



Рис. 3. Рентгенограмма кисти больного Т., 1,5 лет.

сочетании с радиальной полидактилией. Большой палец кисти был гипоплазирован, активные движения в нем отсутствовали (рис. 2).

Третий вариант «зеркальной кисти», встреченный нами, не подходил под описание ни одного из известных

подтипов. На стороне поражения наблюдались полидактилия и радиальная девиация кисти (6 трехфаланговых и один двухфаланговый пальцы, расположенные в одной плоскости), гипоплазия и деформация лучевой и локтевой костей, укорочение предплечья. В локтевом суставе отмечался полный объем движений. В VI пальце отмечалась ульнарная клинодактилия на уровне проксимального межфалангового сустава. III луч был представлен проксимальной и дистальной фалангами и рудиментом пястной кости. Активные движения в VI пальце были ограничены, в III — отсутствовали. По нашему мнению, кисть представляла собой сочетание трехфалангизма I пальца с радиальной полидактилией (рис. 3). Учитывая данный случай (сочетание полидактилии с деформацией обеих костей предплечья), вероятно, следует в классификации Al-Qattan и соавт. (1998) выделить в 3-м промежуточном типе еще один подтип — подтип С.

Таким образом, «зеркальная кисть» является редким врожденным пороком развития, каждый новый случай этого заболевания требует описания и подробного изучения, что позволяет выбирать правильную тактику лечения и максимально полноценно восстанавливать функцию конечности.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 4/2006, приложение № 16.

© Коллектив авторов, 2005

*М.Ю. Щербакова, О.И. Ярошевская, О.Е. Гуревич, Т.А. Высоцкая,
Е.Н. Долгина, Л.А. Пронина*

СЛУЧАЙ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С ИСХОДОМ В АМИЛОИДОЗ У МАЛЬЧИКА 15 ЛЕТ

Российский государственный медицинский университет,
Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

Периодическая болезнь (ПБ) — аутомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене, расположенном на коротком плече хромосомы 16. Для него характерны периодически возникающие эпизоды экссудативного воспаления брюшины, плевры, синовиальных оболочек. Впервые как отдельную нозологическую форму это заболевание описал в 1948 г. Reimann, который и предложил термин «периодическая болезнь», однако случаи периодически возникающих у больных озноба, рвоты и острых болей в животе были отмечены еще в конце XVII века. ПБ известна также как семейная средиземноморская лихорадка, армянская болезнь, еврейская семейная лихорадка. Эти многочисленные синонимы описывают основные особенности данного заболевания — периодичность возникновения приступов, семейный характер болезни, ее распространенность преимущественно среди народов Средиземноморья и Ближнего Востока. Большинство больных ПБ в мире составляют армяне и еврей-сефарды (частота носительства мутантного гена 1:16—1:7 и частота заболевания от 1:1000 до 1:250 чело-

век); достаточно часто заболевание встречается также среди турок, арабов, итальянцев, греков и других народов Средиземноморья. На территории бывшего СССР и в России свыше 90% больных ПБ составляют армяне, однако данное заболевание описано и у азербайджанцев, грузин, среди народов Северного Кавказа [1, 2].

Ген ПБ (MEFV) клонирован в 1997 г. Описано 29 разнообразных мутаций гена, большинство из которых составляют миссенс-мутации. Среди армян в основном встречается гаплотип С с заменой аланина на валин (V726A), у евреев — гаплотип А с заменой валина на метионин (M694V), известны также гаплотипы В, F, G, J, K. Ген MEFV экспрессирован только в гранулоцитах. Продуктом гена является белок пирин (маренострин) — базовый регулятор воспалительного ответа нейтрофилов. Его дефект приводит к дефициту ингибитора хемотаксического фактора С5а. Помимо того, в норме пирин регулирует экспрессию факторов адгезии на поверхность нейтрофилов, а его структурные изменения нарушают функцию контроля. Возможно, у гетерозигот данное свойство пирина

повышает естественную резистентность организма, что способствует отбору носителей. У гомозигот измененные свойства пирин про проявляются в клинике ПБ. Приступы болезни возникают, очевидно, под действием еще неизвестных экзогенных или эндогенных триггеров, что объясняет периодичность клинической картины [3].

