

УДК 616-056+616-003.812+616-003.96

Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе периодической болезни

Э.Е. Назаретян, Л. А. Овсепян, Н. Г. Мартиросян,
А.Г.Захарян, М.Р.Саркисян

*Кафедра внутренних болезней НИЗ
им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: интерлейкины, острофазовый ответ, альдостерон, катехоламины, этиохоланолон, воспаление, оксидантный стресс

Периодическая болезнь (ПБ) – наследственное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется периодически возникающими асептическими полисерозитами с высокой лихорадочной реакцией и изнуряющим болевым синдромом. Патогенез ПБ по сей день сложен, многогранен и ассоциируется с характерными для аутоиммунного воспаления сдвигами различных систем организма [1, 2, 9, 13, 19, 36, 46]. Воспалительная природа ПБ очевидна. Еще в 1983г. Американская ревматологическая ассоциация включила ПБ под названием Familial Mediterranean Fever (FMF) в экспериментальную классификацию артритов и ревматизма, в раздел “Заболевания, с которыми часто ассоциируются артриты” (4.35).

В настоящее время ПБ включена в группу аутовоспалительных заболеваний, куда входят 6 наследственных периодических синдромов: ПБ (FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAPS), гипериммуноглобулин – D-ассоциированный периодический синдром (HIDS), семейная холодовая крапивница (FCU), синдром Мукла-Веллса (MWS), национальный мультисистемный воспалительный синдром (NOMID) [37, 37а, 38, 39, 46, 49], чему и была посвящена состоявшаяся в Риме в 2008г. Международная конференция ревматологов.

Несмотря на специфические фено- и генотипические отличия аутовоспалительных заболеваний, общими для всех являются периодическая лихорадка, боль, артриты и, в качестве основного осложнения, амилоидоз. Почти во всех случаях воспалительные приступы сопровождаются выраженным острофазным ответом, нейтрофилией, массивной миграцией эффекторных клеток в очаг воспаления и другими клинико-лабораторными сдвигами.

В настоящее время генетический дефект ПБ известен. Ген MEFV, ответственный за ПБ, локализован в коротком плече 16-го хромосома и кодирует белок, содержащий 781 аминокислотный остаток – пирин, или маринострин [36-38, 46]. Первоначально считали, что пирин имеет ядерную локализацию, однако дальнейшие исследования показали, что полноразмерный пирин, а также мутантные варианты пирина (при ПБ) имеют цитоплазматическую локализацию и взаимодействуют с тубулином [37, 38].

По-видимому, пирин является центральным и первоначальным компонентом регуляции воспаления, так как мутация в гене MEFV обуславливает также предрасположенность к другим хроническим воспалительным заболеваниям, например к болезни Бехчета [2,13,36, 47а]. Нами также выявлено редкое сочетание ПБ с болезнью Бехчета. Однако в Иране, где болезнь Бехчета широко распространена, сочетания с ПБ не наблюдается, но оно часто встречается в центральной Анатолии, что свидетельствует о специфичности фенотипических факторов.

Кроме того, есть работы, которые свидетельствуют, что миссенс мутация MEFV гена, даже в гетерозиготном состоянии является фактором риска возникновения ревматических заболеваний [26, 46, 54, 55а, 57а, 59].

Известно, что при аутоиммунных воспалительных заболеваниях наблюдается развитие достаточно стереотипных реакций, получивших название острофазового ответа, наиболее характерными клинико-лабораторными проявлениями которого являются лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ и СРБ, изменение концентрации ряда сывороточных белков, артралгия, гипергаммаглобулинемия и др.

Надо отметить, что в формировании этого симптомокомплекса принимают участие провоспалительные интерлейкины-цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) [16, 49, 54]. Одним из наиболее важных медиаторов иммунной системы является – ИЛ-1. Имеются веские основания полагать, что ИЛ-1 участвует в патогенезе многих системных ревматических болезней, болезни Бехчета, системных васкулитах, атеросклероза [16, 31, 36], в том числе и ПБ [43, 44, 49, 51, 54, 55]. Действие ИЛ-1 непосредственно связано с исследованиями механизмов иммунорегуляции, лихорадочной реакции и воспаления [16, 31, 36].

Весьма чувствительными признаками реакции организма на продукцию ИЛ-1 являются нейтрофилоз, активация синтеза антител В-лимфоцитами, синтез острофазовых белков, лихорадка, что и наблюдается при ПБ.

Специфическими клеточными мишенями для ИЛ-1 являются поперечно-полосатая мускулатура, клеточные элементы синовиальной оболочки и костной ткани и эндотелиальные клетки сосудов [16, 31]. Механизм артритогенного действия ИЛ-1 определяется его влиянием

на основные клетки суставов (фибробласты, синовициты, дендриты и др.), а также на Т- и В-лимфоциты. При этом дендритные клетки и синовициты сами являются продуцентами ИЛ-1. ИЛ-1 оказывает выраженное влияние на иммунокомпетентные клетки, локализованные в полости суставов, стимулируя продукцию иммуноглобулинов и ревматоидных факторов. Последние, в свою очередь, индуцируют продукцию ИЛ-1 мононуклеарными клетками (порочный круг) [16, 21], чем и объясняется хроническое неуклонно прогрессирующее течение суставного ревматического процесса.

