарья Сергеевна Мамонькина¹, Асмар Айюбовна Мехралызаде³, Лейла Мурадиновна Мисирова³

¹ Клинический госпиталь Медико-санитарной части Главного управления Министерства внутренних дел Российской Федерации по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области. 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 2, Российская Федерация

² Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации. 123060, г. Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Рустам Мурадович Ниязов — заведующий гастроэнтерологическим отделением.
E-mail: rustspb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0845-3234> SPIN: 3425-7297

Для цитирования: Ниязов Р.М., Золотухин Н.Н., Мамонькина Д.С., Мехралызаде А.А., Мисирова Л.М. «Виртуальная» периодическая болезнь. University Therapeutic Journal. 2025;7(3):134–139. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.18.015>

Поступила: 04.04.2025

Одобрена: 14.05.2025

Принята к печати: 28.07.2025

РЕЗЮМЕ. В современной медицинской практике нередко встречаются генетические заболевания, о существовании которых пациенты могут длительное время не подозревать. Такие патологии могут десятилетиями протекать латентно, проявляя клиническую симптоматику только при определенных условиях или в определенный период жизни. Одним из ярких примеров подобных заболеваний является семейная средиземноморская лихорадка, также известная как периодическая болезнь. Это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание характеризуется периодическими приступами лихорадки, сопровождающимися болями в животе, грудной клетке. Актуальность изучения данной патологии обусловлена ее способностью маскироваться под различные другие заболевания, что значительно затрудняет своевременную диагностику. В данной статье мы подробно рассмотрим особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, современные подходы к ее диагностике и лечению на примере клинического случая.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семейная средиземноморская лихорадка, ССЛ, периодическая болезнь, ПБ, мутация в гене *MEFV*, пурин, аутовоспаление

“VIRTUAL” PERIODIC DISEASE

© Rustam M. Niyazov¹, Nikolay N. Zolotukhin², Daria S. Mamonkina¹,
Asmar A. Mehralyzade³, Leyla M. Misirova³

¹ Clinical Hospital of Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for Saint Petersburg and Leningrad Region. 2 Kultury ave., Saint Petersburg 194291 Russian Federation

² Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. 35 Narodnogo Opolcheniya str., Moscow 123060 Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Rustam Muradovich Niyazov — Head of the Gastroenterology Department.
E-mail: rustspb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0845-3234> SPIN: 3425-7297

For citation: Niyazov RM, Zolotukhin NN, Mamonkina DS, Mehralyzade AA, Misirova LM. “Virtual” periodic disease. University Therapeutic Journal. 2025;7(3):134–139. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.18.015>

Received: 04.04.2025

Revised: 14.05.2025

Accepted: 28.07.2025

ABSTRACT. In modern medical practice, genetic diseases are frequently encountered, the existence of which patients may be unaware of for extended periods. These pathologies can remain

latent for decades, manifesting clinical symptoms only under certain conditions or at a specific period of life. One of the prominent examples of such diseases is familial Mediterranean fever, also known as periodic disease. This autosomal recessive hereditary condition is characterized by periodic bouts of fever accompanied by abdominal, chest, and joint pain. The significance of studying this pathology is due to its ability to mimic various other diseases, which considerably complicates timely diagnosis. In this article, we will thoroughly examine the characteristics of familial Mediterranean fever, contemporary approaches to its diagnosis and treatment, using a clinical case as an example.

KEYWORDS: familial Mediterranean fever, FMF, periodic disease, PD, mutation in the *WEFV* gene, purine, autoinflammation

ВВЕДЕНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — наследственное моногенное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, распространенное по большей части среди представителей определенных этносов. ССЛ проявляется периодически возникающими немотивированными приступами лихорадки, сильными болями в животе и/или грудной клетки и другой симптоматикой, в сочетании со значительным повышением уровня острофазовых маркеров (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид A1) в течение 12–72 часов [1, 2].