Основным клиническим проявлением ПБ являются внезапные подъемы температуры тела (обычно $>38^{\circ}\text{C}$), сопровождающиеся ознобом. Лихорадка может быть и единственным проявлением заболевания, но обычно характерно одновременное появление резких болей — чаще всего абдоминальных, вызванных асептическим перитонитом, а также торакальных (плеврит или, реже, перикардит), артралгий или артритов с поражением тазобедренных или коленных суставов, миалгий, преимущественно в мышцах ног. Встречаются также орхиты, рожеподобные изменения кожи и кожная пурпура [3]. Приступ ПБ может длиться от 6 ч до 7 суток (как правило, 1—3 дня) и купируется спонтанно; частота приступов варьирует от нескольких в год до еженедельных. Манифестирует ПБ до 20 лет, обычно еще в детстве, не является чем-то исключительным дебют заболевания даже на 1-м году жизни.

Лабораторные проявления ПБ неспецифичны — как в момент приступа, так и вне его определяются воспалительные изменения в общем и биохимическом анализе крови. Определенную роль в диагностике играет определение активности ферментов в нейтрофилах и лимфоцитах. Во время приступа повышена активность кислой и щелочной фосфатазы [1, 2, 4, 5].

Прогноз ПБ определяет в основном наличие или отсутствие амилоидоза, осложняющего до 40% всех случаев заболевания. Амилоидоз при ПБ носит системный характер и относится к типу А, подобно реактивному амилоидозу, который развивается у больных с длительно текущими воспалительными процессами как бактериальной (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь), так и иммунной природы (ревматические заболевания, неспецифический язвенный колит и др.). Предшественник амилоида А является α -глобулином, который продуцируется печенью в ответ на воспаление. Среди органов-мишеней амилоидоза А первое место отводят почкам, часто поражаются также печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт. Наиболее клинически значимо поражение почек, которое последовательно проходит стадии от бессимптомной небольшой протеинурии до развития нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности. Амилоидоз печени проявляется гепатомегалией, но при этом как клинические, так и лабораторные признаки поражения печени, как правило, отсутствуют. Поражение селезенки может приводить к гипоспленизму, отражением которого бывает повышение числа тромбоцитов в периферической крови.

Диагноз амилоидоза, предполагаемый по клиническим признакам, должен быть обязательно подтвержден морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей. Проводят биопсию паренхиматозных органов (печень, почки) или десневого сосочка и слизистой оболочки прямой кишки. Чем больше инфильтрация амилоидом пораженного органа, тем выше вероятность обнаружить его в других местах. Для выявления амилоидных масс применяют окраску Конго красным с дальнейшим изучением среза в поляризованном свете. Важно не только обнаружить амилоид в тканях, но и типировать его с помощью окрасочных методов или моноклональных антисывороток [6].

Для лечения ПБ с 70-х годов XX века с успехом применяют колхицин в дозе 1—2 г/сут в качестве пожизненной терапии. Препарат обладает антимиотической активностью, тормозит высвобождение лизосомальных ферментов, снижает синтез предшественника амилоида А и подавляет образование амилоидных фибрилл. Колхицин способствует снижению частоты приступов ПБ, тормозит развитие амилоидоза и способствует частичной резорбции уже отложившегося в органах-мишенях амилоида. Прочие препараты (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, глюкокортикоидные гормоны) в лечении ПБ неэффективны [2, 5].

Диагностика ПБ часто затруднительна для врача, так как заболевание это сравнительно мало известно, патогномичных симптомов нет и приходится выделять ведущие синдромы. Нередко до установления диагноза больные годами наблюдаются по поводу патологии желудочно-кишечного тракта, ревматических заболеваний, плевропневмонии; больные с абдоминальными неоднократно подвергаются хирургическому вмешательству в связи с клинической картиной «острого живота» [2]. Диагноз ПБ часто ставится путем исключения. На возможность ПБ указывают такие факты, как начало заболевания в раннем детстве, стереотипность и доброкачественность приступов болезни, отсутствие жалоб вне приступа, неэффективность терапии антибиотиками и противовоспалительными препаратами, наличие амилоидоза типа А. Дополнительными диагностическими критериями являются отягощенный семейный анамнез и/или этническая принадлежность больного [2, 4, 5]. Наиболее достоверна прямая ДНК-диагностика ПБ, однако, учитывая сложность и высокую стоимость этого исследования, клинические критерии диагностики не утратили своего значения.

