

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

(СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА) У ДЕТЕЙ

В статье представлены современные подходы к этиопатогенезу, диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у детей, рассмотрены клинико-генетические аспекты заболевания.

Ключевые слова: периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), дети, клинические и генетические особенности, колхициноterapia.

G.G. AMARYAN, MD, Yerevan State Medical University, Medical Complex Arabkir – Institute of Health of Children and Teenagers, Yerevan, Republic of Armenia

PERIODIC DISEASE (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) IN CHILDREN

The article provides modern approaches to etiopathogenesis, diagnostics and therapy of the familial Mediterranean fever (periodic disease) in children, clinical and genetic aspects of the disease are considered.

Keywords: period disease (familial Mediterranean fever), children, clinical and genetic peculiarities, colchicinotherapy.

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF) (MIM по 249100) – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется спонтанными возвратными приступами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек – полисерозитов: перитонита, плеврита, синовитов. Основное и наиболее тяжелое его осложнение – системный амилоидоз, в частности, амилоидная нефропатия, с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью (ХПН) при отсутствии лечения. Второе осложнение ПБ – спаечная болезнь, нередко с развитием тонкокишечной непроходимости или бесплодия.

ПБ – наиболее распространенный аутовоспалительный синдром гетерогенной группы редких наследственных периодических лихорадок (Hereditary Periodic Fever Syndromes), для которых общим является развитие спонтанного воспалительного процесса при отсутствии какого-либо явного аутоиммунного или инфекционного причинного фактора. ПБ, по существу, считается прототипом этих болезней [10, 16].

ПБ болеют в основном представители популяций средиземноморского происхождения: евреи-сефарды (реже евреи-ашкенази и друзы), арабы, армяне, турки с максимальной распространенностью болезни, колеблющейся в пределах 1:100 – 1:400. Частота носительства мутаций гена ПБ – MEFV в этих популяциях значительно варьирует (евреи-сефарды – 1:5, арабы – 1:16, армяне – 1:4–5, турки – 1:5). Болезнь встречается также в других значимых по ПБ этнических группах, включая греков, киприотов, итальянцев, испанцев, вследствие многовековых контактов этих народов, населяющих Средиземноморье [3, 11].

Будучи исторически эндемичным заболеванием, ПБ широко распространена в Армении (2–100/10000), где

отмечается высокая частота гетерозиготных носителей мутаций гена MEFV (1:4–5). Об этом свидетельствуют данные Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ) РА, согласно которым еженедельная обращаемость превышает 60 случаев [1, 4]. С 1997 по 2016 г. в ЦМГ зарегистрировано более 27 тыс. больных ПБ. По данным Республиканского детского центра ПБ, в течение 2003–2016 гг. отмечалась высокая выявляемость ПБ среди детей: ежегодно 300–350 первичных больных и 6-кратное увеличение общего числа больных детей – с 500 до более 3000 [1, 2, 24].

Случаи ПБ описаны и в странах, далеких от Средиземноморского региона, в частности в Швеции, Финляндии, Англии, Японии, а также у народов Закавказья, Северного Кавказа и др., что, скорее всего, связано с влиянием миграционного процесса, роста числа межэтнических браков и ряда других факторов.

Проблема изучения ПБ имеет почти вековую историю. Большой вклад в ее изучение внесли ученые из Израиля, США, Франции: Н. Heller, М. Eliakim, М. Pras, Н. Mamou, Е. Ben-Chetrit, А. Livneh, D. Kastner, I. Aksentijevich, I. Touitou, S. Amselem и др. В России начало изучения ПБ связано с именами акад. Е.М. Тареева и В.А. Насоновой (1959), О.М. Виноградовой (1966–1987) и др. [5, 6, 14, 17]. В исследованиях по ПБ значительные заслуги принадлежат также многим армянским ученым и клиницистам [1, 3, 4].

Однако значительные успехи были отмечены за последние 20 лет благодаря принципиально важному открытию в 1997 г. двумя международными консорциумами гена ПБ / семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever) – MEFV (Mediterranean Fever), локализованного в коротком плече 16 хромосомы (16p13.3), кодирующего белок пирин (pyrin – огонь, лихорадка – греч.) или маренострин (Mare Nostrum – Средиземное море – лат.). В настоящее время идентифицировано более 230 мутаций, из которых не все являются

патологическими. Большинство из них, в частности, наиболее частые 5 мутаций гена MEFV (M694V, V726A, M680I, M694I) сосредоточены в 10 экзоне и составляют свыше 77% всех мутантных аллелей. Другие, более редкие, но значимые мутации MEFV сосредоточены в последовательностях 2, 3, 5, 9 экзонов [24, 25].