Первое наблюдение периодической болезни (ПБ) по свидетельству Н. Reimann было опубликовано в 1629 г. Джоном Обри, который сообщил о своем страдании, проявляющемся ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые 2 недели, позже ежемесячно, один раз в 3 месяца, один раз в полгода [3]. В 1955 г. профессор Гарри Хеллер с коллегами подробно описал общую клиническую картину заболевания, изучил его наследование и обнаружил ассоциированную с данной патологией нефропатию, происходящую от амилоидоза [4].

Причиной развития ССЛ является мутация в гене *WEFV*, расположенном на коротком плече 16-й пары хромосом. Ген *MEFV* был открыт в 1997 году, он состоит из 10 экзонов, при этом наиболее часто мутации происходят в 10-м экзоне. Этот ген кодирует белок, который называется пирин (по международной номенклатуре), или маренострином (по номенклатуре французского консорциума ССЛ). Пирин, состоящий из 781 аминокислоты и экспрессируемый различными клетками — нейтрофилами, эозинофилами, моноцита-

ми, дендритными клетками, фибробластами, играет ключевую роль в регуляции процессов воспаления и апоптоза [5, 6].

Существуют две гипотезы, объясняющие механизм развития аутовоспалительного процесса при ПБ.

Первая из них это «секвестрационная» теория. Ее суть состоит в том, что мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу-1. Этот фермент необходим для превращения неактивного про-интерлейкин-1 β (про-ИЛ-1 β) в активную форму. В результате происходит гиперпродукция ИЛ-1 β , что ведет к развитию воспаления.

Согласно второй гипотезе «пириновой инфламмасы», пирин подобно криопирину способен участвовать в формировании инфламмасы — внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активизации прокаспазы-1, и через нее стимулирующий активизацию системы ИЛ-1.

Основным звеном в развитии приступов ПБ является гиперпродукция ИЛ-1 β . Во время приступов у пациентов возрастают также сывороточные уровни ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-2. Более того, вне обострения у пациентов с ПБ повышаются сывороточные уровни интерферона гамма (ИФН γ), экспрессия мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 в циркулирующих лейкоцитах, что может указывать на непрерывно текущее субклиническое воспаление. Принимая во внимание периодичность воспалительного процесса при ПБ, наиболее вероятной причиной развития приступов является местная антигенная стимуляция [7, 8].

ПБ является самым распространенным в мире моногенным аутовоспалительным заболеванием. В мире зарегистрировано более 100 тысяч пациентов с ССЛ.

Чаще всего ССЛ встречается у популяций ближневосточного происхождения, которые

исторически в основном проживают в Восточном Средиземноморье: арабы, турки, армяне, греки, итальянцы, а также еврей-сефарды (неашкеназские/североафриканские евреи).

Самая высокая частота гетерозиготного носительства гена ПБ отмечается среди армян (у каждого седьмого) и евреев-сефардов (каждый восьмой), частота носительства составляет при этом 1:250–1:1000, тогда как среди евреев-ашкенази 1:73 000.

В России ССЛ более всего распространена среди армян. При исследовании в Федеральном ревматологическом центре национального состава пациентов с ССЛ, большинство (78%) принадлежали к армянской нации, остальные были представителями Северного Кавказа [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 44 лет, поступил в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит в феврале 2025 г. с жалобами на ноющие боли в правой половине живота, преимущественно в правой подвздошной области, тошноту, рвоту, снижение аппетита, лихорадку до 39 °С при появлении болей.

Отмечает «виртуальную» болезнь с 2022 г., когда впервые на фоне хорошего общего самочувствия стали появляться приступы абдоминальных болей каждые три ме-

сяца, проходящие самостоятельно в течение 1–3 дней. Помимо болевого абдоминального синдрома — лихорадочный, диспепсический и констипационный синдром (снижается число актов дефекации с одного раза в день ежедневно до одного раза в 2–3 дня).

Последнее ухудшение состояния проявлялось в виде болей в правой половине живота, разной степени интенсивности, без иррадиации; тошноты; однократной рвоты, вызванной самостоятельно; повышения температуры тела до 39,3 °С, которая нормализовалась на утро следующего дня самостоятельно. Пациент был госпитализирован для обследования и лечения на хирургическое отделение, где была исключена острая хирургическая патология, а затем переведен на гастроэнтерологическое отделение для дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями кишечника.