Ниже приводим собственное наблюдение случая ПБ.

Ровшан М., 15 лет, поступил в МДГКБ 17.03.04 с направляющим диагнозом: аутоиммунная гемолитическая анемия; ревматоидный артрит, вариант Стилла, непрерывно прогрессирующее течение; миоклоническая эпилепсия. Больной по национальности азербайджанец; родился от родственного брака (родители являются двоюродными сибсами). Дед по линии матери умер от цирроза печени в возрасте 71 года, из других хронических заболеваний в семье наблюдаются артралгии у обоих родителей, мигрени у старшей сестры. Случаев анемии, нефропатий, неясной лихорадки, абдоминальных среди родственников не отмечалось.

Из анамнеза заболевания известно, что у мальчика с 1-го месяца жизни отмечались эпизоды повышения температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ с периодическими пиками до 38°C (за медицинской помощью не обращались). С 2-летнего возраста у мальчика наряду с продолжающимися эпизодами лихорадки выявлены изменения в клиническом анализе крови в виде анемии (снижение Hb до 54 г/л), нейтрофилия, повышения СОЭ. В 5 лет при обследовании в Республиканской клинической больнице г. Баку впервые выявлено увеличение всех групп лимфатических узлов, печени (+3,5 см) и селезенки (+3,0 см). В клиническом анализе крови сохранялись анемия (Hb 87 г/л), нейтрофилия, увеличение СОЭ до 45 мм/ч. Миелограмма без патологии. С того же возраста у мальчика отмечаются кратковременные приступы миалгий и дрожи в мышцах ног, без потери сознания, которые трактовались по месту жительства как миоклоническая эпилепсия. Ребенок получал короткие и нерегулярные курсы НПВП, антибактериальную терапию, витамины, проти-

восудорожные препараты (депакин-хроно). Анемия по месту жительства трактовалась как гемолитическая, причина которой была не вполне ясна (подозревалась наследственная гемоглобинопатия). В апреле 2003 г. вновь поступил в РДКБ г. Баку по экстренным показаниям с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, выраженные мышечные боли. При обследовании снова отмечались лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, а также падение Hb до 54 г/л, нейтрофилия со сдвигом влево, СОЭ 82 мм/ч, повышение серомукоида. Миелограмма без патологии. По экстренным показаниям мальчику проводилась гемотрансфузия от отца с временным положительным эффектом. С 2003 г. у мальчика в анализах мочи стала фиксироваться протеинурия около 1 г/л.

Последнее перед госпитализацией ухудшение состояния отмечено с 16.03.04 — у мальчика появились мышечные боли в левой ноге (в нижней трети латеральной поверхности бедра), нарушение походки, повышения температуры тела не отмечалось. Для уточнения диагноза мальчик госпитализирован в 23-е отделение Морозовской ДКГБ.

При поступлении беспокоили миалгии в нижней трети бедра, температура тела не была повышена. При осмотре обращали на себя внимание бледность, генерализованное увеличение всех групп лимфоузлов, гепатоспленомегалия (печень +3,5 см, селезенка +2,5 см). Отеков не отмечалось, АД 110/70 мм рт. ст. Отмечены уплотнение и болезненность передней группы мышц левого бедра, изменений со стороны суставов не было. Миалгии самостоятельно купировались на 3-й день пребывания в отделении и более за время наблюдения не повторялись, однако за время пребывания в стационаре у мальчика несколько раз в течение месяца отмечались беспричинные подъемы температуры тела 40 °С, сопровождающиеся ознобом (со слов родителей, подобные проявления трактовались по месту жительства, как «судороги»). 3—4 дня спустя температура тела снижалась самостоятельно без назначения антибиотиков или НПВП.

