



**ПЕРИОДИЧЕСКАЯ  
БОЛЕЗНЬ. ЧТО ВАЖНО  
ЗНАТЬ?**

# Определение

**Периодическая болезнь** (или *армянская болезнь*, или *наследственный семейный амилоидоз без невропатии*, или *средиземноморская семейная лихорадка*, другие названия: *пароксизмальный синдром Джэйнуэя — Мозенталя*, *периодический перитонит*, *синдром Рейманна*, *болезнь Сигала — Маму*) — сравнительно редкое генетически обусловленное наследственное заболевание, проявляющееся лихорадкой, периодически рецидивирующим серозитом и относительно частым развитием амилоидоза.

# Исторические сведения

- **1629 г.** Aubrey - писал о страдании, проявляющееся ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе.
- **1806 г.** Heberden - описал схожие симптомы с малярией
- **1908 г.** Janeway, Mosenthal - описали “необычный пароксизмальный синдром”
- **1938 г.** Л.Оганесян и В.Авагян - первое полное описание периодической болезни в Армении

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# Исторические сведения

- **1942 г.** Wolf, Wolff - приводят данные о длительно текущих лихорадках психогенного генеза
- **1945 г.** Siegal - охарактеризовал “доброкачественный пароксизмальный перитонит”
- **1948 г.** Reimann - объединил периодическую лихорадку, доброкачественный пароксизмальный перитонит, перемежающуюся артралгию, циклическую нейтропению, миастению в понятие “периодическая болезнь”
- **1952 г.** Mamou, Cattan - установили у больных периодической болезнью нефропатию типа хронического нефрита, указали на семейный характер заболевания

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012

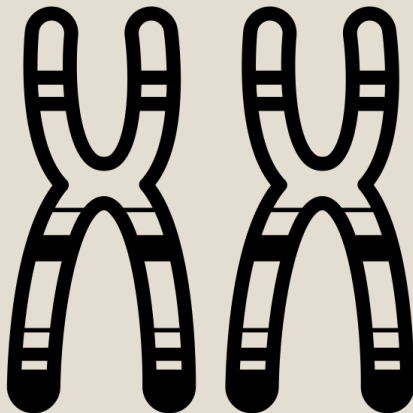
# Историческая справка

- 1961 г. Heller H. описал клинику аутосомно-рецессивного заболевания с артритами, амилоидозом почек, и впервые предложил термин “Семейная средиземноморская лихорадка”
- 1972-74 гг. Goldfinger S. впервые сообщил о положительном лечебном действии колхицина при ПБ
- 1986 г. Zemer et al. плацебо-контролируемыми исследованиями подтвердили эффективность колхицина
- 1992 г. M. Pras & E. Nevi локализовали локус гена, ответственного за развитие ПБ
- 1997 г. двумя независимыми консорциумами: French FMF Consortium и International FMF Consortium клонирован ген MEFV (MEediterranean FeVer)

В России начало изучения ПБ связано с именами акад. Е.М. Тареева и В.А. Насоновой (1959), а впоследствии также О.М. Виноградовой (1966-1987).

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# ЭТИОЛОГИЯ



- Причиной заболевания является мутация гена *MEFV* (**M**editerranean **F**e**V**er), локализованного на коротком плече 16-й пары хромосом.
- Ген имеет сложную структуру
- Описано не менее 180 мутаций
- Фенотипические проявления зависят от спектра мутаций и их локализации в имеющихся 10 экзонах

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012



## Мутации гена MEFV:

- *миссенс*: замена нуклеотида, сопровождающаяся заменой аминокислоты в составе белка;
- *нонсенс*: замена нуклеотида, сопровождающаяся замещением информационно-значимого кодона на стоп-кодон
- *нейтральные мутации*: замена нуклеотида, не сопровождающаяся изменением фенотип
- *интронные мутации*: 1 дупликация, 2 инсерции, 2 делеции

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# Наследственность

## **Аутосомно-рецессивный тип:**

- наличие мутаций на аутосоме (не на половых хромосомах X или Y)
- наследование от обоих родителей
- одинаковая заболеваемость среди женщин и мужчин
- риск заболевания повышен при кровнородственном браке или в изолированных популяциях