На основании беседы с пациентом было выяснено, что у его двоюродной сестры подтвержден диагноз ССЛ. Стоит также отметить, что они оба являются жителями республики Дагестан.

По результатам лабораторно-инструментальных методов обследования выявлены следующие особенности:

1. Клинический анализ крови: умеренный лейкоцитоз ($L = 10,86$ тыс.).
2. Биохимический анализ крови: повышение СРБ до 175,2 мг/мл, затем через 4 дня показатель составил 15,7 мг/мл.

Код теста	Название теста	Единица изм.	Референтные значения	Результат теста
7012MEI	Семейная средиземноморская лихорадка		Не обнаружено патогенных вариантов во 2,3,5,10 экзонах гена MEFV	Обнаружен патогенный вариант: гетерозиготный вариант c.2080A>G (p.Met694Val; rs61752717), гетерозиготный вариант c.2282G>A (p.Arg761His; rs104895097).

В рамках исследования проведено секвенирование экзонов (участков) 2, 3, 5, 10 гена MEFV, где описаны распространенные патогенные и вероятно патогенные варианты, ответственные за развитие периодической болезни.

В результате исследования **обнаружен** патогенный генотип: гетерозиготный вариант c.2080A>G (p.Met694Val; rs61752717), гетерозиготный вариант c.2282G>A (p.Arg761His; rs104895097).

Генотип c.2080A>G / c.2282G>A.

Рис. 1. Результаты генетического тестирования

Fig. 1. Genetic testing results



Рис. 2. МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства пациента А.

Fig. 2. CT scans of the abdominal cavity and retroperitoneal space of patient A.

3. Результат прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала (взятого при фиброколоскопии): все биоптаты представлены хроническим неактивным атрофически-гиперпластическим колитом с умеренной лимфоидной инфильтрацией собственной пластинки слизистой. Окраска на амилоид конго красным — отрицательно.
4. Генетический тест на ССЛ: обнаружен патогенный генотип: гетерозиготный вариант с.2080A>G (p.Met694Val; rs61752717), гетерозиготный вариант с.2282G>A (p.Arg761His; rs104895097). Генотип с.2080A>G / с.2282G>A — рисунок 1.
5. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства: умеренная гепатомегалия (кранио-каудальный размер правой доли 170 мм) — рисунок 2.

Благодаря генетическому тестированию был сделан вывод, что у пациента произошел очередной приступ ССЛ.

Существует множество генотипических вариантов периодической болезни. Согласно данным американских ученых, чаще

всего мутации происходят в генах *M694V*, *V726A*, *M694I*, *M680I* (в 10-м экзоне) и *E148Q* (во 2-м экзоне) [10].

В международном регистре Eurofever о корреляциях генотипа и фенотипа ССЛ говорится, что мутация с генотипом *M694V*; *R761H* (как у представленного пациента) клинически начинает проявляться в возрасте 5 лет, характеризуется постоянно повторяющимися приступами. Наиболее частые клинические симптомы для этого генотипа: лихорадочный синдром в течение 2 дней, боли в животе, рвота, артралгия, миалгия, запоры, боли в грудной клетке, перикардит, плеврит. Реже всего встречаются такие проявления, как эритематозный фарингит, крапивница, асептический перитонит, двустороннее увеличение шейных лимфатических узлов, гепатомегалия, постоянный кашель, кровохарканье, головная боль и орхит. Следовательно, можно сделать вывод, что развившаяся клиническая картина ССЛ у нашего пациента довольно схожа с данными, представленными в регистре Eurofever.

Стоит отметить тот факт, что у пациента преобладает симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта. Механизм воспалительных, атрофических и эрозивных поражений пищеварительной системы при ССЛ часто обусловлен эндогенными причинами, изменениями в иммунной системе и нарушениями микроциркуляции [10].