Белок пирин/маренострин (П/М) экспрессируется в основном в лейкоцитах и регулирует воспалительный ответ посредством активации каспазы-1 и синтеза высокопотентного медиатора воспаления – интерлейкина 1 β (IL-1 β). Как известно, за активацию каспазы-1 ответственна инфламасома – многобелковый цитоплазматический комплекс, контролирующей также активность цитокинов IL-1 β и IL-18 [7, 15]. Инфламасома участвует в патогенезе аутовоспалительных и ревматических болезней. Конечные продукты ее активации являются в настоящее время терапевтической мишенью для лечения этих заболеваний. Вероятно, ключевой функцией П/М является торможение интенсивности воспалительного ответа, опосредованного гранулоцитами, а мутантный белок теряет способность контроля за воспалительным процессом, что приводит к усиленной и неконтролируемой миграции лейкоцитов в серозные мембраны, чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов, развитию серозного воспаления и приступа болезни.

Клонирование гена MEFV и идентификация его мутаций предопределили проведение многочисленных исследований, в т. ч. изучение фенотип-генотипических корреляций во всех этнически значимых по ПБ популяциях, в т. ч. в Армении [1–3, 24]. За последние годы во всех этих популяциях выявлены наиболее распространенные мутации гена MEFV, спектр которых определяет степень тяжести и возраст манифестации болезни. Очевидна корреляция между генотипами MEFV, клиникой и осложнениями ПБ. Фенотипические особенности болезни напрямую зависят от спектра мутаций гена MEFV.

ПБ – наиболее распространенный аутовоспалительный синдром гетерогенной группы редких наследственных периодических лихорадок (Hereditary Periodic Fever Syndromes), для которых общим является развитие спонтанного воспалительного процесса при отсутствии какого-либо явного аутоиммунного или инфекционного причинного фактора

Наиболее тяжелое течение болезни наблюдается при мутациях в 10 экзоне, наиболее патогенными считаются мутации M694V, M680I, M694I, а также гомозиготные и компаунд-гетерозиготные генотипы по этим мутантным аллелям. Мутация M694V, в частности, является наиболее частой и патогенной мутацией во всех четырех этнически значимых популяциях, с очень высокой пенетрантностью – до 99%. Статистически достоверные корреляции выявлены между M694V гомозиготным генотипом (M694V/M694V) и наиболее тяжелым фенотипом болезни.

Доказано, что M694V гомозиготный генотип является фактором риска ранней манифестации ПБ, тяжелого течения, развития артритов, спленомегалии, осложнений и резистентности к колхицину.

У гетерозиготных носителей одной из мутаций MEFV, за исключением мутации M694V, обычно наблюдается более легкая форма болезни. В частности, легкий фенотип и неполная пенетрантность описаны у пациентов с редкими мутациями – K695R и P369S. Редкие типы мутаций обнаруживаются в основном в популяциях, для которых не типична заболеваемость ПБ. Мутация E148Q во многих популяциях (ашкенази, иракских евреев, турок) ассоциирована в основном с относительно легким фенотипом ПБ, но нередко – с сопутствующим иммунным заболеванием (ювенильный идиопатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, др.) [1, 2, 6, 8, 9, 11].

Генетическое тестирование – наиболее чувствительный и точный метод как ранней и окончательной диагностики ПБ, так и коррекции колхицинотерапии, проведения медико-генетического консультирования при планировании семьи. Оно позволяет также выявлять случаи с атипичным течением и гетерозиготных (бессимптомных) носителей в отягощенных по ПБ популяциях, что в настоящее время становится особенно актуальным.

ПБ, являясь аутомно-рецессивным заболеванием, манифестирует не во всех поколениях и не у всех членов семьи, а в большинстве случаев проявляется в одном поколении. Частота семейных случаев ПБ колеблется в пределах 28–60%. Аутомно-рецессивным типом передачи ПБ обусловлена гораздо более высокая частота носительства гена MEFV в популяции, чем число больных. Однако имеются сообщения и о псевдоминантном варианте наследования в некоторых семьях, где большинство членов болеют ПБ [24].

В целом на патогенез ПБ влияют не только генетические, но и внешнесредовые модифицирующие факторы, определенным образом взаимодействуя друг с другом. Некоторые факторы окружающей среды, пол, сывороточный амилоид А, а также ряд генов, ответственных за развитие артритов, могут играть роль модифицирующих факторов [11, 22, 23].