## **Варианты наследования:**

- *наличие одной мутации:* простые гетерозиготы
- *наличие двух разных мутаций:* компаунд-гетерозиготы
- *наличие двух одинаковых мутаций:* гомозиготы

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012



# Наследственность

Здоровый  
«носитель»:  
отец



Здоровый  
«носитель»:  
мать



Здоровый:  
Шансы 1:4



Здоровые «носители»: шансы 1:2



Больной:  
Шансы 1:4

# Патогенез

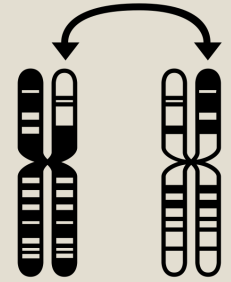
**MEV1** кодирует белок пирин ( (*pyros* – огонь, лихорадка – греч.) или маренострин ( *mare nostrum* – Средиземное море – лат.) )

## Пирин:

- Состоит из 781 аминокислоты
- Экспрессируется в клетках миелоидного ряда
- Является специфическим медиатором воспаления
- Участвует в регуляции трех клеточных процессов: апоптоз, сигнальной системы цитоскелета, контролирующей эндогенное воспаление, и секрецией цитокинов.

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# Патогенез



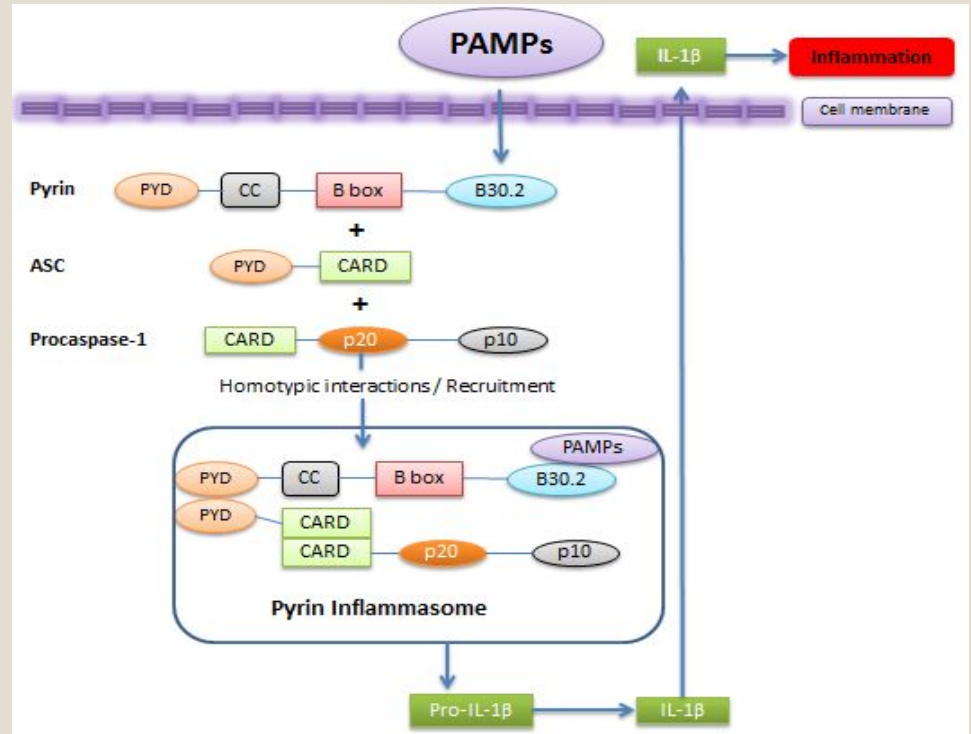
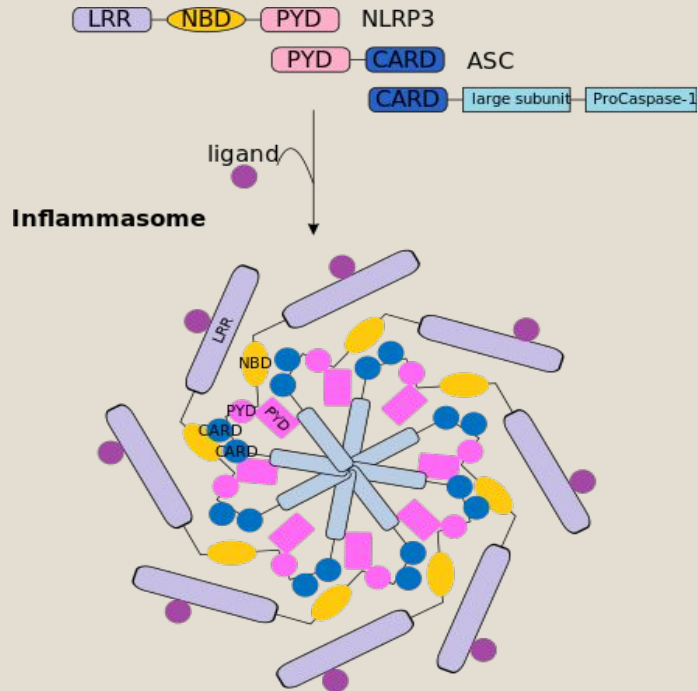
## Мутация MEFV

