

УДК 616-056: 575.191+613.1

## ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ

(этиопатогенетические аспекты, классификация, клиника, перспективы лечения)

*В.А.Аствацатрян, Е.Х.Торосян, Л.М.Епископосян,  
С.С.Арустамян, Г.Г.Амарян, Ф.Х.Антонян, С.Г.Сарксян*

*/Ереванский государственный медицинский  
университет им. М.Гераци, каф. педиатрии N1/*

*Ключевые слова:* периодическая болезнь в Армении,  
этиопатогенез

Периодическая болезнь (ПБ), известная также под названием семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever-FMF), впервые была описана в Армении в 1938, а в 1965 г. была выделена Л.А.Оганесяном и В.М.Авакяном в качестве самостоятельного нозологического заболевания [1, 2]. В дальнейшем армянскими клиницистами были обобщены данные примерно о 3000 больных ПБ [3, 4]. По данным Г.М.Аракелова [5], в 70-е годы частота ПБ среди населения республики составляла 0,57%, по нашим данным, в настоящее время этот показатель в пределах субпопуляции г.Ервана достиг 1,13%. Частота ПБ среди армян превосходит таковую среди еврейской субпопуляции сефардов, считающуюся до последнего времени максимальной [6]. Сведения о возможном массивном смешении евреев и армян в историческом прошлом (цит. по [7]), изучение частоты генов групп крови АВО, MN [8, 9, 10] позволяют предположить значительное генотипическое сходство этих двух этнических популяций. Эти данные наряду с исторически сложившимся у обоих народов вынужденным проживанием многочисленных диаспор в условиях этнической и религиозной изоляции объясняют наибольшую поражаемость ПБ армян и евреев. Преимущественное распространение ПБ в Средиземноморском регионе, вероятно, происходило на протяжении длительного исторического периода. В пользу этого свидетельствуют описания клинически сходного заболевания в старинной медицинской литературе, в частности в "Утешении при лихорадках" Мхитаря Гераци (XII век).

Вышеперечисленные данные убедительно свидетельствуют об актуальности генетических аспектов в этиопатогенезе ПБ. Большинство авторов [3, 6, 11] относит ПБ к аутосомно-рецессивным заболеваниям, хотя есть сообщения о семьях с аутосомно-доминантным типом передачи, что свидетельствует о возможном гетерогенном ха-

рактере ее наследования [12, 13, 14]. Допускается возможность отнесения ПБ к моногенным ферментопатиям [15]. В последние годы ведутся попытки картировать ген, ответственный за развитие ПБ, на коротком плече 16-й хромосомы [16, 17].

Цитогенетические исследования, проведенные в том числе на нашем клиническом материале, выявили повышенный уровень хромосомных aberrаций (5,84% при 1,70% у здоровых доноров). Антикластогены не проявляют протекторного эффекта в клетках больных ПБ. Их плазма оказывает достоверный мутагенный эффект [18, 19, 20].

Генеалогическим анализом родословных в семейных случаях (21,1%) нами выявлена преимущественная передача ПБ по отцовской линии (69,2%) и через лиц мужского пола (76,8%). Наряду с этим в родословных пробандов-армян с ПБ не обнаруживается высокой в сравнении с контролем частоты амилоидоза. Это обстоятельство, а также отсутствие больных с опережающим по времени клиническую картину ПБ развитием амилоидоза позволяют, на наш взгляд, отрицать наличие фенотипа П [14] среди армянской популяции.

С целью определения степени генетической и средовой детерминации подверженности ПБ, а также выяснения механизмов ее наследования в армянской популяции на территории Армении нами обследованы семьи пробандов (31 мальчик и 15 девочек) с семейной формой ПБ у родственников первой и второй степени родства в 3 поколениях. В процессе работы тестированы различные модели наследования (доминантная-рецессивная, моногенная-мультифакториальная), выявлена частота гена, ответственного за развитие ПБ, проведена оценка пенетрантности гомо- и гетерозигот. Кроме того, определено соотношение генетической и средовой детерминации подверженности ПБ. Все расчеты проведены на основе методик, описанных в литературе [25].

Популяционная частота была определена на основании данных, полученных из анализа 159 родословных с 1145 описанными членами (г.Ереван), и составила 1,13% — 11:1000 (1,41% для мужчин и 0,87% для женщин).