В общих анализах крови: анемия средней степени тяжести (Hb от 96 до 78 г/л), гипохромная (цв. пок. 0,58—0,78), гипорегенераторная; выраженное увеличение СОЭ (48—68 мм/ч) и нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (лейкоциты до $10,1 \cdot 10^9$ /л, п. до 6%, с. до 80%). Морфология эритроцита: выраженный микроцитоз, гипохромия+++; овалоциты единичные в поле зрения. Число тромбоцитов в периферической крови 400—600 · 10⁹/л; однократно зафиксирован гипертромбоцитоз до 880 · 10⁹/л.

В биохимических анализах крови: значительное повышение белков острой фазы воспаления (серомукоид 1,401 ед, СРБ 0,134), повышение α_2 -глобулинов до 21% и γ -глобулинов до 25%.

В коагулограмме: гиперфибриногенемия до 1243 мг%.

Изменения в общем и биохимическом анализах крови указывали на текущий активный воспалительный процесс.

В анализах мочи отмечалась протеинурия максимальная до 2,4 г/сут.

УЗИ почек: увеличение размеров почек и нарушение дифференцировки слоев паренхимы при отсутствии аномалий чашечно-лоханочной системы.

ЭЭГ: отсутствие пароксизмальной активности; умеренные изменения биоэлектрической активности мозга регулярного характера.

По заключению невропатолога, учитывая отсутствие изменений на ЭЭГ и достоверных указаний на судорожные приступы, диагноз миоклонической эпилепсии представлялся сомнительным.

Таким образом, в клинической картине заболевания можно было выделить следующие синдромы: 1) хронический рецидивирующий воспалительный процесс, который проявлялся периодическими подъемами температуры тела и миалгиями, лабораторными сдвигами (ускорение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение белков острой фазы воспаления); 2) стойкая анемия средней степени тяжести с отсутствием указаний в анамнезе на гемолитические кризы; 3) нефропатия, появившаяся через 14 лет от начала эпизодов лихорадки, что скорее говорит о ее вторичном характере.

Учитывая малую вероятность одновременного наличия у больного трех самостоятельных серьезных заболеваний, встал вопрос о ревизии выставленных при направлении диагнозов. Прежде всего, вызвала сомнения гипотеза о гемолитической природе анемии. Анемия была гипохромной и гипорегенераторной (цв. пок. 0,58—0,78; ретикулоциты 0,5%), что не типично для гемолитических анемий. Уровень билирубина в сыворотке крови был нормальным, свободный гемоглобин не определялся. Кроме того, отрицательный результат пробы Кумбса позволил исключить возможность иммунного гемолиза. Проведенное электрофоретическое исследование гемоглобина не выявило наличия аномальных гемоглобинов. Не было выявлено нарушения осмотической резистентности эритроцитов и признаков дефицита эритроцитарных ферментов (Г6ФД, пируваткиназы и глутатионредуктазы). Отрицательный результат всех этих исследований позволил исключить как иммунную гемолитическую анемию, так и наследственные гемолитические анемии.

Так как анемия была умеренно гипорегенераторной, была проведена биопсия подвздошной кости для исключения апластической анемии. В клеточном составе костного мозга определялись немногочисленные эритробласты, клетки миелоидного ряда от миелобластов до миелоцитов. Основной клеточный состав был представлен монобластами и макрофагами.

Исследование показателей обмена железа, уровня фолатов и витамина В₁₂ сыворотки и эритропоэтина, проведенное в Гематологическом научном центре РАМН, не показало признаков дефицита В₁₂ и фолатов. Уровень сывороточного железа был на нижней границе нормы при нормальном уровне ферритина, трансферрина, ОЖСС и нормальном проценте насыщения трансферрина железом. Данные этого исследования позволили исключить дефицитную природу анемии. Уровень эритропоэтина был несколько повышен (30 мU/мл при верхней границе нормы 20). Проведенное гематологическое обследование позволило прийти к выводу, что имеющиеся сдвиги (низкий ретикулоцитоз, сниженные средние объемы эритроцита и содержание гемоглобина в них, небольшое повышение эритропоэтина и тенденция к снижению сывороточного железа) типичны для вторичной «анемии хронических больных». Причиной развития анемии при хронических воспалительных процессах является миелосупрессивный эффект провоспалительных цитокинов, «секвестрация» лабильного пула железа и неадекватная продукция эритропоэтина.