*«Секвестрационная» гипотеза - мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу 1*

*Гипотеза «пириновой инфламмосомы» - пирин подобно криопирину способен участвовать в формировании инфламмосомы*

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Патогенез



# Эпидемиология

- Заболеванием страдают более 100 тыс. пациентов
- Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах, населяющих страны средиземноморского бассейна.

<i>Этническая группа</i>	<i>Максимальная распространенность</i>	<i>Частота носительства гена MEFV</i>
Сефарды	1:250	1:5- 1:8
Ашкеназы	1:73000	1:135
Армяне	1:100	1:4-5
Турки	1:395	1:7
Арабы	1:100	1:5

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# Эпидемиология

- В ЦМГ РА с 1997 г. по 2012 г. было исследовано более 20000 пациентов с Периодической болезнью
- У мужчин и женщин заболевание встречается с одинаковой частотой
- **Частота бессимптомного носительства мутаций в Армении составляет в среднем 1:4**

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# Возраст начала заболевания

Возраст больных	Частота дебюта
До 10	50%
10-20	29%
20-30	14%
30-40	3-5%
41 и старше	1%

**Раннее начало периодической болезни сопровождается более тяжелым и нередко атипичным течением заболевания**

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012

# Основные клинические синдромы

*Лихорадка*



*Абдоминалгия*



*Торакалгии*



*Суставной синдром*





# Лихорадка

- **Постоянный синдром**
- Часто сопровождается ознобом
- Длительность, как правило, 12-24 ч
- Температура **38 - 40 С**
- Возможно сохранение субфебрилитета после приступов

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

Периодическая болезнь. Монография. / О.М. Виноградова/ 1973

# Абдоминалгия (боль в животе)

- Второй по частоте встречаемости и наиболее кардинальный симптом (80,4 - 91%)
- Морфологическая основа - асептический перитонит
- Типичная картина острого живота
- Преимущественная локализация - правое подреберье, правая подвздошная область, эпигастрий
- Сопровождается диспептическим синдромом
- Продолжительность 1 - 3 суток
- Встречается как изолированно ( 59%), так и в сочетании с другими

проявлениями

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012.  
Периодическая болезнь. Монография. / О.М. Виноградова/ 1973

# Локализация болей в животе

Область локализации	Частота (%)
Правое подреберье	38
Левое подреберье	5
Верхняя половина живота	7
Нижняя половина живота	8
Правая подвздошная область	21
Левая подвздошная область	5
Правая половина живота	7
Левая половина живота	2
Пупочная область	9
Эпигастральная область	25
Весь живот	16

# Торакалгия

- Частота встречаемости - 30%
- Морфологическая основа- асептический плеврит и/или перикардит
- Диффузный, односторонний или двусторонний характер
- Продолжительность до 3 -4 дней
- Иррадиация - в спину, шею
- В редких случаях (1%) диагностируются ателектазы, инфильтраты, элементы бронхиальной обструкции

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

Периодическая болезнь. Монография. / О.М. Виноградова/ 1973

# Суставной синдром

- Частота поражения суставов от 30 - 80 %
- Продолжительность 4 - 7 дней
- Проявляется острыми рецидивирующими артритами
- Морфологическая основа - асептический синовит
- Типично моноартикулярное (одна группа суставов) поражение
- Чаще всего поражаются коленные суставы
- Часто проявляется одновременно с развитием лихорадки
- Редко развиваются хронические деструктивные артриты

