

Периодическая болезнь: современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение

А. Н. Абдулгазиева

Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия, Faid2013@yandex.ru

Резюме

Введение. Периодическая болезнь — это аутовоспалительное заболевание, которое связано с мутацией гена пирина. Заболевание исторически является эндемичным и затрагивает регион Средиземноморья. Доказана его генетическая детерминированность. В нашей стране данное заболевание довольно редкое и плохо изучено. В связи с недостаточным изучением аспектов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения периодической болезни актуален разбор новых сведений по данному вопросу. Данное заболевание не сопровождается повышением титров антител и реакции клеточного иммунитета. Оно связано с повышенной выработкой интерлейкина-1 β — провоспалительного биологически активного вещества. Мутация, которая приводит к развитию данного заболевания, появилась ориентировочно в XV веке в Средиземноморье во время эпидемии чумы. Пациенты, имеющие данную мутацию, были более устойчивы к эпидемии, в связи с чем имели больше шансов на выживание и обзаведение потомством. Таким образом, в Средиземноморье данная мутация распространилась и стала эндемичной. **Результаты.** Диагностика заболевания сводится к сбору семейного анамнеза, а также клинических проявлений полисерозитов, артрита, миалгий, лихорадки. Особое внимание уделяется лабораторным критериям — уровню маркеров воспаления (С-реактивный белок, сывороточный амилоид). Лечение сводится к длительным приемам колхицина или назначению таргетной терапии канакинумабом — лекарственным средством, блокирующим интерлейкин-1 β . Показано, что данное заболевание является врожденным и связано с генетической мутацией, что выводит его в разряд не аутоиммунных, а аутовоспалительных. Определено, что у пациентов с данным заболеванием имеется повышенная секреция интерлейкинов (прежде всего интерлейкина-1 β) из-за аномальной пирин-инфламасомной активности, связанной с дефектом гена пирина. В этом случае терапия данного заболевания консервативная. Препаратом выбора является колхицин, однако все больше внимания уделяется препарату, блокирующему интерлейкин-1 β , — таргетная терапия с применением моноклональных антител. **Заключение.** В обзоре приведены актуальные данные, касающиеся этиологии и патогенеза заболевания, рассмотрены диагностические и лечебные аспекты.

Ключевые слова: периодическая болезнь, средиземноморская лихорадка

Для цитирования: Абдулгазиева А. Н. Периодическая болезнь: современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение. Лечащий Врач. 2025; 12 (28): 35-37. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.12.005>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Periodic fever syndrome: a modern view on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment

Aruvzat N. Abdulgazieva

Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia, Faid2013@yandex.ru

Abstract

Background. Periodic disease is an autoinflammatory disorder associated with a mutation in the pyrin gene. Historically, the disease is endemic and affects the Mediterranean region. Its genetic determinism has been proven. In our country, this disease is quite rare and poorly studied. Due to the insufficient study of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of periodic disease, an analysis of new information on this issue is relevant. This disease is not accompanied by an increase in antibody titers or cellular immune response. It is associated with increased production of IL-1 β , a pro-inflammatory biologically active substance. The mutation that leads to the development of this disease appeared approximately in the 15th century in the Mediterranean during the plague epidemic. Patients with this mutation were more resistant to the epidemic, therefore, had a better chance of survival and having offspring. Thus, this mutation spread in the Mediterranean and became endemic.

Results. Diagnosis of the disease involves collecting a family history and clinical manifestations of polyserositis, arthritis, myalgia, and fever. Particular attention is paid to laboratory criteria, such as levels of inflammatory markers (CRP, SAA). Treatment involves long-term colchicine or targeted therapy with canakinumab, a drug that blocks IL-1 β . This disease has been shown to be congenital and associated with a genetic mutation, making it an autoinflammatory rather than an autoimmune disorder. It has been determined that patients with this disease have increased secretion of interleukins (primarily IL-1 β) due to abnormal pyrin inflammasome activity associated with a defect in the pyrin gene. In this case, treatment is conservative. The drug of choice is colchicine, however, increasing attention is being paid to a drug that blocks IL-1 β — targeted therapy using monoclonal antibodies.

Conclusion. When we review the current data concerning etiology and pathogenesis of the disease, diagnostic therapeutic aspects are considered.

