

УДК 616-056.7:575.191

Պարբերական հիվանդության կլինիկական դրսևորումները *MEFV* գենի հետերոզիգոտ մուտացիաների կրողների շրջանում

Է.Ե. Նազարեթյան, Ս.Ա. Աթոյան

«Քանաքեռ-Զեյթուն» ԲԿ

0014, Երևան, Հրաչյա Ներսիսյան փող., 7

Բանալի բառեր. պարբերական հիվանդություն, *MEFV* գեն, հետերո-
զիգոտ, մուտացիա

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) դասվում է Մենդելյան հի-
վանդությունների շարքին և համարվում է ժառանգորեն փոխանցվող
պարբերական տենդերի դասական ներկայացուցիչ, որոնք արտա-
հայտվում են պարբերաբար կրնկվող տենդի, ցավային համախտա-
նիշի և տարբեր տեղակայման սերոզիտների նույնատիպ [8]: ՊՀ ժա-
ռանգման մեխանիզմը ռեցեսիվ է և հիվանդության զարգացումը պայ-
մանավորված է 16-րդ քրոմոսոմի կարճ թևիկում տեղակայված *MEFV*
գենի մի շարք մուտացիաներով: *MEFV* գենը կոդավորում է պիրին/մա-
րենոստրին սպիտակուցի սինթեզը, ինչը օրգանիզմում սուր բորբո-
քային պրոցեսները կարգավորող գործոններից մեկն է հանդիսանում
[15]: Պատմականորեն ՊՀ-ը բնորոշ է եղել Միջերկրական ծովի ավա-
զանից սերվող ժողովրդների համար՝ հայեր, ոչ աշքենազի հրեաներ,
արաբներ, թուրքեր, սակայն ներկայումս հիվանդության դեպքեր են
արձանագրվում աշխարհի տարբեր անկյուններում, ինչը հավանաբար
պայմանավորված է շարունակվող ակտիվ միգրացիոն պրոցեսներով
[2]: Չնայած ՊՀ-ը համարվում է ռեցեսիվ հիվանդություն և դեպքերի
ճնշող մեծամասնությունում կլինիկապես արտահայտված ձևերով
հիվանդները հանդիսանում են երկու մուտացիաների կրողներ, այնու-
ամենայնիվ քիչ չեն նաև սիմպտոմատիկ անհատները, որոնք ունեն
MEFV գենի ընդամենը մեկ մուտացիա [11]: ՊՀ-ը բնորոշ տիպիկ նո-
պաները ուղեկցվում են տենդով, որովայնի, կրծքավանդակի, հոդերի
կամ խառը ցավային համախտանիշով, հազվադեպ նաև մաշկի էրիզի-
պելանման ցանավորմամբ: Նույնատիպ կարող են կրկնվել շաբաթը մեկ

անգամից մինչև տարին մեկ անգամ միջնոպայական ռեմիսիայի փուլերով [12]:

ՊՀ ախտորոշումը հիմնականում իրականացվում է կլինիկական պատկերի, ընտանեկան անամնեզի և MEFV գենի հայտնաբերումից հետո նաև գենետիկական քննության հիման վրա [4]:

ՊՀ կլինիկական պատկերը կարող է լայնորեն տատանվել տարբեր անհատների մոտ՝ ունենալով անգամ ատիպիկ դրսևորումներ և տարբերվել նույնիսկ միևնույն մուտացիայի կրողների մոտ, ինչը հավանաբար պայմանավորված է որոշակի ժառանգական կամ շրջակա միջավայրի գործոններով [3]:

MEFV գենի մինչ օրս հայտնի մուտացիաներից առավել տարածված են 5-ը (M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q), որոնք պատասխանատու են հիվանդության ավելի քան 85% դեպքերի համար ՊՀ բարձր հիվանդացությամբ երկրներում: Ընդ որում տարբեր ազգությունների շրջանում նույնպես նկարագրվում է MEFV գենի մուտացիաների տարբեր բաշխվածություն [2, 16]:

Հայերի շրջանում ՊՀ հաճախականությունը կազմում է մոտ 1:500, ինչով պայմանավորված հայերը ՊՀ հանդիպման հաճախականությամբ 3-րդ տեղում են թուրքերից և հրեաներից հետո [15]: Համաձայն Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոնի տվյալների MEFV գենի առավել հաճախ հանդիպող 7 մուտացիաները, որոնք գրանցվում են Հայաստանում, հետևյալն են՝ M694V (50.6%), V726A (22.3%), M680I (18.7%), R761H (3.2%), E148Q (2.2%), F479L (1.3%), M694I (0.4%), որոնք միասին պայմանավորում են Հայաստանում հիվանդացության դեպքերի մոտ 98.65% [13]:

Նկատի ունենալով MEFV գենի հետերոզիգոտ մուտացիաների կրողների որոշակի տոկոսի մոտ հիվանդության կլինիկական դրսևորման դեպքերի հավաստի նկարագրությունը՝ տվյալ հետազոտության նպատակն է համեմատել MEFV գենի մուտացիաների հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ կրողների մոտ հիվանդության կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները և փորձել պարզաբանել այն մուտացիաները, որոնք առավել հաճախ նպաստում են հիվանդության կլինիկական ախտանիշների ի հայտ գալուն հետերոզիգոտ վիճակում:

Նյութը և մեթոդները

Նշված հետազոտության համար ընտրվել են 44 հիվանդներ, որոնց մոտ առկա էին ՊՀ կլինիկական պատկեր և MEFV գենի գենետիկորեն հաստատված մուտացիա հետերոզիգոտ վիճակում: Հիվանդների ընտրությունը կատարվել է «Քանաքեռ-Զեյթուն» ԲԿ-ի թերա-

պետիկ բաժանմունքում ՊՀ հոսպիտալացված հիվանդների շրջանում: Հիվանդության կլինիկական ախտորոշումը իրականացվել է աշխարհում ընդունված Tel-Hashomer չափանիշներին համապատասխան [9], ինչից հետո իրականացվել է նաև MEFV գենի մոլեկուլային-գենետիկական հետազոտություն՝ ախտորոշման հաստատման նպատակով:

Տվյալների աղբյուր են հանդիսացել հիվանդության պատմությունները: Տվյալների սկզբնական մուտքագրումը իրականացվել է Microsoft Access ծրագրով, որտեղից տեղափոխվել են SPSS Statistics 17 ծրագիր հետագա վիճակագրական վերլուծության համար:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

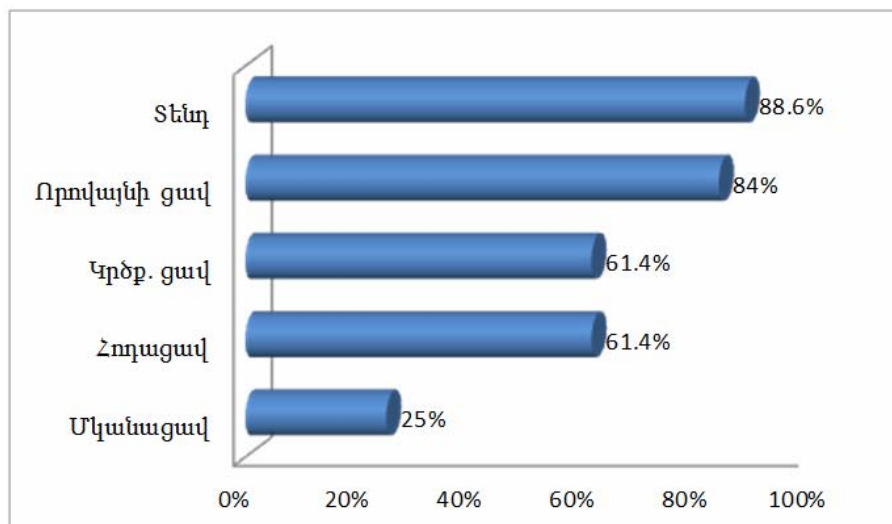
Ուսումնասիրված հիվանդներից 41-ը արական սեռի էին, 3-ը՝ իգական: Տարիքային միջակայքը տատանվում էր 17-40 տարեկան:

Հետազոտված հիվանդներից միայն 2-ը ունեին ՊՀ առաջին կարգի հարազատներ:

Հիվանդների կլինիկական արտահայտություններից ուշադրության առավել արժանի ախտանիշներն են տենդը (88.6%), որովայնի ցավը (84%), կրծքավանդակի ցավը (61.4%), հոդացավերը (61.4%) և մկանացավերը (25%) (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Հիմնական ախտանիշների տարածվածությունը



Հիվանդների մոտ նկարագրված կլինիկական ախտանիշները մանրամասն ներկայացված են աղյուսակ 2-ում: Էրիզիպելանման էրիթեմա չի նկարագրվել ոչ մեկի մոտ, էրիկամների ամիլոիդոզ հայտնաբերված է միայն մեկ հիվանդի մոտ, ով հանդիսանում է հետերոզիգոտ V726A գենոտիպի կրող: Բացի նշված ամիլոիդոզի դեպքից, մնացած դեպքերը հանդիսանում են թեթև և միջին ծանրության [10]: Հայտնաբերված հետերոզիգոտ մուտացիաները ըստ հանդիպման հաճախականության բաշխված են հետևյալ կերպ՝ M694V (50%), V726A (22.7%), R761H (2.27%), M680I (11.4%), E148Q (13.6%):