В последние годы широко обсуждается вопрос о взаимоотношении между иммунной системой и воспалением, с одной стороны, и сосудистым эндотелием и свертывающей системой крови, с другой [16, 31], что указывает на участие ИЛ-1 в патогенезе атеросклероза [16, 31], системных васкулитов [16, 31, 45] и ПБ [49, 51, 54–56].

В настоящее время ученые разных стран большую роль придают ИЛ-1 в патогенезе воспаления ПБ. По данным ряда авторов [43, 44, 49], во время пароксизмов значительное повышение секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1) связано со стрессогенной ситуацией (пароксизмы), что считается физиологической реакцией организма на стресс. Некоторое повышение сохраняется и во внеприступном периоде, способствуя, видимо, экспрессии MEFV в нейтрофилах, длительной стимуляции синтеза других медиаторов воспаления (СРБ, предшественник АА амилоида) и отложению в тканях в течение определенного периода амилоидного вещества.

Заслуживает особого внимания механизм регуляции продукции ИЛ-1. Считается, что универсальными естественными неспецифическими ингибиторами продукции ИЛ-1 являются глюкокортикоиды и простагландины. В то же время ИЛ-1 является индуктором собственных естественных ингибиторов (глюкокортикоидов и простагландинов). Наряду с этим, описаны и другие селективные ингибиторы активности ИЛ-1 (например, белок с молекулярной массой 20 000), которые обнаружены в моче больных с лихорадкой [16, 31].

Интерес представляет тот факт, что специфическим ингибитором этого цитокина является так называемый *уромедулин* с молекулярной массой 65 000, который обнаружен только в моче беременных женщин. Уромедулин связывается с ИЛ-1 с высокой авидентностью и блокирует способность последнего активировать лимфоциты *in vitro*. Предполагают, что уромедулин является иммунорегуляторной формой рецептора для ИЛ-1 [16, 31]. Данные о существовании специальных ингибиторов ИЛ-1 могут иметь важное клиническое значение и с этих позиций можно объяснить ремиссии пароксизмов (92%) ПБ на фоне беременности и улучшение состояния беременных женщин с ревматическими заболеваниями [16, 31]. Необходимо отметить также, что механизм лихорадочной реакции связан с влиянием ИЛ-1 на центр терморегуляции

в переднем гипоталамусе, путем непосредственного влияния на данный центр или же с увеличением секреции простагландинов E_2 в переднем гипоталамусе. Специальные ингибиторы ИЛ-1, на наш взгляд, подавляют воспалительный потенциал и лихорадочную реакцию и выступают в роли иммунорегуляторов.

Некоторые авторы [2, 51, 54, 55] в реализации воспалительной реакции при ПБ особое значение придают активности С-реактивного протеина, который достаточно повышен при ПБ как во время приступа, так и внеприступном периоде. Постоянный высокий уровень СРБ может повредить эндотелий коронарных сосудов, приводящий к атеросклерозу, ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 45] при ПБ. Известно также, что ревматические поражения сердца среди больных ПБ встречаются в три раза чаще, чем в общей популяции [2, 49, 55a]. Ал. Айвазян считает, что ПБ может стать фактором риска инфаркта миокарда, что объясняется хроническим воспалением коронарных сосудов, о котором можно судить по сдвигам уровня СРБ фибриногена, холестерина и др. При ПБ наблюдается постоянная и значительная гиперфибриногемия во всех стадиях ПБ, особенно нарастающая во время пароксизма и после присоединения амилоидного нефроза, что также указывает на воспалительную природу ПБ [1, 2, 12, 13, 21].

Нами при ПБ обнаружено также повышение холестерина и β -липопротеидов (β -лп) в крови во внеприступном периоде, снижение их во время приступов и резкое повышение при ПБ с амилоидозом [1, 12, 13, 17]. Известно, что при стрессовых ситуациях (приступы ПБ) содержание холестерина в коре надпочечников и в крови падает, вероятно из-за повышения скорости превращения холестерина в адренокортикоидные гормоны, что и отмечено нами во время кризов ПБ [1, 17]. Следовательно, характер изменения холестерина и β -лп при ПБ можно трактовать как неспецифическую реакцию организма на приступ, что, безусловно, способствует атеросклерозу.

По данным А. А. Айвазяна, у больных ПБ ИБС встречается значительно чаще и в более раннем возрасте. Есть много работ, которые доказывают, что хронические воспалительные заболевания способствуют активации патогенетических звеньев ИБС и атеросклероза [2, 12, 45, 59].

Показано некоторое предупреждающее действие колхицина на течение атеросклеротического процесса [2, 13, 54] и экспрессию адгезивных молекул. У больных ПБ, которые с детства регулярно применяют колхицин, случаи инфаркта миокарда не наблюдались [2, 13].

Развитие острофазового ответа приводит к увеличению концентрации ряда гормонов и в первую очередь гормонов коры надпочечников (КН). В наших предыдущих работах показано, что у больных ПБ наблюдается глюкокортикоидная (ГК) недостаточность КН, особенно

во внеприступном периоде. Некоторая активация ГК функции КН во время пароксизмов, расценивается как защитная реакция организма на стресс (приступ) [17, 18]. Выявленный нами гипокортикализм не в состоянии сдержать нарастание аутоиммунных воспалительных процессов, что приводит к усилению секреции провоспалительных цитокинов, различных лимфоцитокинов, к гиперреактивности гуморального иммунитета и другим изменениям [1, 17].

Существенную роль в патогенезе воспаления ПБ играют также катехоламины. Нами доказано, что при ПБ отмечается активация функции симпатoadренальной системы, что особенно выражено во время пароксизмов, а при ПБ с амилоидозом отмечается угнетение данной системы [11, 17, 18].

