

Պարբերական հիվանդության տարածվածությունը, ախտորոշումը, բուժումը (գրականության տեսություն)

Գ.Ս.Նակոբյան

*Երևանի Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
մեքքին հիվանդությունների ք.2 ամբիոն*

375025 Երևան, Կորյունի 2

Հանգուցային բառեր. պարբերական հիվանդության տարածվածություն, ախտորոշում, գենային մուտացիաներ, կանխատեսում, բարդություններ, կոլիսիցին, ալֆա-ինտերֆերոն

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) (անգլալեզու գրականության մեջ առավելապես կիրառվում է «ընտանեկան միջերկրածովյան տենդ» – Familial Mediterranean Fever (FMF) անվանումը) կլինիկական դրսևորումների, մոլեկուլյար գենետիկական առանձնահատկությունների, էթնոպաթոգենեզի, բուժման, բարդությունների կանխարգելման և մի շարք այլ ասպեկտների վերաբերյալ վերջին շրջանում կատարվել են մեծ թվով հիմնարար աշխատանքներ, տպագրվել են բազմաթիվ հոդվածներ, որոնցում էապես վերանայվել է այդ առեղծվածային հիվանդության վերաբերյալ եղած պատկերացումները: Ներկայումս մի շարք երկրներում՝ մասնավորապես ԱՄՆ, Ֆրանսիայում, Իսրայելում, Թուրքիայում գործում են ՊՀ ուսումնասիրող գիտնականների խմբեր, ստեղծվել են ՊՀ գիտահետազոտական կենտրոններ: 1997թ-ից սկսած Երուսաղեմում, Անթալիայում և Մոնպելիեյում հրավիրվել են ՊՀ նվիրված 3 միջազգային կոնֆերանսներ: Այս ամենը վկայում է աշխարհում ՊՀ նկատմամբ աճող հետաքրքրության մասին:

Քանի որ ՊՀ-ը հայերի էթնիկ հիվանդություն է հանդիսանում և կարևոր սոցիալ-բժշկական հիմնախնդիր է հատկապես հայ բժիշկների համար, ըստ իս, նպատակահարմար է հայերեն լեզվով ներկայացնել ՊՀ վերաբերյալ վերջին շրջանում հրատարակված գրականության տվյալների վերլուծությունը: Ներկա հոդվածում փորձ է արվում վերլուծել ՊՀ տարածվածության, ախտորոշման և բուժման հարցերին վերաբերող գրականության տվյալները:

ՊՀ տարածվածության վերաբերյալ գրականության տվյալները հակասական են: Ավանդաբար ընդունված է ՊՀ համարել հազվադեպ հանդիպող, էթնիկական նախատրամադրվածություն ունեցող հիվանդություն, որով հիմնականում հիվանդանում են հայերը, սեֆարդ հրեաները, արաբները: Վերջին

տասնամյակներում մեծ թվով հետազոտություններ են կատարվել մահ Թուրքիայում և ապացուցվել է, որ այդ երկրում ևս կան բազմաթիվ ՊՀ հիվանդներ (մոտ 40000) [40]: Կարելի է ենթադրել, որ Թուրքիայում բնակվող ՊՀ հիվանդները ևս հիմնականում ունեն հայկական, հրեական կամ արաբական արմատներ, սակայն գրականության մեջ ներկայացվում են որպես թուրք [13,36]: Այս առումով հետաքրքիր դատողություն է ներկայացնում Վ.Ս. Հարությունյանը [5]: Նա նշում է, որ մինչև 19-րդ դարի վերջը Օսմանյան կայսրությունում կրոնական ասիմիլյացիան նշանակալից էր մահ էթնիկական ասիմիլյացիա և դարերի ընթացքում հարյուր հազարավոր հայեր ընդունել են մահմեդականություն, դրանով իսկ համարվել են թուրքեր: Հեղինակը ենթադրում է, որ ազդեցությունների մոտ ՊՀ աննշան տարածվածությունը բացատրվում է նրանով, որ ի տարբերություն թուրքերի (որոնց հետ ազդեցություններն ունեն սերտ ծագումնաբանական, էթնիկական, կրոնական ընդհանրություններ), աղյուսակների հետ հայերի զանգվածային ասիմիլյացիա տեղի չի ունեցել, ինչը պատմականորեն պայմանավորված է եղել հայերի և ներկայիս աղյուսակների բնակության վայրերում հայկական պետականության օջախների՝ մելիքությունների գոյությամբ, որոնք գոյատևել են ընդհուպ մինչև այդ հոդերի միացումը Ռուսական Կայսրությանը:

Վերջին շրջանում կատարված գենետիկական հետազոտությունների արդյունքում առաջ քաշվեց հիպոթեզ [28], ըստ որի բիրիակական ժամանակներում մերձավոր Արևելքում ապրել են ՊՀ 2 քրոմոսոմային մուտացիաների (M694V և V726A) կրողները: Ընդ որում, M694V ավելի վաղ մուտացիա է, որի կրողն ապրել է Միջերկրական ծովի արևելյան ափում ավելի քան 2500 տարի առաջ: Հեղինակը ենթադրում է, որ 1492թ. սեֆարդ հրեաների արքայի ժամանակ M694V-ն այդտեղից տարածվել է սկզբից Իսպանիա, այնու-

հետև հյուսիսային Աֆրիկա: Այդ մուտացիան տարածվել է նաև Թուրքիա, Հայաստան և Իրաք: V726A մուտացիան ավելի նոր է և ունի մոտ 2000 տարվա վաղնություն:

Ներկայումս ՊՀ դեպքեր են արձանագրվել բոլոր աշխարհամասերում [1,6,7,11,49]: ՊՀ այսպիսի լայն տարածվածությունը կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ հարյուրամյակների ընթացքում ՊՀ գենի կրող մերձավորարևելյան ժողովուրդները ենթարկվել են ինտենսիվ միգրացիայի և հիմա նրանց սերունդները բնակվում են ողջ աշխարհում: Սակայն հարկ է նշել, որ չնայած այսպիսի լայն տարածվածությանը, ՊՀ հիվանդացության վերաբերյալ տվյալները թերի են և հակասական [14,17,30,35]: Ամփոփելով առկա տվյալները *Pras M.* [40] նշում է, որ Իսրայելում ներկայումս կան մոտ 7000 գրանցված և բուժում ստացող ՊՀ հիվանդներ: Իսրայելի բնակչությունը մոտ 6 միլիոն է, հետևաբար ՊՀ հաճախականությունն Իսրայելում 1:1000 է: Հայաստանում կա մոտ 4000 հիվանդ (հաճախականությունը 1:1000), Թուրքիայում՝ մոտ 40000 հիվանդ (հաճախականությունը 1:2000): Արաբների մոտ ևս մոտավոր հաճախականությունը 1:2000 է: Հետևաբար՝ հեղինակը ենթադրում է, որ մոտ 60000 ՊՀ հիվանդներ էլ կան արաբական երկրներում, 1000՝ Կիպրոսում և Հունաստանում, 3000՝ Եվրոպայում, 2000 հիվանդներ՝ Հյուսիսային և Հարավային Ամերիկաներում: Ընդհանուր քանակը կազմում է մոտ 117000: Հեղինակը նշում է, որ այս թվերն իրականում ավելի մեծ են, քանի որ շատ հիվանդներ ախտորոշված չեն: Բացի դրանից, միայն Միջին Արևելքում և Հայաստանում հետերոզիգոտ վիճակում ՊՀ գենային մուտացիաների կրողների թիվը կարող է գերազանցել 10 մլն: Հայաստանում ՊՀ տարածվածությունը ըստ տարբեր հեղինակների տատանվում է 0,57-1% [1, 2, 4-7], սակայն պետք է նշել, որ ՊՀ առավել շատ հանդիպում է Հայաստանի այն շրջաններում, որտեղ շատ են արևմտահայերի՝ հատկապես Ալաշկերտի հովտից և Բայազետից ներգաղթածների սերունդները (Մարտունու, Գավառի, Վարդենիսի, մասամբ Սևանի և Հրազդանի շրջաններ): Գենոտիպ-ֆենոտիպ դրսևորման հետաքրքիր օրինակ է մասնավորապես այն փաստը, որ Կարմիրի շրջանում, որտեղ հիմնականում բնակվում են զարդմանահայերի և արցախահայերի սերունդներ (Արևելյան Հայաստան) ՊՀ տարածվածությունը զգալիորեն գիջում է վերը նշված շրջաններին, չնայած նրանք գտնվում են մույն կլիմայական գոտում:

Տարբեր երկրներում ՊՀ հիվանդների մոտ և ընդհանրապես պոպուլյացիայում ՊՀ քրոմոսոմային տարբեր մուտացիաների հանդիպման հաճախականության մասին կան մեծ թվով տվյալներ [17,38,40,48, 51]: Մասնավորապես՝ Հայաստանում ըստ Թ. Ֆ. Մարգարյանի և աշխատակիցների տվյալների [10,41], ՊՀ առավել հաճախ հանդիպող գենոտիպը M694V/

M694V է (20,9%), այնուհետև M694V/V726A (18%), M694V/M686I (12,7%), M680I/V726A (9,8%), M680I/M680I (3,4%), V726A/V726A (2,8%), M694V/R761H (2,8%) և այլ մուտացիաները՝ 20,6%:

Ըստ հեղինակների տվյալների՝ Հայաստանում հետերոզիգոտ վիճակում ՊՀ մուտացիաների առողջ կրողների քանակը բավականին մեծ է և կազմում է 1:5:

ՊՀ քրոմոսոմային մուտացիաների հայտնաբերումից հետո ակզոնական շրջանում թվում էր, թե ՊՀ ախտորոշման հետ կապված դժվարությունները կլքվե՞րանան, սակայն ներկայումս ևս ՊՀ ախտորոշումը շարունակում է հիմնականում մնալ կլինիկական [40,51]: Դա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ առ այսօր հայտնաբերված են ՊՀ քրոմոսոմային 40-ից ավելի մուտացիաներ [5,28,32], մինչդեռ լաբորատորիաների մեծ մասում որոշվում են 5-7 առավել տարածված մուտացիաները: Բացի դրանից՝ հայերի, հրեաների, արաբների և թուրքերի մոտ հետերոզիգոտ և մուլթիսկ հոմոզիգոտ վիճակում ՊՀ մուտացիաների առողջ կրողների թիվը շատ մեծ է: *M.Pras*-ի տվյալներով [40], կոլսիցինի նկատմամբ դրական պատասխան տվող հավանդների 50-70%-ի մոտ հնարավոր է եղել հայտնաբերել միայն մեկ մուտացիա կամ մուլթիսկ ոչ մի մուտացիա չի հայտնաբերվել: Մոտավորապես մնացած տվյալներ են ներկայացնում մասնաշրջանային հեղինակներ [51]: Ամեն դեպքում ներկայումս հեղինակների մեծ մասը, չնայած ընդունում են ՊՀ կլինիկական ախտորոշման առաջնայնությանը, սակայն մոլեկուլյար գենետիկական տվյալներին ևս հատկացնում են կարևոր ախտորոշիչ դեր [30,46]: Ավելին՝ այդ տվյալներն ունեն էական նշանակություն հիվանդության ծանրության և ամիլոիդոզի զարգացման հավանականության կանխատեսման գործում: Այսպես՝ կան մեծ թվով աշխատանքներ, այդ թվում նաև կատարված հայազգի հիվանդների մոտ, որոնցում ապացուցված է, որ M694V/M694V մուտացիայի կրողների մոտ հիվանդությունն ավելի ծանր է ընթանում և ամիլոիդոզի զարգացման հավանականությունն ավելի մեծ է: Ավելին՝ կան տվյալներ [16,20,21,25,35], որ ՊՀ ֆենոտիպ II հիվանդները (երբ չկա ՊՀ տիպիկ կլինիկա, բայց զարգանում է ամիլոիդոզ) հիմնականում M694V հոմոզիգոտ են [49]: Այդ փաստը հեղինակներին հիմք է տվել առաջարկել մուլթիսկ ասիմպտոմատիկ M694V հոմոզիգոտներին կանխարգելիչ նպատակով նշանակել կոլսիցին: E148Q մուտացիան ավելի «մեղմ» է և այդ մուտացիայի կրողների մոտ հիվանդությունը ֆենոտիպորեն ավելի թույլ է դրսևորվում և ամիլոիդոզի զարգացման հավանականությունն ավելի քիչ է [35,45, 51]: Դրան հակառակ կան տվյալներ, որ մասնավորապես V726A/E148Q մուտացիայի կրողների մոտ ևս հիվանդությունը համեմատաբար ծանր է ընթանում [25]:

Ամփոփելով հարկ է նշել, որ ՊՀ մոլեկուլյար-գենետիկական ասպեկտների վերաբերյալ աշխատանքները ներկայումս լայն թափով շարունակվում են, ինչը հիմք է տալիս ենթադրել, որ մոտ ապագայում

այդ տվյալները կունենան շատ ավելի որոշիչ նշանակություն:

Ինչպես նշվեց, ՊՀ ախտորոշումը հիմնականում կլինիկական է, ինչը իր մեջ պարունակում է որոշակի սուբյեկտիվություն և երբեմն դառնում է սխալների պատճառ:

Ընդհանրապես, գոյություն ունի հիվանդությունների կլինիկական ախտորոշման 2 հիմնական սկզբունք՝ մոզոլոգիական և համախտանշական: Համախտանշական ախտորոշման հիմքում ընկած է որոշակի առաջատար համախտանշիշով կամ համախտանշիշ-կոմպլեքսով դրսևորվող ախտաբանական պրոցեսների և հիվանդությունների խմբից տվյալ հիվանդության առանձնացումը: Ընդ որում, տվյալ համախտանշիշով դրսևորվող հիվանդությունները կարող են պատկանել տարբեր խմբերի և նույնիսկ ախտահարել տարբեր օրգաններ և համակարգեր (օրինակ՝ հոդային համախտանշիշ կարող է լինել համակարգային հիվանդությունների, օստեոարթրոզի, ուռուցքային, վարակային հիվանդությունների և այլ դեպքերում):

Ախտորոշման մոզոլոգիական սկզբունքի հիմքում ընկած են տարբեր հիվանդությունների կոնկրետ դրսևորումների վերաբերյալ հայտնի տվյալներ: Հիվանդությունը համարում են ախտորոշված, երբ տվյալ կոնկրետ հիվանդի ախտանշիշները համընկնում են որոշ որոշակի մոզոլոգիական միավորի դրսևորումների հետ, որն ընդունված է համարել էտալոն [8]:

Սովորաբար, կլինիցիստներն ախտորոշման պրոցեսում համախտանշականից անցնում են դեպի մոզոլոգիականը, որն առավել ճիշտ ախտորոշում է:

Սկզբից առանձնացնում են տվյալ հիվանդության հիմնական կլինիկալաբորատոր համախտանշիշները, այնուհետև՝ որոշիչ համախտանշիշը կամ համախտանշիշները (եթե վերջիններս գոյություն ունեն): Ասվածի օրինակ կարող է հանդիսանալ վարակային հիվանդությունների մեծ մասի ախտորոշումը, երբ առանձնացվում են հիմնական համախտանշիշները, այնուհետև որոշիչը և դրվում է մոզոլոգիական ախտորոշումը:

ՊՀ ախտորոշման դժվարությունները որոշակիորեն կայանում են նրանում, որ գոյություն չունեն որոշիչ համախտանշիշներ և հարկ է լինում սահմանափակվել հիմնական համախտանշիշների գնահատմամբ: Խնդիրը բարդանում է նրանով, որ տարբեր հեղինակներ ՊՀ ախտորոշման համար առաջարկում են տարբեր հիմնական համախտանշիշներ, որոնք երբեմն էական սխալների պատճառ կարող են հանդիսանալ: Մասնավորապես, տարբեր հեղինակներ փորձել են առանձնացնել ՊՀ թոքային, էնդոկրինոպաթիկ, մաշկային, սրտային, երիկամային և այլ ձևեր [3], որոնք չեն դիմացել ժամանակի փորձությանը:

Երկար տարիներ կլինիցիստներն օգտվում էին

Heller-ի, Eliakin-ի և Sohar-ի առաջարկած ախտորոշիչ չափանիշներից, որոնք շատ զոնորով մնան էին միայն, և հիմք էր ընդունվում հիվանդության մոլայաձև բնույթն ու հիվանդների ազգային պատկանելությունը: Մասնավորապես, 1967թ. *Sohar-ը* և համահեղինակները [43] առաջարկել են ՊՀ ախտորոշման հետևյալ չափանիշները.