Աղյուսակ 2

MEFV գենի մեկ մուտացիայով 44 հիվանդների կլինիկական ախտանիշները

Գենոտիպ	ՊՀ ախտանիշներ						
	Տենդ	Որով. ցավ	Կրծք. ցավ	Հոդա- ցավ	Մկա- նացավ	Երիկամ. ամիլոի- դոզ	Կոլիսի- ցին մզ/օր
V726A/-	+	+	-	-	-	-	0
V726A/-	+	-	+	-	-	-	0
V726A/-	+	+	-	+	-	-	1
V726A/-	+	+	+	-	-	-	1
V726A/-	+	-	+	+	-	-	1
V726A/-	+	+	+	-	-	-	-
V726A/-	+	+	-	+	-	-	1
V726A/-	+	+	+	+	+	+	1.5
V726A/-	-	-	-	-	-	-	-
V726A/-	-	-	+	+	-	-	-
R761H/-	+	+	+	+	+	-	1
M694V/-	-	+	+	-	-	-	0
M694V/-	+	+	-	+	-	-	0
M694V/-	-	-	+	+	+	-	1
M694V/-	+	+	+	-	-	-	1
M694V/-	+	+	+	+	-	-	1.8
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	+	+	-	-	-	-	-
M694V/-	+	+	+	+	-	-	-
M694V/-	+	-	-	+	-	-	-
M694V/-	+	+	+	+	+	-	1.5
M694V/-	+	+	+	-	-	-	1
M694V/-	+	+	+	-	-	-	1
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	+	+	+	+	-	-	2
M694V/-	+	+	+	+	+	-	1
M694V/-	+	+	+	+	+	-	1
M694V/-	+	+	-	-	-	-	1

M694V/-	+	+	+	+	+	-	1.5
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	-	+	+	+	+	-	-
M694V/-	+	+	+	+	-	-	-
M680I/-	+	+	+	+	-	-	0
M680I/-	+	-	+	-	-	-	1
M680I/-	+	+	-	-	-	-	-
M680I/-	+	+	+	+	+	-	-
M680I/-	-	+	+	+	+	-	-
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	0
E148Q/-	+	+	+	+	+	-	-
E148Q/-	+	+	+	+	-	-	2
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	1
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	-
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	1.5

Տվյալ հետազոտության շրջանակներում ուսումնասիրվել են 44 հիվանդներ ՊՀ կլինիկական պատկերով, ովքեր հանդիսանում են MEV9 գենի մեկ մուտացիայի կրողներ: Նկարագրված կլինիկական ախտանիշներից առավել հաճախ հանդիպում էին տենդը և որովայնային ցավը, ինչին հաջորդում էին կրծքավանդակի ցավն ու հոդացավերը: Չնայած նշված ախտանիշները մեծ հավանականությամբ կարող են հանդիսանալ նաև այլ հիվանդությունների դրսևորման արդյունք, սակայն տվյալ դեպքում ՊՀ օգտին են խոսում ախտանիշների պարբերական բնույթը և նշանակված կոլիսիցինաթերապիայի բարձր արդյունավետությունը, ընդ որում կոլիսիցինի համեմատաբար ավելի ցածր դոզաները բավական էին ախտանիշների կարգավորման համար: Հետազոտված հիվանդների շրջանում մեկի մոտ հայտնաբերվել է երիկամային ամիլոիդոզ, իսկ երիզիպելանման երիթեման չի նկարագրվել ոչ մեկի մոտ: Ինչպես հայտնի է, ՊՀ առավել ծանր դրսևորումները նկարագրված են հոմոզիգոտ մուտացիաների կրողների շրջանում, մասնավորապես հիվանդության առավել ծանր ընթացքին և բարդություններին նախատրամադրում է M694V մուտացիան հոմոզիգոտ վիճակում [1,14]: Ուսումնասիրված հիվանդների մոտ հիվանդությունը դրսևորվում է թեթև և միջին ծանրության ձևով (բացառությամբ երիկամային ամիլոիդոզով հիվանդի մեկ դեպքի), ինչը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ հետերոզիգոտ կրողների մոտ հիվանդությունը ունի ավելի թեթև արտահայտություն համեմատած հոմոզիգոտ կրողների հետ: Կլինիկապես, սակայն, հնարավոր չէ տարբերակել հետերոզիգոտ կրողներին հոմոզիգոտ կրողներից, ինչը վկայում է խորը և մանրամասն հետազոտության անցկացման անհրաժեշտության մասին: Ընդ որում հատկանշական է, որ հետերոզիգոտ կրողների շրջանում կլինիկական դրսևորումները սահմանափակված չէին միայն առավել