Коэффициенты корреляции (КК) между родственниками вычислены отдельно для моногенной и мультифакториальной моделей наследования. На основании корреляции между родственниками были вычислены показатели наследуемости. КК в рамках мультифакториальной модели превышают теоретически допустимые значения ( $r > 1$ ), вследствие чего данная модель отвергается. Дальнейший анализ генетической и средовой детерминации ПБ проводится в рамках моногенной модели. Согласно полученным данным, доля генетической аддитивной компоненты в фенотипической дисперсии составляет  $27 \pm 11\%$ , доля генетической доминантной компоненты —  $39 \pm 35\%$ , доля средовой случайной компоненты —  $34 \pm 36\%$ .

На основании этих данных было проведено тестирование различных моделей наследования ПБ: а) доминантная модель с пол-

ным проявлением (пенетрантность) гомозигот и частичным проявлением гетерозигот по гену ПБ; б) квазидоминантная модель с неполным проявлением как гомо-, так и гетерозигот; в) квазирецессивная модель с неполным проявлением гетерозигот. Используя в качестве известных величин оценки компонент фенотипической дисперсии в рамках моногенной модели наследования, а также распространенность ПБ среди населения, с помощью итерационных процедур определены частота гена и пенетрантность генотипов. Оказалось, что наилучшее приближение теоретически ожидаемых величин к экспериментальным значениям достижимо в рамках квазирецессивной модели: частота гена — 0,154, пенетрантность гомозигот — 100%, пенетрантность гетерозигот — 4,76%.

Полученные данные дают основание считать, что наследование ПБ в армянской популяции более всего соответствует моногенной модели с квазирецессивным типом передачи (частичное проявление гетерозигот при полном проявлении гомозигот). При этом пенетрантность заболевания во многом зависит также от влияния средовых факторов.

Изучение факторов, способствующих пенетрантности заболевания, представляет большой научный и практический интерес. На проявляемость ПБ, по нашим данным, не оказывают существенного влияния особенности перинатального анамнеза (исключение составляют высокий удельный вес отцов старше 30 лет (42,3%) в момент рождения ребенка и большой порядковый номер беременности), а также перенесенные в анамнезе заболевания.

В эпидемиологических исследованиях С.Г.Вартанян [22] показано, что наибольшая частота заболеваемости ПБ наблюдается в тех районах Армении, где выше интенсивность инсоляции и больше продолжительность солнечных дней, выявлена связь со степенью температурных колебаний. В настоящее время нами также обнаружено влияние ряда геофизических, климатических факторов на частоту ПБ в различных регионах республики. Интенсивные показатели обращаемости больных детей с ПБ, по нашим данным, колеблются по Армении в пределах 0,39-0,69 на 1000 детского населения. В г.Ереване отмечается средний уровень обращаемости (0,57 на 1000 детей). Проведение корреляционного и регрессионного анализов выявило достоверную корреляцию интенсивных показателей обращаемости с такими климатическими факторами, как высота над уровнем моря, средняя скорость ветра и длительность солнечной инсоляции в регионе. Кроме того, установлено, что ПБ у детей манифестировала достоверно чаще в годы повышенной солнечной активности. Интересно отметить, что интенсивные показатели по обращаемости больных с амилоидозом отличаются от таковых при ПБ в целом, т.е. развитие амилоидоза может быть сопряжено с влиянием иных средовых факторов.

Анализ клинических наблюдений, а также моделирование с помощью факторного анализа [23] выявляют следующие закономерности течения ПБ, связанные с особенностями наследования. Ранняя

манифестация заболевания, обусловленная, возможно, большей отягощенностью, сочетается с первичным проявлением наиболее специфичного симптома — абдоминалгии. Причем, чем раньше манифестирует ПБ, тем чаще в последующем проявляются ее приступы. Отмечаются также закономерности, связанные с отдельными клиническими вариантами. К примеру, отягощенность ПБ по линии отца пробанда, а также наличие ее у сибсов способствует осложнению амилоидной нефропатией на фоне выраженной панкреатопатии. Наличие ПБ у отца характерно для пробандов мужского пола. Отягощенность по материнской линии и по сибсам не обнаруживает выраженной корреляции с развитием амилоидоза. При абдоминальном варианте отягощенность по отцу и его родственникам способствует относительно ранней ее манифестации и более продолжительным приступам у пробанда. Отягощенность по отцовской и материнской линиям приводит также к большему повышению уровня неспецифических показателей воспаления (СОЭ, диспротеинемия). Торакальный вариант характеризуется, в первую очередь, нетипичностью отягощенности со стороны отца и его родственников. Для всех вариантов характерна взаимосвязь некоторых показателей воспаления и особенностей клиники с такими факторами, как великовозрастность родителей пробанда в момент его рождения, разница в их возрасте (отец зрелого возраста — юная мать), высокий порядковый номер беременности пробандом.