Позднее наши данные нашли подтверждение в работах ряда зарубежных авторов, которые склонны считать ПБ катехоламин-чувствительной лихорадкой с семейным амилоидозом, т. е. наследственным заболеванием, сопровождающимся нарушением метаболизма катехоламинов [27]. Они впервые, вводя в/м 10мг метараминола (симпатомиметик) 21 пациенту с ПБ, установили, что этот препарат стимулирует эндогенное образование катехоламинов и вызывает кратковременное обострение ПБ, что не наблюдалось при других ревматических заболеваниях, протекающих со сходными клиническими признаками, а у 9 больных, леченных колхицином, повторная проба с симпатомиметиком дала отрицательные результаты. Авторы предлагают метараминоловую провокационную пробу как специфический диагностический метод при ПБ [27-30].

В работах Вагасат (1989) et al. сравнивались катехоламиновые профили плазмы и мочи у больных ПБ, что подтвердило диссоциацию между плазменными и мочевыми уровнями катехоламинов. Эта диссоциация, по мнению авторов, приводит к сохранению в плазме аминов, которые могут в последующем протечь через серозные оболочки и вызвать в них острый воспалительный процесс. Колхицин уменьшает плазменный уровень этих аминов и предотвращает последующее воспаление [29, 30].

Особый интерес представляют работы ряда авторов об ускоренном диагностическом тесте при ПБ с помощью определения плазменной дофамин-β-гидроксилазы (ДВГ) – фермента, участвующего в биосинтезе катехоламинов. Активность ДВГ значительно выше у больных ПБ по сравнению с контролем. Лечение колхицином снижало активность вышеуказанного фермента. Колхицин же, снижая уровень катехоламинов в сыворотке, предотвращает проникновение их в серозные оболочки и развитие последующего воспаления. Положительный эффект колхицина можно объяснить также его ингибирующим действием на транспортсодержащие катехоламины везикул в нейронах

гипоталамуса и воздействием на обмен гормонов надпочечников [17, 29, 30].

Необходимо добавить, что в крови беременных женщин повышение кортикостероидов сопровождается падением реактивности норадренергических рецепторов и изменением активности тирозина и ДβГ (ключевые ферменты синтеза катехоламинов) [10, 17], чем тоже можно объяснить прекращение пароксизмов на фоне беременности.

Следующий фактор, участвующий в патогенезе воспаления при ПБ, это метаболит тестостерона – этиохоланолон (Эт). Нами [1, 17] выявлен факт повышения Эт при пароксизмах ПБ. Есть данные о том, что этот метаболит андрогенов не обладает андрогенной активностью, но имеет пирогенное и гематологическое действие и является лябилизатором клеточных мембран [1, 17, 33]. Показано, что введение Эт (25мг) здоровым людям, помимо повышения температуры, вызывает также лейкоцитоз, нейтрофилоз. Нами выявлен на фоне повышенной концентрации Эт высокий нейтрофилоз (до 92%) в первый день приступа, что совпадает с пиком Эт в крови, который постепенно нормализуется на 2-й день приступа. Именно пиком Эт в крови (5ч), на наш взгляд, можно объяснить длительность высокой лихорадки (5-6ч) у больных ПБ, а затем выброс Эт с мочой, что стало поводом разноречивости в литературе по поводу факта повышения Эт у больных ПБ.

Следовательно, необходимы многократные исследования крови на Эт во время приступов и определение его пика, что технически довольно сложно. При исследовании же суточной мочи охватывается весь период лихорадочной реакции, что дает возможность нам выявить максимальное повышение Эт при приступе ПБ. Наряду с этим, нами отмечено, что на фоне гиперэтиохоланолонемии происходит увеличение активности кислой фосфатазы в сыворотке крови у больных ПБ [2, 17, 33, 47].

Наибольшее повышение активности КФ у больных ПБ отмечается в лимфоцитах и нейтрофилах в предприступный период (за несколько часов до приступа и повышения температуры), тогда как в сыворотке крови ее показатели незначительны или вовсе отсутствуют. Во время приступа происходит выброс фермента, что приводит к резкому падению активности КФ в клетках, тогда как в сыворотке крови она увеличивается более чем в 20 раз, по сравнению с предприступным и в 21, 7 раза – с межприступными периодами. В межприступном периоде активность КФ в клетках лишь несколько превышает данные контроля, а при осложнении ПБ амилоидозом отмечается состояние постоянного напряжения, так как показатели и в клетках, и в сыворотке возрастают, не достигая, однако, максимальных величин.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что повышенная концентрация Эт, повреждая клеточные мембраны, повышает

их проницаемость и происходит выброс кислой фосфатазы (пирогенный фермент) в сыворотку крови. Подтверждением данного заключения является выдвинутая фундаментальная концепция ряда авторов [8, 19, 33], считающих, что важным фактором в развитии воспаления (в том числе и лихорадки) является нарушение структуры и функции клеточных мембран, на что и указывал Н. И. Гращенко еще в 1964г., считая пароксизмы ПБ *кризом проницаемости*. С этих позиций можно трактовать действие Эт и кислой фосфатазы. Ряд авторов [2, 6, 47] допускает не только лябилизацию лизосом от гиперэтиохолалонемии, но и лизис лизосом гранулоцитов. Возможно также действие Эт непосредственно на терморегулирующие центры или же его пирогенное действие связано с лябилизацией лизосом и выходом пирогенных веществ. Выявленная нами высокая положительная корреляция между гиперэтиохолалонемией и активностью КФ, с одной стороны, и высоким нейтрофилозом, с другой, у больных ПБ является подтверждением нашего заключения.