ПБ манифестирует в основном в детстве, в первой декаде жизни (50–53%), чаще в возрасте до 5 лет, причем нередко случаи дебюта болезни в течение первого года жизни. Средний возраст манифестации заболевания обычно приходится на 3,5 года, с достоверно ранним началом у мальчиков по сравнению с девочками (1.6:1). Раннее начало ПБ обычно коррелирует с более тяжелым и нередко атипичным течением болезни [2, 4].

Классическими проявлениями ПБ являются повторные, острые (длительностью в среднем до 2–4 дней) эпизоды лихорадки (максимум T до 39,5 °C) в сочетании с абдоминальными болями, торакалгией, артритами (асептические серозиты: перитонит и/или плеврит/перикардит и/или синовит), а также рожеподобной эритемой кожи (васкулит в основном в области нижних конечностей), в сочетании с повышением уровня неспецифических маркеров острофазного воспаления (лейкоциты,

СОЭ, С-РБ и др.). У одного и того же больного ПБ возможно последовательное развитие разных видов асептических серозитов. Частыми, но непостоянными симптомами ПБ являются миалгии, мигреноподобные головные боли, перикардит, спленомегалия, орхит. В отягощенных по ПБ популяциях подтверждена более высокая частота встречаемости четырех так называемых ПБ-ассоциированных васкулитов (геморрагическая пурпура Шенлейна – Геноха, болезнь Бехчета, узелковый полиартериит, затяжная фебрильная миалгия) по сравнению с их частотой в здоровой популяции в целом. Описаны также различные типы гломерулонефритов (неамилоидные нефропатии) [2, 7, 9, 12]. Нередкими клиническими проявлениями ПБ считаются также так называемые «малые серозиты», в частности, эпизоды асептического серозного тонзиллита (катарального/экссудативного) в сочетании с лихорадкой, шейным лимфаденитом, болями в животе при нормальных значениях АСЛ-О в крови и отрицательных результатах Strep-test или бактериологического исследования мазка из зева на стрептококк. Они могут быть ранним и необычным проявлением ПБ в раннем детстве, требующим дифференциальной диагностики с синдромом Маршала [25].

Клиника ПБ и тяжесть течения могут также варьировать в разных этнических группах. Приступы ПБ длятся в среднем 3 дня, начинаются в разное время суток (чаще вечером или поздно ночью) и обычно купируются спонтанно, без лечения. Их частота колеблется от 1–2 раз в неделю до одного или нескольких раз в год, без строгой периодичности, при этом ритм обострений может меняться. Возможна тяжелая пролонгированная форма болезни, приковывающая больного к постели в течение многих недель (затяжная фебрильная миалгия).

ПБ болеют в основном представители популяций средиземноморского происхождения: евреи-сефарды (реже евреи-ашкенази и друзы), арабы, армяне, турки с максимальной распространенностью болезни, колеблющейся в пределах 1:100 – 1:400

В межприступном периоде самочувствие пациентов обычно удовлетворительное. Длительность межприступных интервалов различна как у разных больных, так и у одного и того же больного.

Особенностью клиники ПБ при манифестации в течение первого года жизни является часто атипичное (абортное) течение в виде кратковременных эпизодов гипертермии с выраженным беспокойством, коликами, неустойчивым стулом, которые часто оцениваются как изолированные эпизоды лихорадки неясной этиологии и/или, чаще, как вирусно-бактериальные инфекции (острые респираторные/кишечные инфекции), становясь нередко причиной поздней диагностики и необоснованного лечения.

У больных ПБ из этнически значимых популяций чаще, чем предполагалось, встречаются также некоторые

сопутствующие иммунные заболевания, в частности воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), ювенильный идиопатический артрит, неамилоидные гломерулопатии, при которых мутации гена MEFV могут играть роль модифицирующих генетических факторов [2, 3, 8, 9].

У нелеченных больных ПБ, особенно при ранней манифестации и частых приступах болезни, нередко выражены отставание в физическом развитии, признаки полового инфантилизма, проявления нейроэндокринной недостаточности, успешно корригируемые колхицинотерапией.

Белок пирин/маренострин (П/М) экспрессируется в основном в лейкоцитах и регулирует воспалительный ответ посредством активации каспазы-1 и синтеза высокопотентного медиатора воспаления – интерлейкина 1β(IL-1β)

Нервно-психическое развитие детей с ПБ соответствует возрастной норме, нередко отмечается лабильность нервной системы, а лечение колхицином и прекращение приступов значительно улучшают качество жизни и психологическое состояние пациентов. В подавляющем большинстве случаев не удается выявить специфический провоцирующий фактор манифестации ПБ или приступа. Обострения болезни могут спровоцировать такие триггеры, как простуда/переохлаждение, стресс, смена климата, реже – интеркуррентные заболевания (острые респираторные, кишечные инфекции, др.).