Среди других этиопатогенетических аспектов следует выделить изучение метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах при ПБ [24]. Обнаруживаемое снижение агрегируемости тромбоцитов может объясняться дефицитом тромбоксансинтетазы, участвующей в синтезе тромбоксана  $A_2$ , в частности вызывающего агрегацию тромбоцитов. Эта гипотеза подтверждается положительным действием колхицина, стимулирующего биосинтез этого вещества. По мнению авторов, несмотря на то, что биосинтез тромбоксана  $A_2$  при ПБ подавлен, клинические проявления и изменение агрегируемости связаны с другими высокоактивными модуляторами воспаления и анафилаксии, возможно, с лейкотриенами, липоксинами, окси- и гидроксиперикислотами и фактором, активирующим тромбоциты. Низкий уровень синтеза 12(S)-12гидрокси-5z, 8z, 10e, 14z эйкозатетраеновой кислоты свидетельствует о резком подавлении активности липоксигеназы тромбоцитов.

Изучение роли лейкоцитарной дегрануляции в патогенезе ПБ, начатое школой академика Е.М.Тареева в Москве, было продолжено армянскими исследователями [25, 26]. Установлено, что нейтрофилу при ПБ присущ особый ферментативный профиль: постоянное повышение кислой фосфатазы, нерезкое повышение щелочной фосфатазы и снижение миелопероксидазы. Обнаруживаемое при этом повышение сукцинатдегидрогеназы и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах является показателем их функциональной подготовки к участию в пирогенной и воспалительной реакциях, а снижение их активности во время приступа — результат потребле-

ния энергии в ходе реакций. Цитохимическими исследованиями К.Г.Татевосян [27] выявлены данные об активности НАДФ-Н-оксидазы, а также внесены некоторые уточнения в характер ферментативных сдвигов и их диагностические и прогностические возможности. Актуальность показателей процесса дегрануляции подчеркивается и их участием в дифференциально-диагностических критериях, полученных нами с помощью дискриминантного анализа [23, 25, 28].

Основополагающим моментом для постановки диагноза ПБ с точки зрения армянской терапевтической школы, является сочетание картины полисерозита и лихорадки в момент приступа. В зарубежной литературе нами не найдено общепринятой классификации заболевания. Армянскими клиницистами [3, 4] выделяется три клинических варианта ПБ: абдоминальный, торакальный и смешанный (их сочетание). Абдоминальный и торакальный варианты характеризуются изолированным наличием соответственно перитонита и плеврита как в течение одного приступа, так и на протяжении всего заболевания. При смешанном варианте возможно сочетание абдоминалгии и торакалгии в момент каждого приступа и/или их изолированное чередование. Как изолированный, так и смешанный варианты могут протекать без суставных проявлений или сочетаться с ними. Изолированные артропатический или лихорадочный синдромы без признаков перитонита или плеврита [7], по нашим данным, могут изредка наблюдаться лишь в манифестационном периоде и не являются самостоятельными вариантами.

Однако следует подчеркнуть условный характер данной классификации ПБ. Проведение кластерного анализа [23], по нашим данным, не дает достоверного разделения больных на три группы при учете анамнестических параклинических данных. Кроме того, многолетние клинические наблюдения, а также данные факторного анализа показывают закономерность присоединения торакалгии, артропатии, т.е. переход абдоминального варианта в смешанный с увеличением длительности заболевания. Ряд инструментальных исследований (Эхо-КГ, рентгенография грудной клетки) зачастую выявляет признаки клинически невыраженного плеврита, перикардита на фоне абдоминального приступа. Вместе с этим как среди детского, так и взрослого контингента есть больные (их численность не превышает 10% от общего числа), у которых обнаруживается длительное пожизненное течение лишь торакальных приступов, т.е. наличие изолированного торакального варианта не вызывает сомнения. Кроме того, он обладает рядом особенностей: приступы протекают менее интенсивно, но более длительно. Боли часто носят невыраженный характер, лихорадка редко превышает уровень 38°C. Параклинические признаки воспалительной активности процесса выражены слабее, чем при других вариантах. Наконец, по нашим данным, изолированный торакальный вариант ПБ у детей почти не осложняется амилоидозом. С другой стороны, абдоминальный и смешанный ва-

рианты взаимопереходны, клинически мало отличаются друг от друга и оба могут осложняться амилоидозом.