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012. Периодическая болезнь. Монография. / О.М. Виноградова/ 1973

# Другие проявления заболевания

*Аура (38-50%)*



*Кожные проявления (35%)*



*Мышечные проявления (40%)*



*Поражение нервной системы (30%)*



# Кожные проявления



Рожеподобная эритема



Сыпь по типу геморрагической пурпуры



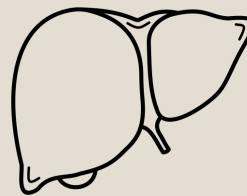
Розеолезная сыпь

# Другие проявления заболевания

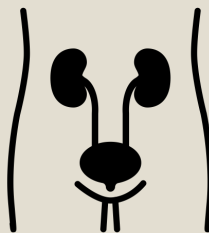
*Поражение ССС*



*Гепатомегалия и спленомегалия (25 – 30 %)*



*Поражение МПС*





# Ассоциированные и сопутствующие заболевания

Ассоциированные с ПБ васкулиты:

- Геморрагический васкулит Шенлейна - Геноха ( 2,6 - 5%)
- Болезнь Бехчета ( 4%)
- Узелковый полиартериит ( 0,8 - 1%)

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

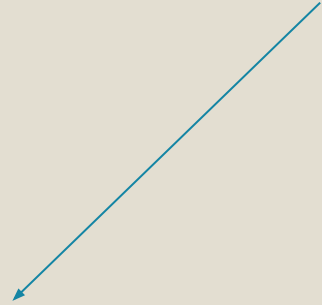
# Ассоциированные и сопутствующие заболевания

Сопутствующие иммуновоспалительные заболевания:

- Болезнь Крона, Неспецифический язвенный колит
- Ювенильный ревматоидный артрит
- Неамилоидные поражения почек

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

Осложнения



***Амилоид***

***ОЗ***



*Спаечная болезнь*

# АМИЛОИДОЗ

- Носит системный характер
- Преимущественно поражаются почки
- Не является обязательным компонентом ПБ
- Характеризуется синтезом амилоида AA типа
- Может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением болезни
- Сочетание мутаций генов MEFV и SAA1 является фактором риска

## развития амилоидоза

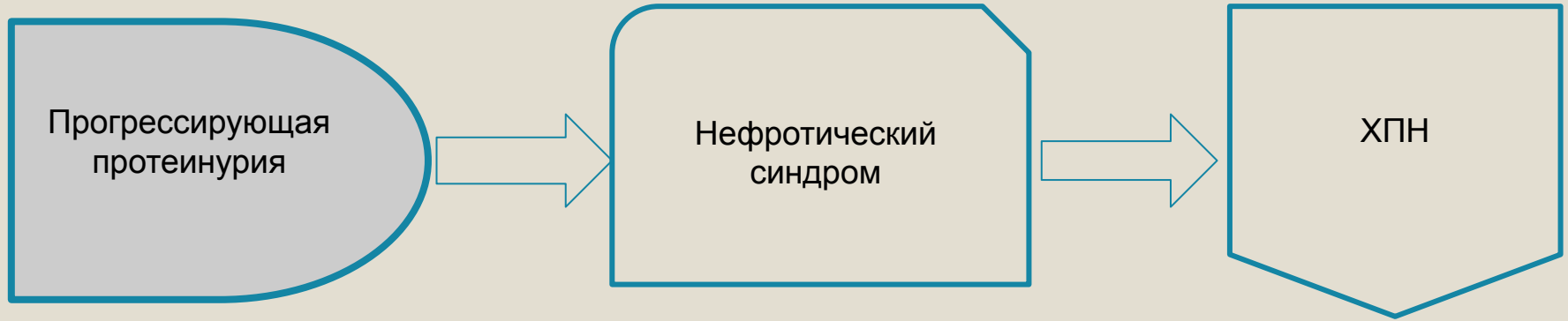
Самый распространенный наследственный амилоидоз у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# АМИЛОИДОЗ