ծանր կլինիկական ընթացքի նախատրամադրող M694V մուտացիայով, այլ առկա էին նաև MEFV գենի այլ մուտացիաների կրողների շրջանում, մասնավորապես V726A, M680I, E148Q և R761H (աղ. 2): Թե ինչու՞ MEFV գենի հետերոզիգոտ կրողների մոտ հիմանականում առկա սուբկլինիկական բորբոքային պրոցեսը ընդունում է արտահայտված կլինիկական պատկեր կարելի է ենթադրաբար բացատրել որպես այլ մոդիֆիկացնող գեների և շրջակա միջավայրի մի շարք գործոնների փոխազդեցության արդյունք [5- 7]:

Նշված հատկանիշներն առավել մանրամասն բացատրելու և հասկանալու համար անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ և մանրամասն վերլուծություն:

Поступила 20.01.15

Клинические проявления периодической болезни среди носителей гетерозиготных мутаций *MEFV* гена

Э.Е. Назаретян, С.А. Атоян

В статье собраны и проанализированы клинические данные 44 пациентов, которые являлись носителями гетерозиготных мутаций *MEFV* гена с типичной клинической картиной периодической болезни (ПБ).

Несмотря на то, что ПБ считается генетической болезнью с ауто-сомно-рецессивным путем наследования, у некоторых носителей гетерозиготных мутаций болезнь может принимать клинически выраженную картину.

Основные проявления ПБ среди гетерозиготных носителей были сгруппированы и степень их выраженности сравнивалась с клиническими проявлениями гомозиготных носителей. Тяжесть болезни и симптомы среди гетерозиготных носителей были выражены в более легкой форме по сравнению с гомозиготными носителями.

Clinical manifestations of FMF among heterozygous carriers of *MEFV* gene mutations

E.Ye. Nazaretyan, S.A. Atoyan

The clinical data of heterozygous carriers of *MEFV* gene mutations with clinical manifestations of Familial Mediterranean Fever (FMF) have been obtained and analyzed.

Despite the fact that FMF is considered to be a genetic disorder with autosomal recessive way of transmission, among some heterozygous carriers of

MEFV gene the disease can clinically manifest the typical symptoms of FMF.

The main symptoms and manifestations of FMF among heterozygous carriers have been analyzed and compared with those of homozygous patients. In comparison with homozygous patients, the clinical course and symptoms of FMF were less severe among heterozygous carriers.

Գրականություն

1. Ben-Chetrit E., Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the *MEFV* gene. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001, 60, 2, p.146–149.
2. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 61, 10, p.1447–1453.
3. Ben-Zvi I., Brandt B., Berkun Y., Lidar M., Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*, 2012, 491, 2, p.260–263.
4. Berkun Y., Eisenstein E. M. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13, 4-5, p.388–390.
5. Cazeneuve C., Ajrapetyan H., Papin S. et al. Identification of *MEFV*-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *American Journal of Human Genetics*, 2000, 67, 5, p.1136–1143.
6. Erten S., Erzurum C., Altunoglu A. Three family members with familial Mediterranean fever carrying the M694V mutation showed different clinical presentations. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 2012, 51, 13, p.1765–1768.
7. Jéru L., Hayrapetyan H., Duquesnoy P. et al. Involvement of the modifier gene of a human Mendelian disorder in a negative selection process. *PloS One*, 2009, 4, 10.
8. Kastner D. L. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology / American Society of Hematology. Education Program*, 2005, 1, p.74–81.
9. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997, 40, 10, p.1879–1885.
10. Mor A., Shinar Y., Zaks N. et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2005, 35, 1, p.57–64.
11. Moradian M., Sarkisian T., Ajrapetyan H., Avanesian N. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous *MEFV* mutations. *Journal of Human Genetics*, 2010, 55, 6, p.389–393.
12. Sanchez G. A. M., de Jesus A. A., Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2013, 3, 4, p.701–34.
13. Sarkisian T., Hayrapetyan H., Beglaryan A. et al. Molecular diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Armenians. *The New Armenian Medical Journal*, 2007, Vol. 1, 1, p.33–40.
14. Shohat M., Magal N., Shohat T. et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics* □: *EJHG*, 1999, 7, 3, p.287–292.
15. The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, 1997, 90, 4, p.797–807.
16. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*, 2011, 9, p.473–483.