С учетом изложенных данных о тяжести и объеме поражения (экспрессивность), а также полученных нами данных о пенетрантности генотипов (100% — у гомозигот и 4,76% — у гетерозигот) можно предположить, что с точки зрения наследственных аспектов имеется всего две этиопатогенетические формы ПБ: 1) форма с максимальной экспрессивностью, проявляющаяся у гомозигот (абдоминальный и смешанный варианты), и 2) форма с минимальной экспрессивностью, проявляющаяся у гетерозигот и отличающаяся довольно низкой пенетрантностью (торакальный вариант).

Армянскими авторами выполнен ряд научных исследований, посвященных изучению отдельных клинических аспектов и поражению различных органов и систем при ПБ. В них освещены иммунологические и аллергологические аспекты [29, 30], в том числе данные по изучению миелограммы [31], энзимопатические аспекты [32], особенности метаболизма фибриногена [33]. Кроме того, представлены особенности физического и полового развития, нарушения в половой сфере [34, 35], функции щитовидной [36] и околощитовидной желез [37], состояние нервной системы и роль диэнцефальных отделов в патогенезе ПБ [38], кожные проявления [39], изменения органа зрения [40], желудочно-кишечного тракта [41, 42], особенности артропатии [43], проведение дифференциального диагноза с "острым животом" [44]. Большое число работ посвящено изучению амилоидоза: клинико-морфологические особенности нефропатии [45], изменения сердечно-сосудистой системы, а также нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови при различных стадиях амилоидной нефропатии [46].

Определенный интерес представляет проведенное нами изучение механизмов развития аллергических реакций при ПБ с помощью сбора аллергологического анамнеза, определения содержания общего IgE в сыворотке крови радиоиммунным методом. Выяснено, что повышение уровня IgE в крови отмечается лишь у 22,8% исследованных больных. Средняя концентрация IgE сохраняется в пределах возрастной нормы и на фоне развившегося амилоидоза. Полученные результаты клинических наблюдений, преимущественно низкие концентрации общего IgE в крови как во время, так и вне приступа, а также данные ряда авторов о нарушении гистаминного обмена при ПБ [39] позволяют предположить псевдоаллергический (неиммунный) характер проявлений аллергии на фоне данного заболевания. При этом не исключается возможное участие IgE-опосредованной аллергии в реализации отдельных звеньев иммунного ответа при ПБ. Оценка выраженности показателей антител к тканевым (нативная и денатурированная) ДНК иммуноферментным методом "Elisa" выявила их более высокие значения при ПБ в сравнении с клинически сходной патологией (заболевания билиарной системы, желудочно-кишечного тракта), не достигающие, однако, уровня, характерного для аутоиммунных заболеваний (ДБСТ, хро-

нический активный гепатит). Полученные данные свидетельствуют о невыраженной предрасположенности к аутоиммунным реакциям при ПБ у детей.

Клиническая манифестация ПБ у детей происходит в основном (91,9%) в возрасте до 7 лет. Соотношение мужского и женского полов среди больных составляет 3:2. В подавляющем большинстве случаев не удается обнаружить специфический для ПБ провоцирующий фактор манифестации. Приступы ПБ в детском возрасте длятся обычно от нескольких часов до 2-3 дней. Частота их колеблется от 1-2 в неделю до одного или нескольких в год. Ритм обострений может меняться на протяжении заболевания. Приступы чаще начинаются вечером или ночью. У некоторых больных, особенно старшего возраста, отмечаются различные симптомы нейровегетативной ауры.

Кардинальными симптомами ПБ являются лихорадка, абдоминалгия, торакалгия, артропатия. Лихорадка является обязательным симптомом. Обычно температура доходит до 38-40° С и выше. Abortивные приступы без лихорадки или на фоне субфебрилитета отмечаются у незначительной части больных в основном в манифестационном периоде. Абдоминалгия является первым симптомом заболевания у подавляющего большинства больных (80,4%), в дальнейшем она наблюдается у 92,9% детей с ПБ. Абдоминальный синдром обусловлен возвратным асептическим кратковременным перитонитом. Торакалгия является вторым характерным симптомом ПБ. Кроме изолированного торакального варианта, она имеет место примерно у половины больных. Торакалгия, обусловленная плевритом и (или) перикардитом, также носит диффузный, одно- или двусторонний характер, переменчива по локализации. Артропатия при ПБ не отличается специфичностью, но она — частый симптом заболевания (57,0%). Обычно артропатия локализуется в голеностопных и других крупных суставах. Чаще наблюдается артралгия, реже — кратковременный артрит со всеми признаками воспаления. Деструктивные формы артрита мы практически не наблюдали. Во многих случаях артропатия наблюдается вне связи с приступами, сохраняясь во время ремиссии.