Окончательный диагноз ПБ основан на общепринятых международных критериях клинической диагностики и оценки степени тяжести по системе Tel-Hashomer, а также результатах молекулярно-генетического тестирования [17–19].

Клинико-диагностические критерии включают: типичные повторные приступы ПБ, семейный анамнез, национальность, положительный ответ на колхицинотерапию, развитие амилоидоза. Важное условие диагностики ПБ – спонтанное и полное исчезновение клинических симптомов и признаков воспаления вне приступа без лечения, с последующей ремиссией в несколько недель или месяцев (табл. 1, 2).

Лабораторная диагностика ПБ во время приступа выявляет лейкоцитоз с нейтрофилизом в сочетании с повышенными показателями острофазного воспаления (СОЭ, СРБ). На рентгенограмме легких и на Эхо-КГ констатируются серозиты: утолщение плевры (возможен незначительный выпот в плевральной полости) и/или утолщение перикарда (редко – незначительный перикардальный выпот). Наиболее чувствительными маркерами субклинического воспаления при ПБ считаются острофазный SAA-протеин и СРБ в крови. Транзиторная и, далее, персистирующая протеинурия, выявляемые в дальнейшем (в отдаленные сроки – в среднем через 12–15 лет после начала болезни), в основном у нелеченных больных, указывают на присоединение амилоидоза почек (ежегодный контроль микроальбуминурии!).

Среди больных ПБ в разных популяциях констатировано ~10–20% гетерозиготных носителей одной мутации гена MEFV (в частности, в армянской популяции – 18%) [1, 2, 23]. Заболеваемость ПБ среди гетерозигот может быть связана с патологическими мутациями гена, возможным наличием пока неизвестных генов-модификаторов и др. В таких случаях характерно более легкое по сравнению с гомозиготами или атипичное клиническое течение ПБ с нерегулярными приступами изолированного подъема температуры и/или абдоминальных/торакальных болей, реже артритов, рожеподобной эритемы, с отсутствием амилоидоза и удовлетворительным ответом на колхицинотерапию. У гетерозигот, а также в редких случаях отсутствия мутаций (~1%) диагноз ПБ не исключается при наличии клинических критериев болезни, включая положительный ответ на колхицин. Терапевтическое решение зависит от сопоставления клинических и генетических данных. Молекулярно-генетический анализ особенно показан при атипичных, малосимптомных и редких фенотипах болезни, отсутствии семейного анамнеза по ПБ, нехарактерном этническом происхождении больного.

Системный амилоидоз, в частности амилоидоз почек (АП), – предотвратимое, но тяжелое, фатальное осложнение, возникающее в основном у нелеченных или резистентных к колхицину больных ПБ. Он относится к А-типу амилоидоза, подобно вторичному (реактивному), развивающемуся у больных с хроническими заболеваниями бактериальной природы (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь) или иммунной системы (ревматоидный артрит, лимфогранулематоз, наследственные периодические воспалительные синдромы). АП при ПБ относится к фенотипу 1-го типа, когда у пациента наблюдаются фебрильные приступы болезни, а позже развивается амилоидоз. Амилоидный плазматический белок АА продуцируется печенью в ответ на воспаление из сывороточного белка SAA и оседает в тканях различных органов. Характерно образование внеклеточных депозитов АА амилоида, поражающих многие органы, включая почки, сердце, кишечник, селезенку, печень, щитовидную железу, легкие. Однако наибольшую клиническую значимость имеет угрожающий жизни АП с развитием ХПН. Особенностью АП при ПБ является его развитие у нелеченных/нерегулярно леченных пациентов, больных ПБ, в основном до 40-летнего возраста. Поражение почек при АП происходит последовательно, стадиями: начинается с прогрессирующей протеинурии (транзиторной, позднее – персистирующей) в течение ~до 8 лет, далее развивается нефротическая стадия (нефротический синдром), с переходом в среднем через 3–5 лет в прогрессирующую терминальную стадию хронического заболевания почек (ХПБ) с летальным исходом в течение 1,5 года. Для своевременной диагностики АП необходима нефробиопсия, когда при окраске биоптатов по Congo Red выявляются типичные амилоидные депозиты. Развитие амилоидоза при ПБ возможно предотвратить адекватной и регулярной колхицинотерапией, даже при резистентности к препарату и продолжении приступов.