Таким образом, подтвердив диагноз ССЛ у пациента, с согласования врачебной комиссии было принято решение назначить лечение: колхицин в дозировке 0,5 мг один раз в день длительно, диклофенак 100 мг суппозитории ректально при приступах болей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевым методом выявления ССЛ является генетическое тестирование, с помощью которого можно с абсолютной точностью подтвердить диагноз, а также глубокая биопсия с гистологией на амилоид конго красным. Необходимо также проводить генетическое тестирование в семье, где уже есть подтвержденный факт периодической болезни.

Немаловажным аспектом является знание клинической картины периодической болезни, это помогает вовремя заподозрить заболевание, предупредить ненужные хирургические вмешательства, назначить правильное лечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Емельянова А.Л. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Медицинский алфавит. 2020;31:9–15. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-31-9-15. EDN: WPSWFJ.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Семейная средиземноморская лихорадка (наследственный семейный амилоидоз). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/757_1.
3. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(2): 56–68. EDN: VMAGVZ.
4. Ахмедов В.А., Морова Н.А., Бикбавова Г.Р. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор литературы и случай из практики. Медицинский оппонент. 2023;1(21):59–64. EDN: XWMUVS.
5. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69.
6. Эседов Э.М. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): роль генетических факторов у жителей Дагестана. Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования: Сборник тезисов VI Междисциплинарного медицинского форума, Белгород, 10–11 марта 2021 года. Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 2021:152–154. EDN: TICZEW.
7. Крутихина С.Б. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018.
8. Бабаева А.Р. Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки. Медицинский алфавит. 2023;31:8–14. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-31-8-14. EDN: WQABJP.
9. Эседов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Акбиева Д.С., Абасова А.С. Роль генетических факторов в патогенезе и течении семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у жителей Республики Дагестан. Лечащий Врач. 2024;1(27):60–63. DOI: 10.51793/OS.2024.27.1.009.
10. Wang H.H. MEFV gene mutation spectrum in patients with familial mediterranean fever. *PediatrNeonatology*. 2023;64(2):107–108. DOI: 10.1016/j.pedneo.2023.02.001.

REFERENCES

1. Babaeva A.R., Kalinina E.V., Emelyanova A.L. Review of current recommendations for the diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease). *Medical alphabet*. 2020;31:9–15. (In Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-31-9-15. EDN: WPSWFJ.
2. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Familial Mediterranean fever (hereditary familial amyloidosis). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/757_1. (In Russian).
3. Rameev V.V., Simonyan A.Kh., Bogdanova M.V. Periodic disease: evolution of concepts of the disease and approaches to diagnosis and treatment. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(2):56–68. (In Russian). EDN: VMAGVZ.
4. Akhmedov V.A., Morova N.A., Bikbavova G.R. Familial Mediterranean fever: literature review and case report. *Medical opponent*. 2023;1(21):59–64. (In Russian). EDN: XWMUVS.

5. Fedorov E.S., Salugina S.O. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or real problem. *Modern rheumatology*. 2018;12(3):61–69. (In Russian). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69.
6. Esedov E.M. Familial Mediterranean fever (periodic disease): the role of genetic factors in residents of Dagestan. Current issues of improving medical care and professional medical education: Collection of abstracts of the VI Interdisciplinary Medical Forum, Belgorod, March 10–11, 2021. Belgorod: Belgorod State National Research University. 2021:152–154. (In Russian). EDN: TICZEW.
7. Krutikhina S.B. State of the gastrointestinal tract in children with periodic disease. MD dissertation. Moscow; 2018. (In Russian).
8. Babaeva A.R. Actual clinical aspects of familial Mediterranean fever. *Medical alphabet*. 2023;31:8–14. (In Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-31-8-14. EDN: WQABJP.
9. Esedov E.M., Akhmedova F.D., Akbieva D.S., Abasova A.S. The role of genetic factors in the pathogenesis and course of familial Mediterranean fever (periodic disease) in residents of the Republic of Dagestan. *Attending Physician*. 2024;1(27):60–63. (In Russian). DOI: 10.51793/OS.2024.27.1.009.
10. Wang H.H. MEFV gene mutation spectrum in patients with familial mediterranean fever. *Pediatr-Neonatal*. 2023;64(2):107–108. DOI: 10.1016/j.ped-neo.2023.02.001.