Нефропатия у ребенка проявлялась изолированной протеинурией без экстраренальных проявлений (отеки отсутствовали, АД 110/70 мм рт. ст.). Протеинурия была выявлена случайно и при этом персистировала и имела тенденцию к нарастанию (на момент обследования до 2,5 г/сут). Электрофорез белков мочи показал неселективный характер протеинурии, причем доля тубулярных белков составляла до 25%, что указывало на повреж-

дение как клубочка, так и канальцев почек. Признаки нефротического синдрома на момент обследования отсутствовали (общий белок сыворотки крови 77 г/л, альбумин 35 г/л, холестерин 4,7 ммоль/л). Азотовыделительная функция почек не страдала (креатинин сыворотки 78—90 мкмоль/л), однако отмечалось умеренное снижение концентрационной функции по данным пробы Зимницкого (максимальный удельный вес 1016, никтурия).

Подобные клинические и лабораторные проявления в равной степени могут быть симптомами как хронического гломерулонефрита (в том числе и вторичного), так и амилоидоза почек (в том числе реактивного, осложняющего длительно текущие воспалительные процессы). Тем не менее, сочетание поражения почек, проявляющегося протеинурией, с увеличением печени и селезенки при отсутствии биохимических признаков поражения печени (нормальный уровень билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы) и при наличии гипоспленизма является весьма характерным для системного амилоидоза типа А.

Таким образом, у ребенка имел место хронический воспалительный процесс с вторичным развитием анемии и вторичным поражением почек неустановленного характера. Дифференциальный диагноз мог проводиться между несколькими возможными ситуациями: 1) септический процесс с развитием вторичного гломерулонефрита или амилоидоза; 2) диффузное заболевание соединительной ткани с развитием вторичного гломерулонефрита; 3) ревматическое заболевание с развитием реактивного амилоидоза; 4) ПБ с развитием амилоидоза.

Против трех первых гипотез свидетельствовали повторяемость, стереотипность приступов лихорадки и мигалгий и их самостоятельное купирование. Отсутствовали признаки поражения внутренних органов (за исключе-

нием нефропатии), не было стойких изменений со стороны суставов и мышц (болезненные уплотнения мышц на фоне лихорадки быстро исчезали без специального лечения). Заболевание не прогрессировало (за исключением постепенно нарастающей протеинурии), хотя мальчик не получал систематически ни антибиотики, ни НПВП. В пользу ПБ говорили следующие факты: начало заболевания в раннем возрасте, повторяемость и доброкачественность обострений, отсутствие эффекта от антибиотиков и НПВП в моменты обострений, национальность больного, родственный брак родителей (повышена вероятность проявления рецессивной патологии), а также картина нефропатии, типичная для амилоидоза.

Для выявления амилоидных отложений мальчику была проведена биопсия десневого сосочка. При окраске Конго красным была выявлена положительная реакция на амилоид в стенке артериол и очаговые отложения амилоида в строме. Исследование биоптата в поляризованном свете, проведенное на кафедре патологической анатомии ММА, подтвердило наличие амилоида, а типирование позволило идентифицировать его как тип А, характерный для реактивного амилоидоза, в частности, при ПБ.

Кроме того, исследование ферментного спектра лейкоцитов показало умеренное повышение активности кислот и щелочной фосфатазы, что явилось дополнительным аргументом в пользу ПБ. Таким образом, результаты проведенного обследования позволили поставить диагноз, впоследствии подтвержденный при консультации в клинике нефрологии ММА: периодическая болезнь, атипичный лихорадочный вариант, амилоидоз с поражением почек (протеинурическая стадия нефропатии), печени, селезенки, желудочно-кишечного тракта. Было рекомендовано проведение терапии колхицином по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова О.М.* Периодическая болезнь.— М., 1973.
2. *Аствацарян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей.— Ереван, 1989.— 249 с.
3. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Сиомонян А.Х.* // Тер. архив.— 2002.— №6.— С. 80—83.
4. *Liveneh A., Langevitz P., Zemer D. et al.* // *Arth. And Rheum.*— 1997.— Vol. 40.— P. 1879.
5. *Арутюнян В.М., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты).— М., 2000.— 304 с.
6. *Козловская Л.В.* // Тер. архив.— 1998.— № 6.— С. 62—70.