Из факторов риска АП у детей основное значение имеет сочетание определенных гомозиготных генотипов двух генов: MEFV (M694V/M694V генотип) и SAA1 (а/а изоформы). К другим факторам риска АП относятся: ранняя манифестация ПБ, затяжное течение артритов, спленомегалия, рожеподобная эритема, семейный анамнез, нерегулярная колхицинотерапия. Развитие АП не всегда является обязательным компонентом ПБ и зависит также от национальности больного, пола (мужского) и некоторых внешнесредовых факторов (в частности, страны происхождения), что подтверждается существованием различных фенотипов и генотипов MEFV в одной семье. Частота встречаемости амилоидоза может варьировать и в пределах одной популяции. Поздняя диагностика ПБ (длительный период между манифестацией и постановкой диагноза) также ассоциируется с высоким риском развития АП. АП может развиваться у асимптомных индивидуумов как первое и единственное проявление ПБ (в группе риска в основном подростки) [1, 2, 7, 12, 16]. Гемодиализ / трансплантация почки, продлевающие жизнь больных с ХПН, не предотвращают прогрессирование системного амилоидоза, и амилоидные депозиты обнаруживаются в различных органах, чаще – в селезенке, кишечнике, печени, надпочечниках, реже – в сердце, легких.

Клонирование гена MEFV и идентификация его мутаций предопределили проведение многочисленных исследований, в т. ч. изучение фенотип-генотипических корреляций во всех этнически значимых по ПБ популяциях, в т. ч. в Армении

Спаечная болезнь – второе по частоте (после АП) тяжелое, угрожающее жизни осложнение ПБ, результат повторных эпизодов асептического перитонита и/или оперативных вмешательств (нередко необоснованных аппендэктомий, холецистэктомий и др.). Большинство больных ПБ имеют перитонеальные спайки, осложняющие течение болезни в 3% случаев развитием спаечной (механической) тонкокишечной непроходимости (СКН).

У первичных, нелеченных больных ПБ риск развития основных осложнений (АП, СКН) ассоциируется с тяжелым течением болезни, ранним ее началом, наличием мутации M694V гена MEFV, особенно гомозиготного M694V/M694V генотипа, поздними диагностикой болезни и началом колхицинотерапии [1, 2, 7, 11, 27].

Дифференциальная диагностика ПБ включает прежде всего исключение ПБ-подобных синдромов, особенно в популяциях Западной Европы с экстремально низкой частотой распространенных (частых) мутаций гена MEFV. Это относится прежде всего к аутовоспалительным болезням, в частности, к наследственным периодическим лихорадкам (НПЛ) (Hereditary Periodic Fever Syndromes) – гетерогенной группе редких генетических заболеваний, характеризующихся приступами лихорадки, воспаления и клинической симптоматикой, схожей с ревматической, при отсутствии явных аутоиммунных или инфекционных

причин. Благодаря достижениям молекулярной биологии, генетики, иммунологии сформулирована современная аутовоспалительная концепция, рассматривающая наследственные аутовоспалительные заболевания как новую расширяющуюся классификацию воспалительных болезней [8, 12, 13]. Эти заболевания, манифестируя чаще всего в детском возрасте, нередко скрываются под маской различных, чаще ревматических болезней [14, 15, 20]. При этом более 50% больных ПБ обращаются в первую очередь к гастроэнтерологам, проходя разнообразные необоснованные исследования [10, 12]. Недостаточная осведомленность врачей об этих заболеваниях определяет трудность их диагностики и дифференциальной диагностики, в т. ч. с ПБ.

В группе НПЛ основными считаются семь синдромов:

1. Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) / ПБ.
 2. Гипер-IgD с синдромом периодической лихорадки (HIDS).
 3. Синдром периодической лихорадки, ассоциированный с TNF- α (TRAPS).
- Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS):
4. Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS).
 5. Muckle-Wells синдром (MWS).
 6. Хронический инфантильный неврологический, кожно-суставной синдром (CINCA).
 7. NLRP12-ассоциированные болезни (NLRP12AD).

Общая клиническая характеристика НПЛ: начало в детском (иногда на 1-м году жизни) и пубертатном возрасте, рецидивирующие атаки лихорадки, серозиты, миалгии, артриты, кожная сыпь, высокие показатели неспецифического воспаления (СОЭ, лейкоциты, фибриноген, CRP, SAA протеин), отсутствие аутоантител / активация аутоспецифических клеток, возможное осложнение – АП (FMF, TRAPS, MWS).

Трудности клинической диагностики НПЛ: отсутствие специфических симптомов манифестации; интер- и интрасемейная клиническая гетерогенность, комплекс фенотипов.