Так или иначе, несомненно, что Эт играет определенную роль в патогенезе лихорадочной реакции ПБ.

Далее, учитывая, что в развитии воспалительного процесса важную роль играет также активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), нами исследована концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. МДА является конечным продуктом окисления линолевой и арахидоновой кислот, которые составляют 90% липидов биологических мембран. По концентрации МДА в плазме крови и мембранах можно судить об активности ПОЛ в организме: заметно повышена во время приступа. Вне приступа концентрация МДА несколько понижена, но остается выше нормы [3,16]. Антиоксидантная активность организма в некоторой степени обусловлена также церулоплазмином и трансферрином. В исследованиях Г. Аюпян показано, что в плазме крови больных ПБ их концентрация повышена как при неосложненном течении, так и осложнении амилоидозом [3, 12, 17, 57].

Итак, из результатов наших исследований следует, что у больных ПБ на фоне повышения активности ПОЛ и пониженной антиоксидантной активности организма концентрация церулоплазмينا и трансферрина повышается. Поскольку эти два соединения обладают антиоксидантной активностью и являются протеинами острой фазы, то их повышение можно объяснить воспалительным процессом и активацией провоспалительных факторов организма [3, 12, 17, 21]. Активация ПОЛ обуславливает образование активных соединений кислорода и дает цитотоксический эффект за счет разрушения биополимеров, инактивации ферментов, нарушения митоза, необратимых повреждений мембран, лизиса клеток, дегрануляции и выброса лизосомных ферментов, стимуляции синтеза провоспалительных медиаторов,

повреждения генетического аппарата [3, 12, 17, 57] и экспрессии гена MEFV и, наконец, скопления нейтрофилов в серозных оболочках.

Многие ученые [38, 46, 48, 54] особое внимание уделяют роли нейтрофилов и моноцитов в развитии и течении воспалительной реакции ПБ во время приступов и в межприступном периоде. Важно, что при оценке степени экспрессии гена MEFV в различных клетках, максимальная экспрессия была отмечена в нейтрофилах [38, 46, 48, 54]. В условиях *in vitro* выявлено, что экспрессия MEFV в нейтрофилах и моноцитах стимулирует провоспалительные агенты ИЛ-1, фактор некроза опухоли, интерферон и подавляет противовоспалительные интерлейкины – 4 и 10 [47а, 54, 55].

Итак, роль оксидантного стресса в инициации провоспалительного ответа нейтрофилов велика. Лечение колхицином подавляет провоспалительный ответ нейтрофилов, оксидантный стресс и экспрессию гена MEFV [2, 13, 47а, 55].

Следующим фактором воспаления при ПБ является активация минералокортикоидной функции КН, а именно – повышение в крови концентрации альдостерона.

Наши новые исследования в этой области показали, что во время пароксизмов ПБ отмечается резкое повышение содержания альдостерона в крови, относительное повышение ренина, резкое повышение уровня натрия и снижение калия в плазме, а во внеприступном периоде – некоторое повышение концентрации альдостерона, нормальное содержание ренина, относительное повышение уровня натрия и снижение калия. При амилоидозе отмечено снижение показателей ниже границы нормы, которые снижаются с прогрессированием стадии амилоидоза и в III стадии доходят до уровня следов.

Анализ результатов наших исследований дает нам право заключить, что при ПБ без амилоидоза отмечается гиперактивность минералокортикоидной функции КН и, наоборот, угнетение данной функции при ПБ с амилоидозом. Общеизвестно, что альдостерон является мощным провоспалительным гормоном и регулирует водно-электролитный обмен путем реабсорбции ионов Na и экскреции ионов K в почечных канальцах. Известно также, что преобладание минералокортикоидных гормонов над глюкокортикоидами способствует возникновению болезней аутоиммунно-воспалительной природы, на что указывал Селье еще в 1979г.

В последние годы, появились работы, также доказывающие ключевую роль альдостерона в патогенезе воспаления сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [32, 34, 41, 42, 50]. Высокий уровень альдостерона может привести к гипертрофии сердца, фиброзу почек, ремоделированию сосудов, периваскулярному воспалению, вазоконстрикции, вазодилатации, оксидантному стрессу, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и тромбоза [32, 42,

59, 60]. Оксидантный стресс считается центральным механизмом, лежащим в основе патогенеза хронических сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек [40, 41], а также ПБ [3, 17, 57]. Доказана ключевая роль оксидантного стресса в нарастании свободных радикалов кислорода и повреждении генетического аппарата больных ПБ [3, 12, 57]. При этом необходимо учесть и влияние свободных радикалов кислорода на функцию КН, регулирующую сдвиги и в генетическом аппарате, и экспрессию гена MEFV, по формуле гормон-ген-фермент [22, 23]. Оксидантный стресс может активизировать ядерный транскрипционный фактор, повреждать функцию минералокортикоидных рецепторов и подавлять связывание альдостерона с рецептором. Известно, что действие альдостерона реализуется через ангиотензин II – главный пептид ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Блокаторы ангиотензина II и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента обладают противовоспалительным действием (путем подавления внутриклеточных молекул адгезии -1, клеточной сосудистой адгезивной молекулы 1, моноцитарного хемоаттрактанта, ФНО- α , СРБ, ИЛ-1) и имеют прогностическую и диагностическую ценность при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях [32, 34, 50] и, на наш взгляд, при ПБ.