1. կարճատև տենդային մոպաների զարգացում, որոնք չունեն օրինաչափ բնույթ,
2. մոպայաձև ցավերի առաջացում որովայնի խոռոչում, կրքավանդակում կամ խոշոր հոդերում,
3. մամոթիմակ սիմպտոմատիկա ունեցող այլ հիվանդությունների բացակայություն,
4. երիկամների պերիտոնիկոլային տեղակայմամբ ամփոփային ախտահարման մեծ հավանականություն,
5. հիվանդության ընտանեկան բնույթ ու աուտոսոմ-ռեցեսիվ փոխանցում,
6. ազգային պատկանելություն:

1977թ. *P. Terasaki* և համահեղինակներն [44] առանձնացնում են ՊՀ ախտորոշման ցուցանիշների 2 խումբ՝ հիմնական և լրացուցիչ: Ըստ հեղինակների՝ հիմնական ցուցանիշներն են՝ 1. հիպերթերմիայի, պերիտոնիտի 1-3 օր, արթրիտի 1-30 օր, էրիզիպելիտի էրիթեմայի կրկնվող մոպաները, 2. էրիզիպելիտ պատկանելությունը (հայեր, հրեաներ, արաբներ), 3. հիվանդության ընտանեկան բնույթը: Լրացուցիչ ցուցանիշներն են՝ 1. ձգձգվող սերունդատիվ արթրիտը, 2. առանց պերիտոնիտի որովայնային ցավերը (1-3 օր), 3. հիվանդության սկիզբը մինչև 20 տարեկանը, 4. հղիության ժամանակ ռեմիսիան, 5. ժառանգական աուտոսոմ-ռեցեսիվ բնույթը, 6. կոլիսիցինաթերապիայի արդյունավետությունը:

N. Dilsen և համահեղինակներն [22] 1997թ. առաջարկում են ՊՀ ախտորոշիչ 2 ցուցանիշներ՝ 1. մոպայի բաղադրամասեր (տենդ, արթրիտ, արթրալգիա, պերիֆերիկ արթրիտ), 2. այլ ցուցանիշներ (AA ամփոփող, ընտանեկան անամնեզ, կոլիսիցինի դրական ազդեցություն): Ըստ հեղինակի՝ ճիշտ ախտորոշելու համար անհրաժեշտ է մոպայի մեկ բաղադրամասի առկայությունը 2 այլ ցուցանիշների հետ միասին: Ներկայումս բավականին լայն կիրառում ունի 1997թ. *A. Livneh* և համահեղինակների կողմից [33] առաջարկած ախտորոշիչ ալգորիթմը, որն առավել հայտնի է Tel-Hasomer-ի ցուցանիշներ անվանումով: Հեղինակներն առաջարկել են ՊՀ բնորոշ 27 ցուցանիշներ, որոնք բաժանել են 3 խմբի՝ մեծ, փոքր և օժանդակ: Առաջարկվել են ախտորոշիչ ցուցանիշների 2 հավաքակազմեր՝ պահպանողական և պարզեցված, որոնց զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը եղել են համապատասխանաբար > 95% և > 97%: Մատչելիության շնորհիվ կլինիկաներում առավել մեծ կիրառություն ունի պարզեցված ախտորոշիչ հավաքակազմը (աղ. 1):

ՊՀ ախտորոշման պարզեցված հավաքակազմը (ըստ Livneh et al., 1997)

Մեծ ցուցանիշներ	Փոքր ցուցանիշներ
1-4 տիպիկ նույաներ* 1. պերիտոնիտի (տարածում) 2. պլևրիտի (միակողմանի) կամ պերիկարդիտի 3. մոնոարթրիտների (կոմբ-ազդրային, ծնկան և սրունք-թաթային հոդերի) 4. միայն տենդ 5. թերի որովայնային նույաներ**	Թերի նույաներ 1. կրծքավանդակի 2. հոդերի 3. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո ուռ- քերի ցավ 4. կոլիսիցինի դրական բուժական ազդեցություն

*Տիպիկ նույաները բնորոշվում են որպես կրկնվող (3 նույա նույն տեղում) ջերմության բարձրացմամբ (ռեկտալ ջերմաստիճանը 38°C և ավել) և կարճատև (12 ժամից 3 օր) նույաներ:

**Թերի նույաները բնորոշվում են որպես ցավոտ և կրկնվող նույաներ, որոնք տիպիկ նույաներից տարբերվում են հետևյալ տվյալներից մեկով կամ երկուսով 1. ջերմաստիճանը նորմալ է կամ 38°C -ից ցածր, 2. նույաներն ավելի կարճ կամ երկար են (6 ժամից ոչ պակաս և 1 շաբաթից ոչ ավել), 3. որովայնային նույայի ժամանակ պերիտոնիտի նշաններ չկան, 4. որովայնային նույաները տեղակայված են, 5. առկա են տարբեր հոդերի արթրիտներ:

Հեղինակները նշում են, որ ամփոփողը չի ներառված տվյալ ախտորոշիչ ալգորիթմի մեջ, քանի որ ներկայումս՝ կոլիսիցինի լայնորեն կիրառման պայմաններում, ամփոփողը շատ հազվադեպ է հանդիպում:

2002 թ. M. Pras-ը [40] առաջարկել է ավելի պարզեցված ախտորոշիչ մոտեցում: Նա առաջարկում է միայն երկու ախտորոշիչ ցուցանիշներ՝ 1. կրկնվող կարճատև բորբոքային նույաներ, 2. կոլիսիցինաբուժման դրական արդյունք: Ընդհանուր է, այս դեպքում անհասկանալի է մնում նույաների կոնկրետ տեղակայումը, սակայն հեղինակը նշում է, որ այդ ցուցանիշների զգայնությունը գերազանցում է 90%-ը:

Հայաստանում երկար տարիներ կլինիցիստները կիրառում էին պրոֆ. Ա. Ա. Այվազյանի առաջարկած ախտորոշիչ ցուցանիշները [4]: Հեղինակը ևս առաջարկում է պարտադիր և լրացուցիչ ցուցանիշներ: Պարտադիր ցուցանիշներն են՝ ռիթմիկ կրկնվող, կարճատև (2-3 օր տևողությամբ) դիֆուզ մակերեսային սերոզիտները՝ պերիտոնիտ, պլևրիտ, հազվադեպ՝ պերիկարդիտ, որոնք ուղեկցվում են ուժեղ ցավով և բարձր ջերմաստիճանով: Ընդ որում, հեղինակը նշում է, որ յուրաքանչյուր դեպքում, երբ ցավը տևում է 2 օրից պակաս կամ 3 օրից ավել, անհրաժեշտ է կասկածել ՊՀ ախտորոշմանը: Անհրաժեշտ է նաև, որ նշված ախտանշանները նույայից դուրս խսպառ վերանան: Հեղինակը, չնայած այն բանին, որ առանձնացնում է

նաև լրացուցիչ ախտանիշներ (հիվանդության սկիզբը վաղ մանկական հասակում կամ սեռական հասունացման շրջանում, նույաների երկարատև ռիթմիկ կրկնում, ազգային պատկանելիություն, ժառանգական ծանրաբեռնվածություն, ամփոփողով հաճախակի բարդացում, թույլ արտահայտված և անորոշ արթրալգիա, հղիության ընթացքում նույաների դադարում, հակաբիոտիկային թերապիայի անարդյունավետություն, բազմաթիվ անօգուտ վիրահատական միջամտություններ, դիենցեֆալ կառույցների դիսֆունկցիայի նշաններ, նույայի ժամանակ արյան կողմից սուր շրջանի պատասխան), գտնում է, որ հիմնական ցուցանիշների թեկուզ մեկի բացակայությունը ժխտում է ՊՀ ախտորոշումը:

Ավանառու է, որ պրոֆ. Ա. Այվազյանի կողմից առաջարկված ախտորոշիչ ալգորիթմը շատ ավելի խիստ է, քան արտասահմանյան հեղինակների, մասնավորապես՝ Tel-Hasomer-ի ցուցանիշները:

Մենք առաջարկել ենք հետևյալ ախտորոշիչ ալգորիթմը [6].

Հիմնական ցուցանիշներ. 1. պարբերաբար առաջացող տարածում պերիտոնիտ կամ/և պլևրիտ՝ 2-3 օր տևողությամբ, որն ուղեկցվում է ուժեղ ցավով, 2. ցավին ուղեկցող տենդ, 3. ամփոփող, 4. կոլիսիցինի թերապիայի արդյունավետություն: Լրացուցիչ ցուցանիշներ. 1. արթրիտի կրկնվող նույաներ, 2. հիվանդության սկիզբը վաղ մանկական հասակում, 3. ազգային պատկանելիություն, 4. ծանրաբեռնված ժառանգական անամնեզ, 5. որովայնային և խառը ձևերի ժամանակ բազմամակի վիրահատական միջամտություններ, 6. կանանց մոտ հղիության ժամանակ ռեմիսիա, 7. նույայի ժամանակ արյան կողմից սուր շրջանի պատասխան, որը կանոնավորվում է նույայից հետո:

Ախտորոշման հավաստիության համար անհրաժեշտ է երեք հիմնական ցուցանիշների (բայց 1-ը և 2-ը պարտադիր) կամ 1 և 2 հիմնական ցուցանիշների և 3 լրացուցիչ ցուցանիշների առկայությունը:

Ինչպես երևում է, արտասահմանյան հեղինակներն ՊՀ ախտորոշման մեջ մեծ դեր են խաղացնում հոդե-

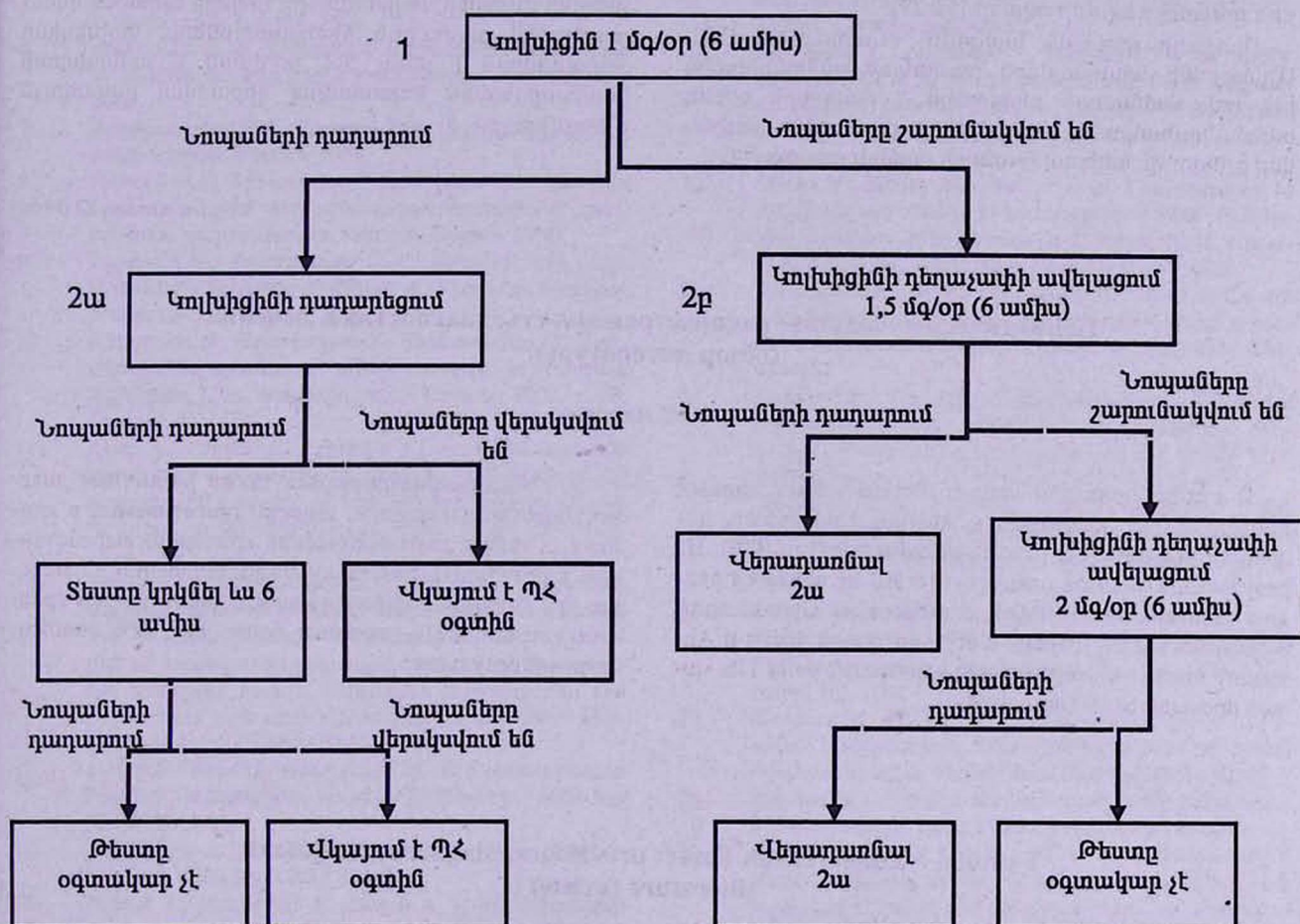
րի և մաշկի ախտահարմանը, ինչը մեր և այլ հայ հեղինակների տվյալներով հայկական պոպուլյացիայում ավելի հազվադեպ է հանդիպում (հատկապես՝ մաշկային երևույթները):