Генетическое тестирование – наиболее чувствительный и точный метод как ранней и окончательной диагностики ПБ, так и коррекции колхицинотерапии, проведения медико-генетического консультирования при планировании семьи

Дифференциальная диагностика ПБ включает также заболевания, протекающие с рецидивирующими абдоминальными болями и клиникой «острого живота» (механическая тонкокишечная непроходимость, аппендицит, мезаденит, пиелонефрит, аднексит, панкреатит, холецистит, дивертикулит и др.); торакалгией (бактериальный плеврит – туберкулез(!), легочная эмболия); артритами (ювенильный ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, септические артриты, васкулиты и др.); орхитом («острая мошонка»). Повышение острофазных маркеров

воспаления во время приступа ПБ, особенно у детей раннего возраста, требует также исключения интеркуррентных инфекций.

Современные подходы к лечению ПБ. В настоящее время колхицин остается единственным официальным препаратом для лечения ПБ и профилактики амилоидоза. Лечение колхицином необходимо начинать как можно раньше, сразу после подтверждения клинического диагноза.

Согласно консенсусу по ведению и лечению ПБ у детей [16], на протяжении более 30 лет колхицин признан безопасным и эффективным препаратом для длительной, пожизненной терапии, а также для профилактики приступов и АП как у взрослых, так и у детей и подростков, больных ПБ. Использование адекватных доз препарата может способствовать также как улучшению репродуктивной функции у взрослого контингента, так и прибавке массы тела и росту детей.

Колхицин – жирорастворимый, альбумин-связывающий нейтральный алкалоид, абсорбируемый в основном в тощей и подвздошной кишке. Впервые он был выделен из двух растений семейства лилиецветных: *Colchicum autumnale* (безвременник, или осенний крокус) и *Gloria lily*. Точный механизм действия препарата при ПБ до конца не установлен. Однако доказано, что он нарушает митоз, предупреждает активацию нейтрофилов и тормозит хемотаксис лейкоцитов, снижая их способность к продукции цитокинов и простаноидов. Кроме того, колхицин обладает антиоксидантными свойствами, а также ингибирует транспорт коллагена во внеклеточное пространство и, таким образом, оказывает лечебный эффект при амилоидозе и способствует уменьшению перитонеальных спаек, предотвращая механические причины интестинальной непроходимости и бесплодия у женщин [16].

Эффективность колхицина в основном зависит от дозы препарата, генотипа MEFV и возраста манифестации ПБ. Важно то, что минимальная доза препарата способствует прекращению приступов у большинства больных ПБ [2, 16, 21]. Длительный прием колхицина способствует полной ремиссии у 60–75% больных ПБ, неполной ремиссии (значительное снижение частоты приступов или ремиссия одного симптома) – у 10–30% пациентов. Однако, несмотря на высокую в целом эффективность колхицина, частичная резистентность к нему наблюдается почти в 5–8%, значительно реже – полная (истинная) резистентность – в 0,4% случаев (сохранение частоты приступов ≥ 1 в течение 3 мес., даже при приеме высокой дозы ≥ 2 мг/сут) [16, 21]. Резистентность к колхицину, в целом редко встречаясь, развивается в основном у гомозигот по мутации M694V гена MEFV и изоформам α/α гена SAA1, а также при низкой приверженности лечению (нерегулярный прием препарата или прекращение лечения).

Регулярный прием колхицина показан пожизненно всем больным ПБ со дня установления диагноза. Ответная реакция на колхицин (начиная с 1 мг/сут в течение 6 мес.) считается третьим этапом диагностики ПБ [19]. У большинства больных ПБ прерывание лечения колхицином

обычно сопровождается обострением болезни и возобновлением приступов. В большинстве случаев он предотвращает АП, однако у ~ 30% М694V гомозигот возможно его развитие.

Начальная доза колхицина составляет $\leq 0,5$ мг/сут ($\leq 0,6$ мг/сут в тех случаях, когда таблетка содержит 0,6 мг) для детей < 5 лет; 0,5–1,0 мг/сут (1,2 мг/сут в тех случаях, когда таблетка содержит 0,6 мг) для детей 5–10 лет; 1,0–1,5 мг/сут (1,8 мг/сут в тех случаях, когда таблетка содержит 0,6 мг) для детей старше 10 лет и взрослых [22]. У детей препубертатного возраста и подростков минимальная начальная доза колхицина обычно составляет 1,0 мг/сут. Терапевтическая доза колхицина для детей может рассчитываться и с учетом массы тела, которая колеблется между 0,03–0,07 мг/кг/сут при максимальной суточной дозе не выше 1,5–2,0 мг/сут [16, 21].