В последние годы, ряд ученых установили, что альдостерон вырабатывается в сердце, сосудах, почках и мозгу (внеэпителиальная секреция) [50, 53], а также впервые обнаружили определенное количество альдостерона в синовиальной и плевральной жидкостях больных с ревматоидным артритом и плевритом, что свидетельствует об участии этого гормона в локальном воспалении [50, 53]. Последний факт наводит нас на мысль о необходимости изучения гормонального фона в перитонеальной, плевральной и синовиальной жидкостях во время приступов ПБ.

Нами произведена функциональная проба с альдактоном для дифференциальной диагностики первичного и вторичного альдостеронизма при ПБ. После трехдневной нагрузки альдактоном у больных ПБ отмечалось незначительное повышение ионов К в плазме, что отрицает первичный генез альдостеронизма и говорит в пользу вторичного альдостеронизма. Однако утверждать, что это классическая форма вторичного альдостеронизма не логично, т.к. уровень ренина плазмы нормальный и нет клинических симптомов альдостеронизма (гипертензия, отеки и др.). Альдостеронизм при ПБ, на наш взгляд, можно назвать *синдромом избытка альдостерона* и связать со многими другими регуляторными факторами, что требует дальнейшего научного исследования и обоснования. Возможно, и был прав Мапоц, который еще в 1970г. высказал мнение о наследственном дефекте 11-гидроксилазы, участвующей в катаболизме стероидных гормонов, что ведет к гиперальдостеронемии.

Высказывание Н. Матюи (1970) намного позже (2006г.) нашло свое подтверждение в последних работах ряда авторов [43, 44, 52], которые считают, что первичный дефект при ПБ лежит в основе генетической лабильности надпочечниковых желез.

Итак, анализ наших данных дает возможность заключить, что при ПБ наблюдается повышение минералокортикоидной функции КН с гиперальдостеронемией, гипернатриемией и гипокалиемией, а с присоединением амилоидоза, наоборот, – подавление данной функции.

Гиперальдостеронемия приводит к усилению воспалительного потенциала путем нарушения водно-электролитного баланса с изменением гемодинамики и проницаемости клеточных мембран, повышения гидростатического давления крови, нарушения внутри- и внеклеточного обмена ионов Na и K, увеличения секреции ионов H и изменения кислотно-щелочного равновесия, приводящего к гипокалиемическому алкалозу и срыву калиевого, а следовательно, и минералокортикоидного гомеостаза. При ПБ с амилоидозом гипоальдостеронемия вызывает усиленное выделение Na⁺ и воды, что приводит к дегидратации тканей и падению объема циркулирующей крови и уровня АД, а с прогрессированием амилоидоза, возможно, и возникновение гипонатриемического ацидоза, и срыв осмотического гомеостаза при ПБ. Срыв минералокортикоидного гомеостаза в динамике развития ПБ на определенном этапе болезни приводит к возникновению качественно новой патологии – амилоидоза при ПБ, который прогрессируя приводит к истощению морфологического субстрата КН и возникновению синдрома гипоальдостеронизма при ПБ, и КН перестает выполнять свои функции в системе регуляторных связей, становится автономным, неуправляемым источником амилоидного перерождения, приводящего к летальному исходу. Именно выключение минералокортикоидной функции КН несовместимо с жизнью [10, 20, 22, 24].

Итак, анализ наших исследований и литературных данных свидетельствует об участии вышеперечисленных факторов в развитии острого асептического воспаления, развивающегося во время пароксизмов ПБ с серозитами.

Вышеизложенный материал указывает на многогранность патогенеза воспаления ПБ, однако, на наш взгляд, нами выбраны наиболее убедительные и информативные факторы, которые нами изучались в течение долгих лет на большом клиническом материале, с позиции стрессологии.

Перечисленные изменения при ПБ укладываются в рамки общего адаптационного синдрома. Прогрессивное, приступообразное течение ПБ создает в организме *острую и хроническую стрессогенную ситуацию* с развитием вышеуказанных изменений, а именно: активацию САС с повышением катехоламинов, глюкокортикоидов, альдостерона, увеличение нейтрофилов, развитие острофазового ответа, повышение

проницаемости клеточных мембран с выходом пирогенных веществ, развитие оксидантного стресса, повышение провоспалительных интерлейкинов, лимфопению и многие другие изменения, свойственные активации стресс-реализующей системы [10, 17, 20]. В организме больных ПБ во время пароксизмов создается провоспалительная ситуация, которая на фоне беременности физиологическим путем перестраивается в противовоспалительную ситуацию – из состояния дистресса организм беременных женщин переходит в состояние эустресса – пароксизмы ПБ прекращаются. Чем объясняется этот феномен? Наши предыдущие исследования показали, что на фоне беременности у больных ПБ отмечается нормализация глюкокортикоидной функции КН, активация адренокортикотропной функции гипофиза и Т-клеточной системы иммунитета. Фетоплацентарный комплекс проявляет мощную эндокринную потенцию. Вилочковая железа и КН плода становятся структурно и функционально зрелыми органами с выработкой соответственно Т-супрессоров и глюкокортикоидов. Плацента становится источником появления специфического супрессорного иммунитета, в организме изменяется цитокиновый фон: лимфоциты беременных продуцируют противовоспалительный цитокин (ИЛ-2), различные специфические лимфокины, специфические ингибиторы провоспалительных интерлейкинов, в частности ингибитор ИЛ-1 (получивший название *уромедулин*), и происходит изменение липидной системы мембран и подавление ПОЛ, снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, изменяется чувствительность адреналовых рецепторов и активность ключевого фермента синтеза катехоламинов и др. [3, 10, 16, 18, 20], – процессы, нарушение которых лежит в основе патогенеза ПБ. В организме беременной женщины формируется особая интегральная экспансия, которая регулируется физиологическим путем [5-7, 16].