Keywords: periodic disease, mediterranean fever

For citation: Abdulgazieva A. N. Periodic fever syndrome: a modern view on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Lechaschi Vrach. 2025; 12 (28): 35-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.12.005>

Conflict of interests. Not declared.

Периодическая болезнь (ПБ) (семейная средиземноморская лихорадка) — наиболее частое и при этом наиболее изученное из всех аутовоспалительных заболеваний [1]. Важной особенностью является тот факт, что это врожденное заболевание: в его патогенезе не участвуют Т-лимфоциты, антитела тоже не вырабатываются [2]. Таким образом, это не аутоиммунное (с нарушением приобретенного иммунитета), а аутовоспалительное заболевание.

Данная нозология относится к группе наследственных периодических лихорадок, встречающихся в основном в этнических группах средиземноморского бассейна, среди которых распространена мутация гена *MEFV*.

Представим некоторые эпидемиологические данные ПБ в мире и в России: по расчетам, распространенность заболевания находится на уровне от 100 до 150 тысяч случаев в мире [2]. Эпицентр с наибольшей выявляемостью — это восточная часть Средиземноморского региона. Среди турок распространенность на уровне 1:400, среди армян — 1:500, среди евреев — 1:1000 [3]. В других регионах данное заболевание также встречается, что связано с активной миграцией населения данного региона в XX веке (рис. 1).

Случаи ПБ зарегистрированы в США, Европе, России, Японии, Южной Америке и так далее. В ряде мест не встречалось ни одного случая средиземноморской лихорадки — это юг Сахары, Скандинавия, Южная Азия, Индия, Таиланд.

В нашей же стране в год выявляется не менее 3000 пациентов с периодической болезнью с учетом распространенности этнических групп: армяне (проживает более 1 млн человек с распространенностью заболевания внутри этноса около 1:500), азербайджанцы (600 тыс., распространенность — 1:1000), аварцы (900 тыс., распространенность — 1:2000), ингуши (около полумиллиона, распространенность — 1: 2000), турки (около 100 тыс., распространенность — 1:1000), жители Дагестана [9].

Возраст манифестации заболевания у 80% — до 10 лет, а у 90% — до 20 лет [5].

ГИПОТЕЗА О ВОЗНИКНОВЕНИИ МУТАЦИИ *MEFV* В ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППАХ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ПБ

Генетическая детерминанта данного заболевания долгое время была предметом дискуссии. До сих пор непонятно, в связи с чем мутация в гене *MEFV* закрепилась и достаточно широко распространилась в пределах этноса. Однако была сформирована гипотеза, согласно которой закрепление мутации *MEFV* связано с преимуществом в резистентности к ряду эндемичных патогенов — *Yersinia pestis* и *Clostridiaceae* [1, 3].

Эти организмы содержат токсин, который ингибирует (вероятно, через пириновую инфламмасому) пирин — сигнальную молекулу, вырабатывающуюся в организме человека в ответ на проникновение патогена. В условиях нарушенной работы пириновой инфламмасы происходит замедление выработки интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-18 и ИЛ-1, что снижает резистентность организма к данному возбудителю [4].

Как известно, в XVII веке эпидемии чумы суммарно унесли более 50% жителей Европы. В данных условиях спонтанная мутация, повышающая уро-

вень базальных интерлейкинов, оказалась крайне полезной и давала преимущество в борьбе с патогенами (прежде всего — с возбудителем чумы *Yersinia pestis*). Это и было причиной закрепления в процессе естественного отбора мутации *MEFV*, ассоциированной с ПБ (согласно одной из гипотез) [5].

ГЕНЕТИКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПБ

Согласно гипотезе аномальной пирин-инфламматорной активности, аномальный пирин запускает процессы аутовоспаления, которые ведут к активации и повышенной секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1. Данное событие происходит в результате дефекта гена, кодирующего белок пирин и находящегося на коротком плече шестнадцатой хромосомы в позиции 13.323 [5-7].

Найдено уже пять основных мутаций в гене средиземноморской лихорадки (*M69V*, *M694I*, *M680I*, *V726A*, *E148Q*). Стоит отметить, что также найдены мутации в экзонах 2, 3, 5, однако наибольшее число мутаций приходится именно на 10-й экзон [3].