Помимо указанных симптомов, выявляется множество других клинических проявлений. Обычно у больных детей имеется отставание в физическом и половом развитии. Часто отмечаются миалгии, в основном в икроножных мышцах. Во время приступов может наблюдаться тахипноэ, тахикардия, иногда — функциональный систолический шум. У части больных возможно преходящее увеличение размеров печени и селезенки. Во время приступа в связи с болевым симптомом возможно расстройство мочеиспускания, дефекации, чаще в виде задержки. Многие больные имеют другие проявления диспепсии (тошнота, реже рвота). Расстройство стула в период приступа отмечается редко, в основном у детей младшего возраста. Со стороны нервной системы практически у всех детей наблюдается астеничность, раздражительность, лабильность. Для подростков характерен высокий уровень нейротизма по тесту Eysenck.

Из параклинических тестов наиболее показательными для приступа ПБ являются ускорение СОЭ, лимфопения и нейтрофилез, диспротеинемия. На рентгенограмме легких может выявляться утолщение плевры, незначительный выпот в плевральной полости, на Эхо-КГ — утолщение перикарда, наличие перикардального выпота. К сожалению, проводить определение SAA-протеина в сыворотке крови не представлялось возможным.

Состояние больного во время приступа, особенно при абдоминальном и смешанном вариантах, является достаточно тяжелым. В то же время в период ремиссии больной с неосложненной формой ПБ может выглядеть практически здоровым. Возможно развитие интеркуррентной патологии билиарной системы и желудочно-кишечного тракта, которая, скорее, носит характер осложнения. Однако наиболее резко омрачает прогноз развитие вторичного системного амилоидоза (АА-тип), первичным симптомом которого является нефропатия.

До недавнего времени в литературе считалось, что амилоидоз — генетически запрограммированный удел евреев-сефардов [14]. Однако у больных армян без применения колхицинотерапии его развитие отмечается не менее часто: 21,0-32,7% [3]. У детей с ПБ, по нашим данным, частота амилоидоза до последних лет составляла около 16%, однако в настоящее время в связи с внедрением колхицинотерапии наметилась тенденция к ее снижению. С этиопатогенетической точки зрения определенный интерес представляет выявленная нами корреляция панкреатопатии с развитием амилоидной нефропатии. Признаки диспанкреатизма отмечаются практически у всех больных с ПБ, а у 12,2% из них наблюдается клиническая симптоматика реактивного панкреатита [47]. На этом фоне развитие амилоидоза сопряжено с параллельным нарастанием биохимической и клинической симптоматики поражения поджелудочной железы. Кроме того, по данным факторного анализа, возникновению мочевого синдрома способствует отягощенность ПБ по отцовской линии или ее наличие у сибсов, что сопровождается выраженной панкреатопатией, диспротеинемией.

Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы вполне может способствовать накоплению парапротеинов и многочисленным обменным нарушениям [48], что актуально с точки зрения амилоидогенетической концепции диспротеиноза. Выявленное нами повышение  $\alpha_1$ -антитрипсина может способствовать формированию амилоидных АА-фибрилл [49]. По данным О.М.Иванютиной, А.В.Панасюка [50], возможно моделирование амилоидоза в эксперименте путем введения трипсина. Косвенным доказательством возможного участия поджелудочной железы в амилоидогенезе могут служить данные о том, что колхицин ингибирует развитие фиброза при некротизирующем панкреатите [51].

В прошлом в отношении лечения ПБ преобладал терапевтический нигилизм. Однако после публикаций Goldfinger [52] и Mamou с соавторами [53] о положительном эффекте колхицина ПБ считает-

ся курабельным заболеванием. В отечественной литературе обобщены данные по лечению ПБ и амилоидной нефропатии у больных армян с помощью колхицина, антиоксидантной терапии и других метаболитов [54].

Наш опыт применения колхицина у детей также позволяет считать колхицинотерапию относительно безопасным и достаточно эффективным способом лечения ПБ и амилоидоза при условии подбора оптимальной индивидуальной дозы (0,25-2,0 мг/сут) в зависимости от возраста больного и тяжести заболевания. В случаях с уже развившейся терминальной стадией амилоидной нефропатии жизнь больного, как известно, продлевает лишь проведение программного диализа и трансплантация почки.