Ներկայումս բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցվել է, որ ՊՀ բուժման և ամփոփողի կանխարգելման համար կիրառվող լավագույն դեղամիջոցը կոլիսիցինն է [15,23,31,42,51], որի 1,5-2 մգ/օրը դեղաչափը հիվանդների 95%-ի մոտ տալիս է դրական արդյունք (նոսյաները վերանում են կամ էապես պակասում) [40]: Ավելին՝ կան աշխատանքներ, որոնցում ապացուցված է, որ կոլիսիցինի երկարատև կիրառման դեպքում ամփոփողային մեֆրոպաթիայի վաղ շրջան-

ներում կարող է դիտվել ամփոփող նյութի հետզարգացում [9,31,38]: Նշված դեղաչափերի կիրառման դեպքում կոլիսիցինի հայտնի կողմնակի ազդեցությունները (արյունաստեղծման ընկճում, ազոսպեմիա, դիսպեպսիկ երևույթներ, միոպաթիա, մեյոտոպաթիա և այլն) հազվադեպ են զարգանում և դարձել են:

ՊՀ ժամանակ կոլիսիցինի բուժական ազդեցությունն այնքան հստակ է արտահայտված, որ, ինչպես նշվեց վերևում, բազմաթիվ հեղինակներ կոլիսիցինի դրական ազդեցության առաջարկում են դիտել որպես ախտորոշիչ ցուցանիշ:

Ստորև ներկայացված է A.Livneh [33] առաջարկած կոլիսիցինի ախտորոշիչ ալգորիթմը:



Սխեմա 1. Կոլիսիցինի ախտորոշիչ ալգորիթմը

Կան տվյալներ, որ կոլիսիցինի հաբերի նկատմամբ կայուն հիվանդների մոտ լավ արդյունք է ստացվում կոլիսիցինի ներարկման դեպքում [32]: Առաջարկվել է նաև կոլիսիցինի նկատմամբ կայուն հիվանդներին շաբաթական 2 անգամ ե/մ ներարկել 4,5-5 մլ/մ միավոր

α-ինտերֆերոն [19] կամ նոսյայի սկզբում ներարկել 3-10 մլ միավոր α-ինտերֆերոն [48]: Սակայն հարկ է նշել, որ α-ինտերֆերոնով բուժման արժեքը բազմաթիվ անգամներ գերազանցում է կոլիսիցինով բուժման արժեքին:

ՊՀ բուժման մայատակով առաջարկվել են մակ-
շատ այլ եղանակներ, որոնց մեծ մասը չի դիմացել
ժամանակի քննությանը և ներկայումս չի կիրառվում:
Ուշադրության են արժանի բուժման այն սկզբունք-
ները, որոնք ազդում են ՊՀ պաթոգենեզի որևէ օղակի
վրա: Կլինիցիստներին վաղուց հայտնի է, որ ուղեկցող
հիվանդությունների սրացումները մայատակում են ՊՀ
նոսոսների հաճախացմանը, և հմարավորության սահ-
մաններում պետք է փորձել բուժել վերջիններն: Մաս-
նավորապես՝ կան տվյալներ, որ *Helicobacter pylori*-ով
վարակված ՊՀ հիվանդների մոտ հակահելիկոբակ-
տերային թերապիան բարձրացնում է կոլիսիցինի
արդյունավետությունը [30]: Առաջարկվել է կիրառել
հակաբորբոքային և իմունակարգավորիչ ազդեցու-
թյուն ունեցող դեղամիջոցներ [12,27]:

Որոշակի դրական արդյունք է ստացվում Ա.Ա.
Այվազյանի առաջարկած բուժական սննդակարգից
[4], որի հիմնական սկզբունքն է ճարպերի խիստ
սահմանափակումը, ածխաջրերի օրաբաժնի չափա-
վոր քչացումը, սպիտակուցների նորմալ օրաբաժինը:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ՊՀ ժամա-
նակ առկա է սթրես-սահմանափակող և ակտիվացնող
համակարգերի դիսբալանս՝ առաջարկվել է սթրես-ակ-
տիվացնող համակարգերի տարբեր օղակները ընկճող
դեղամիջոցների կիրառում (գամմա-ամինակարա-
գաթթվի ածանցյալներ, սեդատիվ դեղամիջոցներ,
հակաօքսիդանտներ, սիմպաթոլիթիկներ և այլն) [1,6]:
Մենք բավականին լավ արդյունք ենք ստացել ՊՀ
հիվանդների մոտ աղիների բարիերային ֆունկցիայի
կարգավորումից, ինչի մայատակով կիրառել ենք պրե-
և պրոբիոտիկներ, անհրաժեշտության դեպքում հա-
կաբիոտիկներ, ֆերմենտատային դեղամիջոցներ [6,
26]:

Վերջում անհրաժեշտ է մեկ անգամ ևս շեշտել, որ
չնայած տարբեր հեղինակների կողմից առաջարկված
բազմաթիվ բուժական միջոցառումների, կոլիսիցինը
շարունակում է մնալ ՊՀ բուժման և ամիոլիդոզի
կանխարգելման մայատակով կիրառվող լավագույն
դեղամիջոցը:

Поступила 22.09.04

Периодическая болезнь: распространенность, диагностика, лечение (обзор литературы)

Г.С.Акопян

В статье приведен анализ литературных данных
последних лет, касающихся распространенности, ди-
агностики и лечения периодической болезни (ПБ). Из
результатов анализа следует, что ПБ не является ред-
ким заболеванием, особенно в бассейне Средиземно-
морья, поскольку только в его восточной части и Ар-
мении число гетерозиготных носителей гена ПБ мо-
жет превышать 10 миллионов.

В статье рассматриваются также различные диаг-
ностические алгоритмы, широко применяемые в кли-
нике, а также диагностические критерии, выработан-
ные в результате собственных исследований. Отмече-
но, что колхицин является самым эффективным сред-
ством лечения ПБ, дающим более чем 90% положи-
тельный результат.

Familial Mediterranean Fever: prevalence, diagnosis, treatment (literature review)

G.S.Hakobyan

An analysis of the recent literature has been conducted
regarding the prevalence, diagnosis and treatment of Fa-
miliar Mediterranean fever (FMF). This analysis shows
that FMF is not a rare disease at least in the Mediterranean
basin, as only in the East Mediterranean region and in
Armenia the number of heterozygous carriers of FMF

gene may exceed 10 million. Diagnostic algorithms are
also presented which are widely used in clinic, as well as
the author's diagnostic criteria. It is noted that colchicine
therapy is the most effective method of FMF treatment
with over 90% positive effect.

Գրականություն

1. Նազարբեյրյան Է.Ե., Հակոբյան Գ.Ս. Պարբերական հիվանդություն: Երևան, 1993:
2. Նազարբեյրյան Է.Ե., Այվազյան Զ.Ա., Սևանյան Ա.Գ. և համահեղ. Հայաստանում պարբերական հիվանդության տարածվածության մասին, Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր, 2000, 3 (3): 6-9:
3. Агаджанян В.В. Клиника и течение ПБ. Ленинский Кузнецк, 1998.
4. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
5. Арутюнян В.М. Этнические и генетические факторы, обменно-дистрофические и клинко-функциональные нарушения в патогенезе периодической болезни. Ереван, 2004.
6. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М., 2000.
7. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
8. Наумов Л.Б., Мамиконян Р.С., Наумов В.Л. Болезни органов живота: алгоритм дифференциальной диагностики, распознавания, тактики. Ереван, 1990.
9. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Кочубей Л.Н. и др. Подходы к лечению амилоидоза. Урология и нефрология, 1983, 6, с. 56.
10. Ajrapetyan H., Hovanesyan Z., Shahsuvaryan G., Sarkisian T. The spectrum of MEFV mutations in Armenian population, Clin. and Experiment. Rheum., 2002, v. 20, 4 (suppl. 26): \$89.
11. Aldea A., Calafell F., Arostegui J.I. et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus, Hum. Mutat., 2004 Apr 23 (4):399.
12. Amarian G., Astvatsatryan V., Gabrielyan E. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard – a standardized fixed combination of *Audrographis paniculata* Nees with *Eleuterococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail and *Glycyrrhiza glabra* extracts in patients with FMF. Phytomedicine., 2003 May 10(4) 271-85.
13. Aypar E., Ozen S., Okur H. et al. Th1 polarization in Familial Mediterranean Fever, J. Rheumatol., 2003 Sep 30 (9): 2011-31.
14. Bakaloglu A. Familial Mediterranean fever, Pediatr. Nephrol., 2003 Sep 18(9): 853-9.
15. Barash J., Pirogovski A., Livneh A. et al. Colchicines treatment in familial Mediterranean fever: an indirect effect on in vitro serum amyloid A secretion via leukocyte derived factors, Clin. Exp. Rheumatol., 2001 Sep-Oct 19 (5 suppl 24): s76.
16. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever and renal AA amyloidosis – phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis, J. Nephrol., 2003 May-Jun 16(3): 431-4.
17. Ben-Chetrit E., Urieli-Shoval S., Calko S. et al. Molecular diagnosis of FMF: lesson from a study of 446 unrelated individuals, Clin. Exp. Rheumatology, 2002, v.20, 4 (suppl 26), p. 25.
18. Cakar N., Yolcinkaya F., Ozkaya N., et al. Familial Mediterranean fever (FMF) associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome, Clin. Exp. Rheumatol., 2001 Sep-Oct 19 (5 suppl 24): s63-7.
19. Calguneri M., Apras S., Ozbalkan Z. et al. The efficacy of the interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever, Clin. and Exp. Rheumat., 2002, 20,4 (suppl 26), s106.
20. Cattani D., Dervichian M., Dode C. et al. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in north African jews and Armenians suffering from FMF. FMF II International Conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, \$79.
21. Cazeneuve C., Sarkisian T., Pechoux C. et al. MEFV gene analysis in Armenian patients with FMF: Diagnostic value and unfavourable renal prognosis of the M694V homozygous genotype genetic and therapeutic implications, Am. J. Hum. Genet., 1999, 65: 88-97.
22. Dilsen N., Konice M., Aral O. et al. Characteristics of peripheral and axial joint involvement of FMF. Familial Mediterranean fever (Abstracts) 1st international conference, Jerusalem, Israel, September 7-11 1997, p.22.
23. Dinarello C.A., Wolf S.M., Goldfinger S.E. et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study, N. Engl. J. Med., 1974, 291: 934-937.
24. Fisher P.W., Ho. L.T., Goldschmidt R. et al. Familial Mediterranean fever. Inflammation and Nephritic Syndrome: Fibrillary Glomerulopathy and the M680I Missense Mutation, BMC Nephrol., 2003 Aug 11 4 (1):6.
25. Gershoni-Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of MEFV mutation alleles to the clinical profile of FMF, Eur. J. Hum. Genet., 2002 Feb 10: 145-9.
26. Haroutiunyan V.M., Davtyan T.K., Hacobyany G.S. et al. The opposite role of B cell and T cell superantigens in FMF pathogenesis, Clin. and Exp. Rheumat., 2002, 20,4 (suppl 26), s104.
27. Kamatsu M., Takahashi T., Uemura N., Takada G. Familial Mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan, Pediatr. Int., 2004 Feb 46(1): 81-4.
28. Kastner D. L. Familial Mediterranean Fever: the genetics of inflammation, Hosp. Pract., 1998, 33, p.131-58.
29. Kogan A., Shinar Y., Lidar M. et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state, Am. J. Med. Genet., 2001 Aug 15. 102 (3):272-6.
30. La. Regina M., Nucra G., Diaca M. et al. Improvement of colchicine tolerance, Clin. and Exp. Rheumat., 2002, 20,4 (suppl. 26), s106.
31. Lange U., Schuman C., Schmidt K.L. Current aspects of colchicines therapy – classical indications and new therapeutic use, Eur. J. Med. Res. – 2001 Apr 20, 6(4): 150-60.
32. Lidar M., Kedem R., Langevitz P. et al. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean

- nean fever unresponsive to oral colchicine, *J. Rheumatol.*, 2003 Dec 30 (12): 2620-3.
33. *Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum.*, 1997, vol.40, p.1884-1890.
 34. *Majed H.A., El-Shanti H., Al-Khateeb M.S., Kabaiha Z.A.* Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever, *Semin. Arthritis Rheum.*, 2002 Jun 31 (6): 371-6.
 35. *Mimouni A., Mogal N., Stoffman N. et al.* FMF: Effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis, *Pediatrics*, 105:5 May 2000, p.70.
 36. *Odabas A.R., Cetinkaya R., Selcuk Y., Bilen H.* Familial Mediterranean Fever, *South. Med. J.*, 2002 Dec 95 (12): 1400-3.
 37. *Olgun A., Akman S., Kurt I. et al.* MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis, *Rheumatol. Int.*, 2004 Jan 15.
 38. *Oner A., Erdigan O., Demircin G. et al.* The effect of colchicine treatment in renal amyloidosis in childhood. FMF II International Conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, s101.
 39. *Padeh S., Shinar Y., Pras E. et al.* Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever, *J. Rheumatol.*, 2003 Jan 30 (1):185-90.
 40. *Pras M.* FMF: Past, present and future, *Clin. and Exper. Rheumatol.*, 2002, v.20, 4 (suppl.26), p.66.
 41. *Sarkisian T., Ajrapetyan H., Hovhannessian Z. et al.* Patterns of FMF morbidity in modern Armenian population, *Clin. and Experiment. Rheumatol.*, 2002, vol.20, 4 (suppl. 26): s88.
 42. *Shtrasburg S., Pras M., Gal R. et al.* Inhibition of the second phase of amyloidogenesis in a mouse model by a single-dose colchicines regimen, *J. Lab. Clin. Med.*, 2001, 138, 107-11.
 43. *Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H.* FMF. A survey of 470 cases and review of the literature, *Am. J. Med.*, 1967, vol.43, p. 227-253.
 44. *Terasaki P.I., Schwabe A., Burnett E.U., Territo M.C.* FMF: recent advances in pathogenesis and management, *West. J. Med.*, 1977, v. 127.1, p. 15-23.
 45. *Thernitchko D., Legendre M., Cazeneuve C. et al.* The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of FMF, *Hum. Mutat.*, 2003 Oct:22(4) 339-40.
 46. *Touitou I.* The spectrum of familial Mediterranean fever mutations, *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001 Jul 9 (7): 473-83.
 47. *Tunca M., Ben-Chetrit E.* Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003 Jul-Aug 21 (4 suppl. 30):549-52.
 48. *Yoshida K., Kanaoka S., Kajimura M. et al.* A Japanese case of familial Mediterranean fever with family history demonstrating a mutation in MEFV, *Intern. Med.*, 2003 Aug 42 (8):761-4.
 49. *Zaks N., Langevitz P., Kogan A. et al.* Non penetrate cases of double mutations in MEFV and mutations in phenotype II FMF patients, FMF II International Conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, «83.
 50. *Zaks N., Shinar Y., Padeh S. et al.* Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever, *Isr. Med. Assoc. J.*, 2003 Aug: 5 (8) 585-8.
 51. *Zemer D., Revach M., Pras M. et al.* A controlled trial of colchicines in preventing attacks of familial Mediterranean fever, *N. Engl. J. Med.*, 1974 291: 932-934.