Итак, анализ наших исследований и данных литературы свидетельствует о том, что в организме беременной женщины при ПБ создается определенная обусловленность, что с позиции стрессологии можно расценивать как *эндогенную антистрессовую ситуацию*, благотворно влияющую на воспалительные факторы ПБ и выступающую в качестве стабилизатора генетической изменчивости и экспрессивности дефектного гена. Беременность можно рассматривать как уникальную транзиторную модель эустресса при ПБ, исследование которой представляется многообещающим. На основании вышеизложенного материала смело можно заявить, что при ПБ нарушается равновесие между общими и местными противо- и провоспалительными факторами, что, возможно, ведет к развитию серозитов в условиях истощения противовоспалительных защитных факторов организма. Улучшение общего состояния больных ПБ после лечения колхицином (*мудрейший*

препарат—литературное название) связано, на наш взгляд, как прямым действием колхицина на дефективность генетического аппарата, так и благотворным влиянием на фенотипические факторы воспаления, от чего подавляется экспрессивность дефектного гена и прекращаются пароксизмы ПБ.

Поступила 06.02.09

Բորբոքային մի շարք գործոնների դերը պարբերական հիվանդության ախտածնության մեջ

**Է.Ե.Նազարեթյան, Լ.Ա.Հովսեփյան, Ն.Հ.Մարտիրոսյան,
Ա.Գ.Չաքարյան, Մ.Ռ.Սարգսյան**

Պարզաբանված է որոշ բորբոքային գործոնների (ինտերլեյկին-1, ալդոստերոն, էթիոխոլանոլոն, կատեխոլամիններ, խոլեստերին և այլն) դերը պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ախտածնության մեջ, որն ընդարձակում է ՊՀ ախտածնության հայեցակետերը և հաստատում նրա աուտոբորբոքային բնույթը:

Հատուկ ուշադրություն է դարձված ինտերլեյկին-1-ի, նրա խթանիչների և արգելակիչների դերի վրա մի շարք ռևմատիկ հիվանդությունների, այդ թվում և ՊՀ ժամանակ:

Հայտնաբերված է մակերիկամի կեղևի միներալոկորտիկոիդային ֆունկցիայի խանգարում, որն արտահայտվում է *ալդոստերոնի ավելցուկի համախտանիշով* ՊՀ չբարդացած դեպքերում, իսկ ամիլոիդոզի առկայության ժամանակ, ընդհակառակը՝ *ալդոստերոնի անբավարարության համախտանիշով* (հիպոալդոստերոնիզմ), որը հիվանդության հետագա հարաճման հետ զուգահեռ բերում է օրգանիզմի միներալոկորտիկոիդային ամբողջականության (հոմեոստազի) ճեղքման:

Պարզաբանված է էթիոխոլանոլոնի առանցքային դերը ՊՀ ջերմային ռեակցիայի առաջացման մեխանիզմում:

Հատուկ ուշադրություն է դարձվել ՊՀ ժամանակ հղիության ընթացքում նոպաների դադարման երևույթին, որը բացատրվում է վերը նշված բորբոքային գործոնների ընկճման հետ կապված հղի կնոջ օրգանիզմում ֆիզիոլոգիական ճանապարհով առաջացած էնդոգեն հակաբորբոքային վիճակի հետ: Առաջարկվում է ՊՀ ժամանակ հղիությունը դիտել որպես անցողիկ, ֆիզիոլոգիական էուսթրեսի մոդել, որի ուսումնասիրումը շատ խոստումնալից է:

Բացահայտված է կոլխիցինի հակաբորբոքային ազդեցությունը նշված բորբոքային գործոնների վրա: Եզրակացվում է, որ ՊՀ գենետիկ դեֆեկտի տարածման համար կարևոր դեր են խաղում վերը նշված բորբոքային գործոնները:

The role of several inflammatory factors in the pathogenesis of familial Mediterranean fever

E.Ye.Nazaretyan, L.A.Hovsepyan, N.H.Martirosyan,
A.G.Zakaryan, M.R.Sargsyan

The role of several inflammatory factors (interleukin-1, aldosterone, etiocholanolone, catecholamines, cholesterol etc.) in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (FMF) is clarified, which enlarges the view points of the latter and confirms its autoinflammatory character.

The role of interleukin-1, its promoters and inhibitors in different rheumatic diseases, as well as in FMF, is especially highlighted.

Dysfunction of the mineralocorticoid function of the adrenal cortex is revealed, manifested by *the syndrome of aldosterone excess* in noncomplicated cases of FMF, but with the development of amyloidosis, in contrast, with *the aldosterone deficiency syndrome* – hypoaldosteronism, is observed, which brings to the dissociation of the mineralocorticoid homeostasis while the disease progresses.

It is demonstrated that etiocholanolone is the cornerstone in the mechanism of fever reaction in FMF.