На кафедре педиатрии N1 Ереванского медицинского университета на базе Республиканской детской клинической больницы функционирует кабинет диспансерного наблюдения за детьми, страдающими ПБ и амилоидозом. Здесь больные периодически обследуются, обеспечиваются колхицином.

Однако состоящие в республике на диспансерном учете больные с ПБ и амилоидозом — далеко не полный их перечень, если учесть уровень популяционной частоты (около 1%). Положение резко усугубляется массовой миграцией населения и низким социально-экономическим уровнем последних лет. Все это приводит к тому, что число зарегистрированных по обращаемости в стационары и пользующихся услугами диспансеризации больных, особенно из сельской местности, в несколько раз ниже их ожидаемого числа. Следовательно, одной из первоочередных задач органов здравоохранения является изыскание материально-технических средств для организации масштабных мероприятий по проведению санитарно-просветительской работы, скринингу населения на местах проживания, раннему выявлению больных с целью лечения ПБ и профилактики амилоидоза.

*Поступила 21.05.95*

## **ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ. ԷԹԻՈՊԱԹՈՂԵՆԵՏԻԿ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ, ԿԼԻՆԻԿԱ, ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐ**

*Ն.Ա.Ասրիվաժապրյան, Ե.Խ.Թորոսյան, Լ.Մ.Եպիսկոպոսյան,  
Ա.Ա.Առուստամյան, Գ.Գ.Ամարյան, Ֆ.Խ.Անդրոնյան, Ա.Գ.Սարգսյան*

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ընտանեկան դեպքերի ժառանգարանական վերլուծությամբ հայանաբերվել է նրա փոխանցումն առավելապես արական սեռի անձանց միջոցով, հայրական գծով: ՊՀ տառապող պրոբանդ հայերի ազգականների շրջանում չի հայանաբերվել ամիլոիդոզի դեպքերի բարձր հաճախականություն: Այդ հանգամանքը, ինչպես նաև ՊՀ դրսևորմանը նախընթաց ամիլոիդոզի դեպքերի բացակայությունը, քույր են տալիս հայկական պոպուլյացիայում ժխտել երկրորդ ֆենոտիպի առկայությունը:

ՊՀ ժառանգական եւ միջավայրային պայմանավորվածության աստիճանը որոշելու, ինչպես նաեւ նրա փոխանցման մեխանիզմները պարզաբանելու նպատակով, մեր կողմից հետազոտվել են ընտանեկան դեպքեր (պորբանդներ՝ 31 տղա եւ 15 աղջիկ) առաջին եւ երկրորդ կարգի ազգականների մոտ երեք սերունդներում: Աշխատանքի ընթացքում փորձարկված են ժառանգման տարբեր մոդելներ (դոմինանտ-ռեցեսիվային, մոնոգեն-մուլտիֆակալտրային): Բացահայտված է ՊՀ զարգացման համար պատասխանատու գենի հաճախականությունը, կատարված է հոմո- եւ հետերոզիգոտների պենետրանտականության գնահատում: Որոշված է ՊՀ ժառանգական եւ միջավայրային պայմանավորվածության հարաբերությունը: Ֆենոտիպային դիսպերսիայում ժառանգական աղիտիվ կոմպոնենտի բաժինը կազմում է 27±11%, ժառանգական դոմինանտ կոմպոնենտինը՝ 39±35%, միջավայրային պատահական կոմպոնենտինը՝ 34±36%: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ հայկական պոպուլյացիայում ՊՀ ժառանգումը առավել համապատասխանում է մոնոգեն մոդելին փոխանցման կվազիռեցեսիվ եղանակով: Համահարաբերական (կորելացիոն) եւ ռեգրեսիոն վերլուծությունները բացահայտեցին դիմելիության ինտենսիվ ցուցանիշների փոխադրողումը կլինայական այնպիսի գործոնների հետ, ինչպիսիք են՝ տեղանքի բարձրությունը, քամու միջին արագությունը, արեւային ճառագայթման ինտենսիվությունը: Հայտնաբերված է, որ ՊՀ երեխաների մոտ հսկայականորեն հաճախ է բացահայտվում արեւի բարձր-ակտիվության տարիներին:

Կլինիկական դեպքերի վերլուծությունը, ինչպես նաեւ բազմագործոն եղանակի կիրառումը բացահայտել է ՊՀ ժառանգման առանձնահատկությունների հետ կապված մի շարք օրինաչափություններ:

Ամիլոիդոզի զարգացումը ՊՀ տառապող երեխաների մոտ առանց կոլիսիցինի կիրառման ոչ հեռու անցյալում կազմել է 16%: Վերջին տարիների ընթացքում հիվանդ երեխաների դիսպանետ հսկողության եւ կոլիսիցինոթերապիայի շնորհիվ նկատվել է ամիլոիդոզի հաճախականության որոշակի նվազում: Սակայն հիվանդների հաշվառումը հեռու է լիակատար լինելուց: Հետեւաբար, Հայաստանի առողջապահության առաջնահերթ խնդիրներից է նաեւ ՊՀ տառապող հիվանդների վաղ հայտնաբերման, հսկման եւ բարդությունների զարգացման կանխման ծավալումն եւ գործուն միջոցառումների կազմակերպումը:

## FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN ARMENIAN CHILDREN

(ethiopathogenetic aspects, classification, clinical features and treatment perspectives)

*V.A.Astyatsatrian, E.Kh.Torossian, L.M.Yepiskopossian, S.S.Aroustamian, G.G.Amarian, F.Kh.Antonian, S.G.Sarkissian*

According to the pedigree analysis in familial cases Familial Mediterranean Fever (FMF) is mainly transmitted by paternal line through the male persons. Besides, the same frequency of amyloidosis in FMF pedigrees and control group as well as the absence of FMF patients with the clinical features of phenotype allow us to conclude its complete absence among the Armenian population.

Families of FMF probands with familial cases in first and second degree relatives of the three generations were observed to determine the level of FMF genetic and environmental liability and to reveal the type of its transmission. The numerous models of inheritance (dominant-recessive, monogenic-multifactorial) were tested, the frequency of FMF

causing gene was calculated. The estimation of the homo- and heterozygotes performance was determined. The influence of genetic and environmental factors on the FMF liability was calculated:  $G_a=27\pm 11\%$ ,  $G_d=39\pm 35\%$ ,  $E_w=34\pm 36\%$ . According to these results the mode of FMF inheritance in the Armenian population appears to be the single gene trait with quasirecessive mode of inheritance.

On the base of correlation and lineal regression analyses a significant correlations between the inoffensive indices of hospital registration of FMF patients with several climatic factors was revealed. The FMF manifestation was observed more frequently in children during the years with higher level of sun activity.

According to our ethiopathogenetic meaning of inheritance we can distinguish two forms of FMF:

1) with maximal expressivity and the full performance in homozygotes (abdominal and mixed forms, a probable development of amyloidosis);

2) with minimal expressivity and the low performance in heterozygotes (thoracal form, the absence of amyloidosis development practically in all cases).

Owing to the management of FMF in children including colchicine treatment a decrease in amyloidosis frequency can be observed. But it must be emphasized that the enrollment of all patients in Armenia isn't complete in comparison with the populations with high frequency of FMF (about 1%). This fact is caused by social and economical difficulties. That is why it is necessary to carry out a wide spread screening in the population to reveal risk groups, to diagnose early and to manage effective FMF treatment and amyloidosis preventing measures.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Оганесян Л.А., Авакян В.М.* Сов.мед., 1938, 16, с.9.
2. *Оганесян Л.А., Фарманян А.К., Аветисян В.А.* Клин.мед.; 1965, 43, 7, с.19.
3. *Айвазян А.А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
4. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
5. *Аракелов Г.М.* Клинико-генетическое изучение ПБ. Автореф. дис. канд.Ереван, 1975.
6. *Rogers D.B., Shohat M., Petersen G. et al.* Am J.Med.Genet., 1989, p.168.
7. *Виноградова О.М.* Периодическая болезнь. М., 1973.
8. *Нерсисян В.М.* Автореф дис. докт. М., 1985.
9. *Торосян Е.Х., Аствацатрян В.А., Саркисян Т.Ф.* Биол. ж. Армении, 1989, 42, 2, с.102.
10. *Mourant A.E., Kopec A., Domaniewska-Sobczak* The distribution of the human blood groups and other polymorphisms. London Oxford Univ. Press, 1976.
11. *Eliakim M., Levy M., Ehrenfeld M.* Recurrent polyserositis (FMF, periodic disease) New York Elsevier North Holland Inc., 1981, p.227.
12. *Naffah J., Bitar E., Nasr W. et al.* Etude genetique de la maladie periodique: Polyserosite paroxystique familiale (72 cas) Nouv Presse Med., 1975, 4, 14, p.1031-3.
13. *Ribo Golowart M.A., Gasso Campos M., Esteban Velasko B. et al.* Pediatr., 1980, 13, 9, p.785.
14. *Pras M., Bronspegel N., Zemer D., Gafni J.* Med J., 1982, 150, 1, p.22.

15. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика (руководство для врачей). М., 1984.
16. Shohat M., Bu X., Shohat T. et al. Am J. Hum. Genet., 1992, 51, 6, p.1349.
17. Fishel-Ghodsian N., Bu X., Prezant T.R. et al. Am.J.Med.Genet., 1993, 46 1, p.689.
18. Саркисян Т.Ф. Биол.ж.Армении, 1988, 41, с.34.
19. Межлумян А.С. Автореферат дис. канд. Ереван, 1992.
20. Emerit I., Arutyunian R., Sarkisian T., Mejlumian H., Torosian E., Panossian A.G. Biology & Medicine, 1993, 715, p.265.
21. Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. М., 1984.
22. Вартанян С.Г. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1987.
23. Афифи А., Эйзен С. Мир, 1982, с. 488 (пер.с англ.).
24. Паносян А.Г., Григорян С.В., Давтян Д.Г. и др. Бюлл. экспер. и клин. мед., 1986, т.112, 11, с.561.
25. Арустамян С.С. Значение функционального состояния гранулоцитов в патогенезе, диагностике и прогнозе ПБ у детей. Ереван, 1993.
26. Петросян Р.Е. Автореф. дис. докт. Ереван, 1994.
27. Татевосян К.Г. Автореф. дис. канд. М., 1983.
28. Аствацатрян В.А., Арустамян С.С., Торосян Е.Х., Ордуханян А.А. Ж. экспер. и клин.мед. АН Арм. ССР, 1990, 30, 6, с.512.
29. Абрамян М.К. Автореф. дис. канд. Ереван, 1986.
30. Гамбаров С.С., Шахсуваров А.В., Адамян Н.А. и др. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1986, т.26, 3, с.274.
31. Пашинян С.А. Проблемы терапии. Мат. I съезда терапевтов Армении. Ереван, 1974, с.31.
32. Назаретян Э.Е. Автореф. дис.докт. Л., 1985.
33. Агаджанян Г.Г. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1989, 29, 3, с.235.
34. Арутюнян М.М. Автореф. дис. канд. Ереван, 1982.
35. Погосян Г.К. Автореф. дис. канд. Ереван, 1979.
36. Тер-Каспарова М.Р., Захарян А.К., Абрамян М.К., Оганесян Л.С. Ж.экспер. и клин. мед. АН Арм ССР, 1991, 31, 3, с.226.
37. Григорян Г.А. Автореф. дис. канд. Ереван, 1985.
38. Георгян Э.М. Автореф. дис.докт. Ереван, 1973.
39. Даниелян А.Э. Автореф. дис. канд. М., 1984.
40. Зорабян А.А. Автореф. дис. канд. М., 1980.
41. Мамиконян Р.С., Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Тер. арх., 1984, 56, 10, с.44.
42. Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Гастроэнтерологические аспекты ПБ. Ереван, 1994.
43. Оганесян Л.С. Автореф. дис.канд. Ереван, 1987.
44. Ананикян П.П., Григорян С.Х. Клин. мед., 1983, 61, 1, с.43.
45. Тевосян Т.Г. Автореф. дис. канд. Ереван, 1986.
46. Ордян А.М. Автореф. дис. канд. Ереван, 1988.
47. Антосян Ф.Х. Автореф. дис. канд. Ереван, 1993.
48. Босер М.М. Панкреатиты. Новосибирск, 1984.
49. Стефани Д.В., Штеренгарц Б.П., Токсамбаева С.Ж. Педиатрия, 1987, 3, с.62.
50. Иванютина О.М., Панасюк А.В. Бюлл. экспер.биол. и мед., 1970, 5, с.103.
51. Kunitani I., Sakata M., Takata M. Gastroenterol. Jap., 1986, 21, 5, p.499.
52. Goldfinger S.E. New Engl. J.Med., 1972, 287, p.1302
53. Matou H., Matou JEH, Grout F. Traitement de la maladie periodique par la colchicins. Nouv Presse Med., 1976, 5, 33, 2151.
54. Айвазян Ал.А. Автореф. дис.канд. Ереван, 1988.