Клинический эффект колхицина и доза, предотвращающая приступы ПБ, зависят также от генотипа MEFV и возраста манифестации болезни (пациенты с ранним началом болезни и М694V гомозиготы требуют назначения более высокой дозы). По показаниям («тяжелый» М694V гомозиготный генотип, частичная резистентность к лечению и др., см. выше) доза может быть постепенно повышена до 1,2, 1,5 или 2,0 мг/день в зависимости от массы тела / возраста, а также спектра мутаций гена MEFV, особенно при гомозиготном генотипе. В случае развития у больного осложнений (например, амилоидоза) или высокой активности болезни показано назначение более высоких доз специалистом по ПБ. Превышение дозы колхицина 2,0 мг/сут у детей противопоказано из-за возможных побочных эффектов препарата [22].

В течение колхицинолтерапии обязательны регулярное наблюдение и контроль за ответной реакцией на препарат, побочными/токсическими эффектами, протеинурией, субклинической воспалительной активностью: через каждые 6 мес. наряду с осмотром больного проведение периферического анализа крови и общего анализа мочи, ежегодно – контроль биохимических маркеров функции почек (креатинин, мочевины, К, Na), печени (AST, ALT) и острофазных белков (CRP/SAA протеин), 1 раз в 1,5 года – УЗИ органов брюшной полости и мочевой системы. При превышении маркеров цитолиза печени в 2 раза показаны снижение дозы колхицина и дальнейшее исследование причины повышения. У больных со

сниженной функцией почек и высоким риском токсического действия колхицина также необходимо уменьшение дозы препарата. Побочные эффекты при контролируемой колхицинолтерапии наблюдаются редко ($y \sim < 1\%$ детей) – в основном в виде диареи (дозозависимой), реже эритематозной сыпи в начале лечения, которые корректируются временным снижением дозы / дроблением кратности приема препарата.

Назначение больным ПБ макролидов, а также циклоспорина одновременно с приемом колхицина противопоказано и требует особой осторожности и информированности лечащего врача о взаимодействии этих лекарств.

Последовательная, ежедневная и регулярная колхицинолтерапия является основой лечения и ведения ПБ, что позволяет уменьшить частоту и тяжесть приступов, а также предупредить развитие амилоидоза, почечной недостаточности и преждевременный летальный исход у большинства пациентов [22].

Постоянная колхицинолтерапия, регулярный врачебный контроль (диспансерное наблюдение) и поддержка семьи обеспечивают больным ПБ удовлетворительное качество жизни, позволяя вести активный образ жизни, посещать школу, заниматься спортом с умеренными нагрузками, стать полноценными и полезными членами общества.

Хотя колхицин – пока единственный официальный препарат для лечения ПБ и профилактики амилоидоза, однако, с учетом данных о непереносимости и/или частичной (8–10%) или полной (0,4–1%) резистентности к нему, отсутствии полной ремиссии у почти 30% больных, потенциальной токсичности препарата (низкий терапевтический порог) и необходимости его постоянного, пожизненного приема и контроля дозы, поиск альтернативных средств лечения ПБ по-прежнему остается актуальным.

Основная современная тенденция в поисках терапии для резистентных к колхицинолтерапии больных ПБ – использование биологических препаратов с учетом патогенетической роли иммунного воспаления. В настоящее время широко исследуется, в т. ч. у детей, эффективность антагонистов IL-1 β рецепторов – Анакинры (Anakinra, Kinerit), Канакинумаба (Canacinumab, Illaris) и др., а также их биосимиляров. Нет подтверждающих данных

Таблица 1. Клиническая диагностика ПБ по системе Tel-Hashomer (Livneh A. et al., 1997, 2000)

Критерии диагностики		Клинический диагноз	
Основные	Дополнительные	Окончательный	Вероятный
Повторные приступы лихорадки с серозитом (перитонит, плеврит, синовит) Амилоидоз AA-типа без предрасполагающей к ней другой болезни Благоприятная ответная реакция на колхицинолтерапию	Повторные приступы лихорадки Рожеподобная эритема кожи Наличие ПБ среди родственников 1-й степени родства	2 основных критерия или 1 основной и 2 дополнительных критерия	1 основной и 1 дополнительный критерий

об эффективности кратковременного применения антагонистов IL-1 β рецепторов. Продолжаются активные исследования длительного их эффекта и отдаленных последствий, а также разработка новых подходов к лечению ПБ. Есть сообщения об успешном сочетании при ПБ Инфликсимаба (Infliximab) с низкими дозами Метотрексата (Methotrexate) [8, 25].

Для симптоматического обезболивающего и/или антипиретического эффекта, в основном при обострении суставного синдрома (артропатии, васкулиты), могут назначаться коротким курсом нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.), не влияющие на частоту и интенсивность приступов ПБ. Глюкокортикоиды могут уменьшить длительность приступов, одновременно усилив их частоту. При хроническом артрите больным ПБ дополнительно назначаются болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (DMARDs), внутрисуставные инъекции стероидов или биологические агенты.