It is highlighted the phenomenon of remission of FMF attacks in pregnancy, which is associated with the physiologically formed endogenous antiinflammatory condition in pregnant woman's organism, as a result of inhibition of the above mentioned inflammatory factors. It is suggested to consider pregnancy at FMF as a temporary physiological model of eustress, investigation of which is very promising.

The antiinflammatory effect of colchicine on the above mentioned inflammatory factors is explored.

It is concluded that for the spread of genetic defect in FMF the above mentioned inflammatory factors play an important role.

Литература

1. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Айвазян А. А. Разработка эффективных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дис. ...д.м.н., Ереван, 2004.
3. Акопян Г. С. и др. Состояние ПОЛ и АОА организма как критерий оценки воспалительного процесса при ПБ. Совр. проблемы клин. и теорет. медицины. 1998, с. 21-23.
4. Анохин В. Н. Современная ревматология. Ревматология, 1983, 1, с.8.
5. Быкова Е. Я., Говалло В. И. Иммунорегуляторные механизмы при физиологической беременности. В кн.: Иммунология репродукции. София, 1982, с. 229-234.
6. Говалло В. И. Иммунология репродукции, М., 1987.
7. Головастиков И. Н. Иммунология беременности и лактации. В кн.: Итоги науки и техники. Т.8. Сер. Иммунология. М., 1979, с. 199-232.

8. Гращенков Н. Н., Вейн А. М., Соловьева А. Д. Периодическая болезнь (вопросы клиники и патогенеза). Ж. невропат. и псих. им. С. С. Корсакова, 1964, т. 64, вып. 9, с. 1322-1326.
9. Еганян Г.А., Варданян М.В. и др. Состояние коронарного кровообращения при периодической болезни на различных стадиях амилоидоза почек. В кн.: Материалы 70-й науч. конф. ЕРГМУ, Ереван, 1997, с. 40.
10. Меврсон Ф. З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным и физическим нагрузкам. М., 1988.
11. Назаретян Э. Е., Овсепян Л. А., Абрамян М. К. Ж. эксперим. и клин. мед., 1983, 6, с. 590-592.
12. Назаретян Э. Е., Акоюн Г. С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
13. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Периодическая болезнь. В пособии: Внутренние болезни, Ереван, 2004, с.230-246 (на арм. яз.).
14. Назаретян Э. Е., Овсепян Л. А. и др. ПБ и беременность, Мед. наука Армении НАН РА, 1999, т. XXXIX, 2, с. 67-72.
15. Назаретян Э. Е., Овсепян Л. А., Мартиросян Н.Г. Синдром гипокортицизма в динамике развития ПБ. Современная медицинская техника и новейшие технологии в здравоохранении. Сб. науч. трудов Межд. науч. конф., М., 2008, с. 183-184.
16. Насонов Е. Л. Интерлейкин 1 и его роль в патологии человека. Тер. архив, 1984, 12, с. 112-115.
17. Овсепян Л. А. Глюкокортикоидная и андрогенная функция коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф. дис. ...к.м.н. Ереван, 1990.
18. Овсепян Л. А. Адаптационная роль симпатoadреналовой системы в патогенезе периодической болезни. Мед. наука Армении НАН РА, 1999, т. XXXIX, 3, с.73-80.
19. Пирюзян Л. А., Роговина В. В. Периодическая болезнь – болезнь лейкоцитарных гранул. Вестн. АМН СССР, 1975, 6, с.21-25.
20. Селье Г. Стресс без дистресса. М., 1979.
21. Торосян Е. Х. Периодическая болезнь в Армении. Форма наследования и концепция этиопатогенеза, моделирование клинического течения и классификации у детей. Автореф. дис. ...д.м.н. Ереван, 1989.
22. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987.
23. Юдаев Н. А. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. В кн.: Новое о гормонах и механизмах их действия. /Под ред. М. Ф. Гулый. Киев, 1977, с.51-64.
24. Юдаев Н. А. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1975, вып. 5, с. 3-8.
25. Аювазьян А. А. Incidence of amyloidosis during life of patients with familial Mediterranean fever in Armenia. Report I. Common data. FMF and Beyond. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases. November 6-10, 2005. Bethesda, Maryland, abstract 137.
26. Аювазьян А. А., Ховсепьян Л. А., Загородничая А. М., Гиносьян К. В. SLE-like syndrome in patients with familial Mediterranean fever in Armenia. FMF and Beyond. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases. November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland, abstract 204.
27. Barakat M. H. et al. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for FMF. Lancet, 1984, 1 (8378), p.656-657.
28. Barakat M. H. et al. Plasma dopamine-hydroxylase: rapid diagnosis test for recurrent hereditary polyserositis. Lancet, 1988, Dec. 3, 2, p. 1280-1283.
29. Barakat M. H. et al. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Biomed. Pharmacother., 1989, Vol. 43, 10, p. 763-769.
30. Ben-Chetrit E. et al. Dopamine -hydroxylase activity in FMF. Lancet, 1990, Jan 20, Vol. 333, 8682, p. 176.
31. Besodovsky H. et al. Science, 1986, Vol. 12, p. 657-661.
32. Brasier A. R., Recinos A. 3rd, Eledrisi M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2002, Aug 1: 22(8): 1257-66.
33. Bondy P. K., Cohn G. L., Gregory P. B. Etiocolanone fever. Medicine, 1965, 44, p.249.