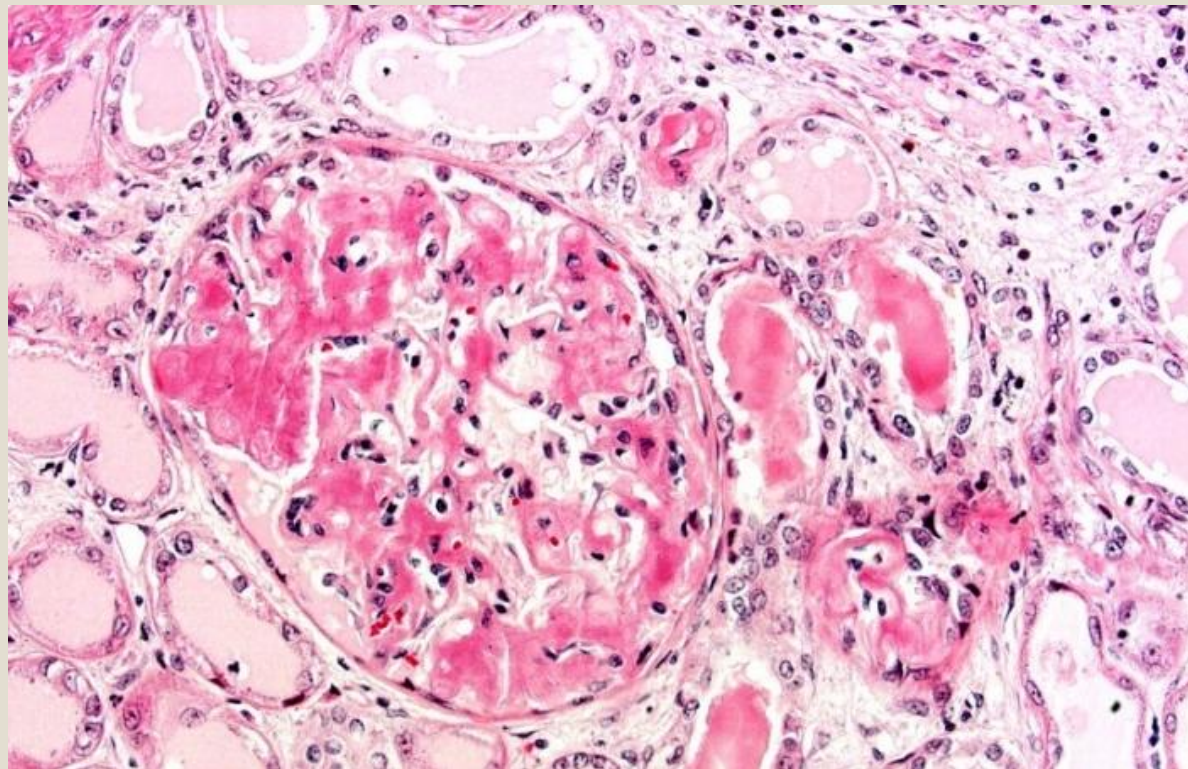
- В основном появляется при отсутствии лечения до 40 лет
- Максимальная частота развития составляет 75%
- До появления терапии у пациентов в возрасте до 15 лет в амилоидоз развивался в 16,2% случаев
- После внедрения колхицина в лечебную схему с 2003 до 2012 года В РДЦ ПБ встречались лишь единичные случаи амилоидоза

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Стадии почечного поражения



# АМИЛОИДОЗ



# Спаечная болезнь

- Развивается как в результате асептического перитонита, так и оперативных вмешательств
- В 3% случаев спаечная болезнь осложняется механической кишечной непроходимостью
- Характеризуется периодами афебрильных абдоминальных болей с задержкой газов и вздутием живота

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.