Каждая мутация имеет свои характерные особенности, наиболее тяжело протекает заболевание при мутации *M694V* с ранним началом, частым поражением суставов (полиартрит), прогрессирующим амилоидозом [1, 8].

ЗАДЕРЖКА В ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА

Диагностика ПБ затруднительна. Об этом свидетельствуют данные статистики: у большинства пациентов (до 84%) диагноз устанавливается неверно, а примерно в 30% случаев симптоматика является поводом к диагностической лапароскопии, к проведению которой мотивируют симптомы перитонита [2]. У 55% больных пароксизм лихорадки протекает под маской аппендицита, а у 45% — как острая ревматическая лихорадка.

Большинство пациентов имеет анамнез пароксизмов лихорадки неясной этиологии в течение 10 и более лет до того, как будет установлен верный диагноз. Об этом говорят данные статистики — при среднем возрасте дебюта заболевания в 5-15 лет медиана постановки диагноза составляет 24 года [7].

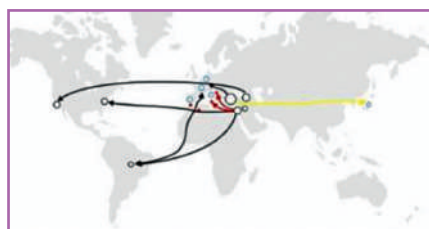


Рис. 1. Распространенность средиземноморской лихорадки: красная стрелка показывает путь миграции мутации в древнем мире, желтая — миграцию по Шелковому пути, черные стрелки — движение в современном мире [2, 3] / Prevalence of Mediterranean fever: red arrow shows the migration route of the mutation in the ancient world, yellow arrow shows the migration along the Silk Road, black arrows show the movement in the modern world [2, 3]

Перечислим ряд других симптомов и их встречаемость:

1. Лихорадка встречается до 100% случаев, нарастает быстро, достигает плато, полностью регрессирует через 2-3 дня.

2. Полисерозит встречается до 95% случаев: чаще поражается брюшина, имитируя синдром острого живота, редко возникают плеврит (до 30%) и перикардит (менее 1%).

3. Артрит встречается у 75% пациентов. Как правило, он асимметричный, неэрозивный, поражает крупные суставы (чаще голеностопные или коленные).

4. Орхит.

5. Фибромиалгия.

6. Редкие клинические проявления: женское бесплодие и преждевременные роды, АА-амилоидоз, спленомегалия, нормоцитарно-нормохромная анемия [4].

Патогномоничным признаком средиземноморской лихорадки принято считать сочетание острого экссудативного артрита с рожеподобными высыпаниями в области сустава [7] (рис. 2).

Критерии объективной диагностики заболевания:

1) подтвержденная мутация гена *MEFV*;

2) наличие хотя бы одного из критериев:

а) лихорадка;

б) артрит;

с) боли в грудной клетке (если другие причины исключены);

д) боль в животе;

е) пароксизмальный характер симптомов, полный регресс на третьи сутки.

Если же генетическое тестирование не проведено и мутация не верифицирована, то достаточно двух клинических критериев для постановки диагноза.



Рис. 2. Экссудативный артрит голеностопного сустава с явлениями рожеподобных высыпаний — патогномоничный признак периодической болезни [7] / Exudative arthritis of the ankle joint with erysipelas-like rashes is a pathognomonic sign of periodic disease [7]

Также особое внимание следует уделять сбору анамнеза.

Отдельное значение придается лабораторным маркерам — С-реактивному белку (СРБ) и сывороточному амилоиду А (SAA). В период приступов данные маркеры повышаются в 5-1000 раз, а в межприступный период у 100% больных их уровень сохраняется повышенным, что в сочетании с периодической клиникой и вышеописанными критериями заболевания помогает окончательно верифицировать ПБ [6-8].

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПБ

Препаратом выбора при лечении ПБ является колхицин (уровень доказательности 1В). Данный препарат назначают под динамическим контролем печеночных аминотрансфераз, общего анализа крови, функции почек, маркеров воспаления (предпочтение отдается маркерам СРБ и SAA).