34. Duprez D. A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J. Hypertens.*, 2006 Jun; 24(6): 983-91.
35. Decker J. American rheumatism association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. *Arthr. and Rheum.*, 1983, Vol. 26, 8, p. 1029-1032.
36. Feld O., Shinar Y., Livneh A., Lidar M. MEFV mutation carriage in Israeli Jewish subjects from ethnicities with the low risk for Familial Mediterranean Fever. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, April 2008, p. 195.
37. Cazeneuve C., Sarkisian T. MEFV-gene analysis in Armenian Patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype – genetic and therapeutic implications. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1999, Vol. 65, p.88-97.
- 37a. Cazeneuve C., Papin S., Jeru I. et al. Subcellular localisation of marenstrin/pyrin isoforms carrying the most common mutation involved in familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, p 24.
38. Centola M., Wood G., Frucht D. M. et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000, 95, p. 3223-3231.
39. Compayrot-Lacassange S., Tran T., Gullaume-Czitorm S., Marie I., Koné-Paul I. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome (MWS). 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, 2008, p.203.
40. Fiebeler A., Luft F.C. The mineralocorticoid receptor and oxidative stress. *Heart Fail. Rev.*, 2005 Jan;10(1):47-52.
41. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2006 Jul 1;98(1):121-8.
42. Fukuda D., Sata M. Renin-angiotensin system in atherosclerosis. *Nippon Rinsho*, 2006 Apr; 64 (4) 805-9.
43. Korkmaz C. Is there a hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in patients with familial Mediterranean fever? *Clin. Rheumatol.*, 2006 Jul ; 25(4) :606-7.
44. Konstantopoulos K. Endocrine function and dysfunction in familial Mediterranean fever. *Clin. Rheumatol.*, 2006 Nov; 25(6) :885.
45. Langevitz P., Livneh A., Neumann L. et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2001, Vol. 3, 1, p.9-12.
46. La Regina M., Martorana D., Nery G., Mana R. Frequency of MEFV mutations diagnosis in genetic laboratories: The influence of expert clinical selection. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, April, 2008, p.196.
47. Mamou H. Maladie periodique et etiocholanolone. *Press. Med.*, 1970, 78, p.735.
- 47a. Mege J.L., Dilsen N. et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha interleukin-6, interleukin-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J. Rheumatol.*, 1996, Vol. 20, 9, p. 1544-1549.
48. Mansfield E., Chae J. J. Komarov H. D. et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*, 2001, 98, p. 851-859.
49. Rabi F., Ferguson P., El-Shanty H. Nontraditional mutational mechanisms in Familial Mediterranean Fever. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, 2008, p. 192.
50. Raizada V., Skipper B., Luo W., Griffith J. Intracardiac and intrarenal Renin-Angiotensin systems: mechanisms of cardiovascular and renal effects. *J. Invest. Med.*, 2007 Nov; 55(8): 341-59.
51. Rebelo S., Amel Kashipaz M. Characterisation of an inflammatory gene expression profile in endothelial cells transfected with TNFRSF1A mutants associated with Tumour Necrosis Factor Associated Periodic Syndrome (TRAPS). 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases Rome, April 2008, p.221.
52. Rezan T., Yelda B. et al. Is there a defect in the Neuroendocrine immune system in Familial Mediterranean fever? FMF and Beyond. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, 2005, Nov. 6-10, p 46.
53. Rovinsky J., Simorova E., Radikova Z., Imrich R., Greguska O., Vigas M., Macho L. Compari-

- son Regul., 2006 Jun; 40 (2): 29-36.
54. *Rozenbaum M., Boulman N. et al.* Intravenous colchicine treatment for six months: adjunctive therapy in familial Mediterranean fever (FMF) unresponsive to oral colchicine. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. Rome, April, 2008, p. 198.
55. *Ozen S., Roux-Lombard P. et al.* Profile of cytokines, growth factors and chemokines during attacks of FMF. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, April 2008, p. 192.
- 55a. *Ozen S., Bakkaloglu A. et al.* Mutation in the gene for familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.*, 2003; 30(9), p. 2014-2018.
56. *Schattnr A., Lachmi M. et al.* Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever (letter). *Am. J. Med.*, 1991; 90; 434-48.
57. *Sarkisian T. F., Arutyunian R. M., Emerit I. et al.* Role of oxygen free radicals in clastogenic factor induction in cells of patients with periodic disease. *Medical Science of Armenia*, 1997, Vol. 37, 3-4, p. 131-139.
- 57a. *Simsek I., Koz C., Tunca Y., Sary I., Erdem H., Pay S., Gul D., Dinc A.* The prevalence of familial Mediterranean fever gene mutations in patients with rheumatic heart disease. The 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. Rome, April, 2008, p. 200.
58. *Tansu S., Omer O. et al.* Adrenal axis functions in patients with familial Mediterranean fever. *Clin. Rheumatol.*, 2005, 3: 1-4.
59. *Tekin M., Yalcinkaya F., Tumer N. et al.* Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin. Rheumatol.*, 1999, Vol. 18, 6, p.446-9.
60. *Young M.J., Lam E.Y., Rickard A.J.* Mineralocorticoid receptor activation and cardiac fibrosis. *Clin. Sci. (Lond)*, 2007 Jul; 112(9):467-75.
61. *Yoshiomoto T., Hirata Y.* Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr. J.*, 2007 Jun; 54 (3): 359-70. Epub 2007, Apr. 3.