Помимо медикаментозного лечения больные ПБ нуждаются в психологическом содействии. Специальная диета не требуется, возможно, необходимо лишь некоторое ограничение в рационе жирной и жареной еды. Профилактические вакцинации проводятся в период ремиссии ПБ (в межприступном периоде) на фоне колхицинотерапии в общепринятом порядке.

В настоящее время ПБ достаточно часто встречается в странах, далеких от Средиземноморского региона. Миграция народов, этнически предрасположенных к ПБ, межэтнические браки и другие факторы делают актуальной проблему ее своевременной диагностики и дифференциальной диагностики, а также медико-генетического консультирования семей и расчета генетического риска для потомства.



Таблица 2. Критерии степени тяжести ПБ по системе Tel-Hashomer (Livneh A. et al., 1997)

Критерии степени тяжести ПБ	Баллы
1. Возраст манифестации болезни <ul style="list-style-type: none"> • <5 лет • 5–10 лет • 10–20 лет • >20 лет 	3 2 1 0
2. Частота приступов (в месяцах) <ul style="list-style-type: none"> • >2 • 1–2 • <1 	3 2 1
3. Доза колхицина для контроля приступа <ul style="list-style-type: none"> • Без эффекта • 2 мг/сут • 1,5 мг/сут • 1 мг/сут 	4 3 2 1
4. Артриты* <ul style="list-style-type: none"> • Затяжные • Острые 	3 2
5. Рожеподобная эритема <ul style="list-style-type: none"> • Если наблюдается 	2
6. Амилоидоз AA типа <ul style="list-style-type: none"> • Если наблюдается • При фенотипе 2 	3 4
<ul style="list-style-type: none"> • Умеренная степень • Среднетяжелая степень • Тяжелая степень 	2–5 6–10 >10

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян А.С., Саркисян Т.Ф. и соавт. Мед. наука Армении, 2003, 3: 31-48.
2. Амарян Г.Г. Дис... д-ра мед. наук, 2010.
3. Арутюнян В.М. Ереван, 2004, 341 с.
4. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Ереван: Айастан, 1989, 249 с.
5. Кузьмина Н.Н. Фёдоров Е.С., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О. НИИ РАМН, 2011.
6. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J et al. Am. J. Hum. Genet., 1999, 64: 949-962.
7. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E et al. Hum. Mutat., 2000: 385-396.
8. Caso F, Rigante D, Cantarini L et al. Intern J. Rheum., 2013, Art ID 513782, 15 p.
9. Dusunsel R, Dursun I et al. Pediatrics International, 2008, 50: 208-212.
10. Fidder H, Chowers Y et al. Am. J. Gastroenterol., 2005, 100(2): 338-343.
11. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N et al. Arthritis Rheum., 2003, 48: 1149-1155.
12. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K et al. Clin Genet., 2007, 71(5): 458-467.
13. Jeru I, Borgne Le, Hayrapetyan H, Sarkisian T et al. Arth. & Rheum., 2011, 63: 1459-1464.
14. Karen LW, Golbach-Marsky R, Hoffman H et al. The NOMID Alliance. 2008, 11 p.
15. Kastner D. Hematology. The American Society of hematology. 2005.
16. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K et al. Pediatrics, 2007, 119: 474-483.
17. Lidar M, Livneh A. The Netherlands Journal of Medicine, 2007; 65(9): 318-324.
18. Livneh A, Langevitz P, Zewer D et al. Arth. Rheum., 1997, 40: 1879-1885.
19. Livneh A, Langevitz P. Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2000, 14: 477-498.
20. McGonagle D, McDermott M. PLoS Medicine, 2006 August, 3(Issue 8): 1242-1248.
21. Niel E, Sherrmann J-M. Joint Bone Spine, 2006, 73: 672-678.
22. Ozen S et al. EULAR recomm. for the management of FMF. Ann Rheum Dis, 2016, 0: 1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
23. Rigante D, LaTorraca I, Ansuni V et al. Eur. Rev. Med. & Pharm. Sci, 2006, 10: 163-171. Sarkisian T, Hayrapetyan H et al. Curr. Drug Targ. Infl. & Allergy, 2005: 113-116.
24. Stojanov S, Kastner D. Current Opinion in Rheumatology, 2005, 17: 586-599.
25. Touitou I, Grandemange S. 2010, Amsterdam, The Netherlands, P01.2: 27-29.
26. Vitale A, La Tore F, Fede C et al. 5th Int. Cong. FMF & SAID, 2008, 26/2, 60, p. 202.