Другим вариантом лечения является назначение биологической терапии — моноклонального антитела к ИЛ-1 (канакинумаб) [4]. Данный препарат блокирует молекулы интерлейкина, продуцирующегося в большом количестве. Блокирование приводит к остановке сигнального пути воспалительной реакции. Прием данного препарата в течение первых суток обеспечивает прекращение лихорадки, а также уменьшение выраженности сыпи и болевого синдрома (связанного с полисерозитом).

Таким образом, в данном обзоре приведены актуальные данные эпидемиологии, патофизиологии, клинико-диагностические аспекты, а также варианты терапии ПБ. Показано, что данное заболевание является врожденным и связано с генетической мутацией, что выводит его в разряд не аутоиммунных, а аутовоспалительных.

У пациентов с ПБ имеется повышенная секреция интерлейкинов (прежде всего ИЛ-1β) из-за аномальной пирин-инфламмосомной активности, связанной с дефектом гена пирина.

Диагностика данного заболевания затруднительна, о чем свидетельствует высокая доля пациентов, которым изначально был поставлен неверный диагноз (чаще всего перитонит), а также довольно длительный период от манифестации заболевания до верификации диагноза (в среднем у симптомного пациента диагноз ставится только через 10 лет после возникновения первых проявлений).

Терапия ПБ консервативная. Препаратом выбора является колхицин, однако все больше внимания уделяет-

ся препарату, блокирующему ИЛ-1β, — речь идет о таргетной терапии с применением моноклональных антител. **ЛВ**

Литература/References

1. Gilbert S., Gabriel H., Pankow A., Biskup S., Wagner A. D. Was ist gesichert in der Diagnostik von autoinflammatorischen Fiebererkrankungen? [What is confirmed in the diagnostics of autoinflammatory fever diseases?]. Internist (Berl). 2021; 62 (12): 1290-1294. DOI: 10.1007/s00108-021-01221-8.
2. Helweg-Larsen J., Hansen A. E., Mortensen S. B., Johansen I. S. Ugeskr Laeger. 2018; 180 (22): V11170820.
3. Hoang T. K., Albert D. A. Novel presentations of periodic fever syndromes: Discrepancies between genetic and clinical diagnoses. Eur J Rheumatol. 2019; 6 (1): 12-18. DOI: 10.5152/eurjrh.2018.18023.
4. Hur P., Lomax K. G., Jonescu-Ittu R., et al. Reasons for canakinumab initiation among patients with periodic fever syndromes: a retrospective medical chart review from the United States. Pediatr Rheumatol Online J. 2021; 19 (1): 143. Published 2021 Sep 14. DOI: 10.1186/s12969-021-00605-2.
5. Lachmann H. J., Lauwerys B., Miettinen P., et al. Canakinumab improves patient-reported outcomes in children and adults with autoinflammatory recurrent fever syndromes: results from the CLUSTER trial. Clin Exp Rheumatol. 2021; 39 Suppl 132 (5): 51-58. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/e92f70.
6. Ozen S., Kuemmerle-Deschner J. B., Cimaz R., et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69 (4): 578-586. DOI: 10.1002/acr.23120.
7. Ozyilmaz B., Kirbiyik O., Koc A., et al. Molecular genetic evaluation of NLRP3, MVK and TNFRSF1A associated periodic fever syndromes. Int J Immunogenet. 2019; 46 (4): 232-240. DOI: 10.1111/iji.12431.
8. Sönnmez H. E., Bayındır Y., Batu E. D. Cardiovascular manifestations of monogenic periodic fever syndromes. Clin Rheumatol. 2023; 42 (10): 2717-2732. DOI: 10.1007/s10067-023-06504-z.
9. Скворцов В. В., Стаценко И. Ю., Кирина М. А., Голиева Э. А., Малайкин Г. И. Диагностика и лечение семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Врач. 2022; 1. Skvortsov V. V., Statsenko I. Yu., Kirina M. A., Golieva E. A., Malyakin G. I. Diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease). Vrach. 2022. No. 1. (In Russ.)

Сведения об авторе:

Абдулгязева Арувзат Нурусламовна, аспирант кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова»; Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173; Faid2013@yandex.ru

Information about the author:

Aruvzat N. Abdulgazieva, PhD student of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov; 173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russia; Faid2013@yandex.ru

Поступила/Received 10.06.2025
Поступила после рецензирования/Revised 17.07.2025
Принята в печать/Accepted 20.07.2025