# Диагностика

```
graph TD; A[Диагностика] --- B[Диагностические критерии по Tel- Hashomer (1997-2000)]; A --- C((Результаты генетического исследования));
```

Диагностические критерии по  
Tel- Hashomer (1997-2000)

Результаты  
генетического  
исследования

# Диагностические критерии по Tel-Hashomer (1997- 2000)

Большие критерии:

- типичные повторные приступы лихорадки с серозитом (  $\geq 3$  приступов,  $\geq 38$  C температура, 12-72 ч.)
- перитонит
- плеврит и/или перикардит
- артрит
- изолированная лихорадка

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Диагностические критерии по Tel-Hashomer

Малые критерии:

1. Неполные приступы
  - a.  $T \leq 38\text{ C}$
  - b. Приступы длительностью 6-12 часов или 3-7 дней,
  - c. Отсутствие симптомов перитонита во время абдоминальных приступов
  - d. Локализованная абдоминальная боль
  - e. Артриты других суставов
2. Боли напряжения в нижних конечностях
3. Благоприятный ответ на терапию колхицинов

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Диагностические критерии по Tel-Hashomer

Вспомогательные критерии:

- Семейный анамнез по ПБ
- Соответствующее ПБ этническое происхождение
- Возраст начала заболевания до 20 лет

Особенности приступов:

- острые приступы, требующие нахождения в постели
- спонтанные ремиссии
- бессимптомные интервалы
- транзиторный воспалительный ответ
- эпизодическая протеинурия/гематурия
- непродуктивная лапаротомия или удаление нормального “белого” аппендикса
- кровнородственный брак родителей

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Диагностические критерии по Tel-Hashomer

Клинический диагноз периодическая болезнь ставится на основании:

≥ 1 большой критерий, или

≥ 2 малых критериев, или

1 малый плюс ≥ 4 из 5 первых вспомогательных критериев, или

1 малый критерий плюс ≥ 5 любых вспомогательных критериев

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Генетическая диагностика

- основана на молекулярно - генетическом тестировании мутации гена MEFV
- положительный генетический диагноз требует наличия одной мутации в гомозиготном или двух мутаций в компаунд-гетерозиготном состояниях.
- отрицательный результат генетического исследования не исключает диагноз ПБ
- отсутствие мутаций у значительного числа больных с положительным фенотипом ПБ диктует необходимость рассмотрения гипотезы и о возможном втором, пока еще не выявленном гене ПБ.

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Генетическая диагностика

Доклинический диагноз	Генетический диагноз	Окончательный диагноз
ПБ	+/+, +/-, -/-	ПБ
ПБ подозревается	+/+ +/- , -/-	ПБ ПБ подозревается
Не ПБ (отсутствие клиники)	+/+ +/- -/-	Доклиническая стадия Носитель Здоровый

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Лабораторная и инструментальная диагностика

- лейкоцитоз с нейтрофилезом в сочетании с повышенными показателями острофазного воспаления: СОЭ, СРБ, SAA - протеин
- на рентгенограмме легких – утолщение плевры, возможен незначительный выпот в плевральной полости
- на Эхо-КГ – утолщение перикарда, редко – наличие перикардального выпота.
- Для контроля субклинического воспаления у детей наиболее чувствительный критерий – SAA-протеин в крови (по сравнению с СОЭ, СРП, фибриногеном)
- Транзиторная или персистирующая протеинурия, выявленная в течение болезни, указывает на присоединение амилоидоза

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012.



# Дифференциальная диагностика

Группа аутовоспалительных заболеваний с типом наследования по закону Менделя:

- Наследственные периодические лихорадки
- PAPA синдром (Пиогенный артрит, пиодерма, акне)
- Majeeed синдром
- Ghosal синдром
- Blau синдром
- DIRA синдром (Дефицит IL1R антагониста)

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Дифференциальная диагностика

Группа аутовоспалительных заболеваний с мультифакториальным типом наследования:

- Болезнь Крона
- ЮИА с системным началом
- Болезнь Стилла
- Болезнь Бехчета
- Schnitzler синдром

- Подагра

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Дифференциальная диагностика

## Наследственные периодические лихорадки (Hereditary Periodic Fever Syndromes)

- Периодическая болезнь или Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)
- Гипер-IgD с синдромом периодической лихорадки (HIDS)
- Синдром периодической лихорадки, ассоциированный с фактором некроза опухоли ФНО (TRAPS) Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS):
- Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)
- Muckle-Wells синдром (MWS)
- Хронический инфантильный неврологический, кожный и суставной синдром (CINCA) Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии РАМН им. А.А.Микашевского, 2019.
- NLRP12- ассоциированные болезни (NLRP12AD)

# Дифференциальная диагностика

Включает также заболевания, протекающие с:

- абдоминальными болями и клиникой “острого живота” (механическая тонкокишечная непроходимость, аппендицит, мезаденит, почечная колика, пиелонефрит, аднексит, панкреатит, холецистит, дивертикулит и др.);
  - торакальными болями (туберкулез, ТЭЛА, плевриты, пневмоторакс );
  - артритами (остеоартроз коленных суставов, серонегативные артриты, ювенильный ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, септические артриты, васкулиты и др.);
  - гломерулонефриты, ТИН
  - лихорадка при инфекционных заболеваниях ( ВИЧ - инфекция, туберкулез, малярия, бруцеллез)
- Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” - здоровья детей и подростков, 2012.

# Лечение

## Цели терапии Периодической болезни:

- достижение ремиссии
- профилактика развития осложнений
- купирование приступов

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Лечение

Основным препаратом патогенетической терапии периодической болезни является **Колхицин**.

Механизмы действия:

- взаимодействие с внутриклеточными микротубулами, связывании  $\beta$ -тубулина в комплексы
- нарушение митоза, ингибирование участия микротубул
- предупреждение активации нейтрофилов
- снижение экспрессии адгезированных молекул на поверхности мембран нейтрофилов и эндотелиальных клеток, что препятствует транспорту гранул внутри клеток и секреции медиаторов
- торможение активности дериватов супероксида
- **ингибирование транспорта коллагена во внеклеточное пространство**

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Побочные эффекты Колхицина

- Временная алопеция
- Диспепсия ( тошнота, рвота, диарея)
- Миелосупрессия ( лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения)
- Повышение печеночных ферментов
- Депрессия
- Миопатия
- Периферические невриты
- Аллергические реакции

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Схема назначения Колхицина

Для детей:

- до 5 лет - 0,5 мг/сут
- 5 - 10 лет - 1 мг/сут

Для взрослых:

- 1,5 - 2 мг/сут

Максимальная суточная доза - 3 мг/сут

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow



# Эффективность терапии Колхицином

- Длительный прием колхицина при ПБ способствует полной ремиссии у 60-75% пациентов
- У 30% пациентов достигается неполная ремиссия
- У 5% больных наблюдается резистентность
- **В большинстве случаев колхицин предотвращает развитие системного амилоидоза**
- У около 30% M694V- гомозигот развивается амилоидоз.

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

# Современный подход к терапии

Основа - использование генноинженерных биологических препаратов:

- Инфликсимаб (Ремикейд®) – моноклональные АТ к ФНО – 3-5 мг/кг; (30000 рублей)
- Этанерцепт (Энбрел®) – растворимые рецепторы к ФНО – 25 мг – 2 раза в неделю; (50 000 рублей в месяц)
- Анакинра – блокатор ИЛ-1 $\beta$  (рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов к ИЛ-1 $\beta$ ) – 1-2 мг/кг ежедневно, п/к ( 1400 \$ )
- Канакинумаб (Иларис)- МАВ к ИЛ-1 $\beta$  – 150-300 мг/4 недели ( ~500 000р)

Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Г.Амарян, Т.Саркисян, А.Айрапетян. - Ер.: Медицинский комплекс “Арабкир” – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

# Симптоматическая терапия

В качестве симптоматической терапии во время атак используются нестероидные противовоспалительные препараты:

- Нимесулид до 200 мг/сут
- Мелоксикам до 15 мг/сут
- Целекоксиб до 400 мг 1 р/сут

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Экспертное мнение лекторов Григоряна В.О , Галстяна А.В.

# Врачебная тактика

Доклинический диагноз	Генетический диагноз	Окончательный диагноз	Лечение
ПБ	+/, +/-, -/-	ПБ	<u>Колхицин</u> ГИБП
ПБ подозревается	+/ +/-, -/-	ПБ ПБ подозревается	<u>Колхицин</u> /ГИБП Наблюдение, контрольная колхициноterapia, контроль SAA в крови
Не ПБ (отсутствие клиники)	+/ +/- -/-	Доклиническая стадия Носитель Здоровый	Контроль <b>Нет лечения</b> <b>Нет контроля</b>