

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Барсук Мария Вадимовна

**Особенности клинического течения и исходы периодической болезни на
современном этапе**

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Рамеев Вилен Вилевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Определение периодической болезни.....	10
1.2 Патогенез периодической болезни	12
1.3 Клиническая характеристика периодической болезни	13
1.4 Критерии оценки тяжести и активности периодической болезни	21
1.5 Эффективность колхицина и проблема колхицинорезистентности	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Клинические методы исследования	38
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	39
2.4 Статистическая обработка результатов	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1 Клиническая характеристика больных с периодической болезнью	42
3.2 Особенности течения периодической болезни. Нетипичные формы	55
3.3 Проблема колхицинорезистентности и оценки эффективности лечения.....	70
3.4 Многофакторная модель колхицинорезистентности.....	79
3.5 Подходы к оптимизации диагностики периодической болезни	85
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Периодическая болезнь (ПБ) является базовой клинической моделью аутовоспалительных заболеваний. Несмотря на относительную редкость моногенных аутовоспалительных лихорадок, изучение ПБ вскрывает клинические аспекты аутовоспаления, касающиеся широкого круга распространенных воспалительных заболеваний – подагры, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, системных заболеваний соединительной ткани, интерстициальных болезней легких и других патологий [34].

Изучение подходов к диагностике воспалительных заболеваний на основе ПБ дает почву для критического анализа сложившихся шаблонов в прочтении результатов генетических тестов.

Как нозологически самостоятельная единица, ПБ была выделена S.Siegal в 1945 году под названием "доброкачественный пароксизмальный перитонит" [100]. В работах E.Sohar и О.М.Виноградовой продолжено описание и уточнение клинической картины заболевания [4, 86]. Типичные признаки болезни включают стереотипные приступы доброкачественного перитонита в сочетании с лихорадкой, артралгиями.

После открытия мутации гена MEFV в 1997 [13, 21] в широкую клиническую практику вошло генетическое исследование для подтверждения диагноза ПБ, что одновременно позволило обнаружить нетипичные и «стертые» формы. Так, Aydin O, et al. среди 2020 пациентов с ПБ выделили подгруппу больных, у которых дебют клинических проявлений приходился на период старше 40 лет. В данной группе проявления заболевания характеризовались более низкой частотой лихорадки, снижением частоты типичных мутаций в 10 экзоне гена за счет увеличения доли мутаций в других экзонах [84].

В основе заболевания лежит воспалительная реакция, которую оценивают по уровню «С»-реактивного и SAA-белков [97, 109]. Выявление активности

воспаления по этим параметрам является основой для оценки риска осложнений, в первую очередь, вторичного АА-амилоидоза [1, 16]. По данным О.М. Виноградовой амилоидоз был диагностирован у 41,3% больных ПБ и был главным фактором неблагоприятного прогноза развития почечной недостаточности и предиктором смертности у больных ПБ [4]. Основным методом лечения ПБ и предотвращения амилоидоза является колхицин. Препарат сохраняет значение как главный метод лечения, однако эффективен не у всех больных [36, 39]. В условиях современных возможностей назначения средств антицитокиновой терапии особую актуальность приобретает определение критериев и распространенности колхицинорезистентности [30, 40, 47].

Степень разработанности темы исследования

Внедрение генетического тестирования изменило парадигму диагностики заболевания. Было установлено, что периодическая болезнь охватывает более широкий географический ареал и поражает популяции, ранее считавшиеся неэндемичными (народы Кавказа, крымские татары, европейцы, азиаты, арабы) [12, 64, 65, 71, 75, 103]. Мутации гена MEVF не ограничиваются рамками только ПБ, нетипичные варианты выявляют и при других заболеваниях соединительной ткани (Синдром Стилла, псориаз, анкилозирующий спондилит и др. [3, 25, 80]. В литературе обсуждаются также вопросы критериев оценки эффективности терапии, в частности проблем колхицинорезистентности [30,39,47], при этом отсутствуют масштабные исследования оценивающие распространенность колхицинорезистентности и ассоциированные с ней риски.

Цель и задачи исследования

Цель работы:

Определить особенности течения периодической болезни на современном этапе, оценить эффективность применяемых клинических и генетических

критериев диагностики для решения практических задач улучшения лечения периодической болезни, профилактики АА-амилоидоза.

Задачи:

1. Охарактеризовать изменения клинко-лабораторных проявлений ПБ на основе сопоставления группы исследования с ретроспективной группой больных, диагностированных в условиях ограниченных возможностей генетической верификации диагноза и малой доступности альтернативных колхицину методов лечения.
2. Выявить и описать варианты нетипичного течения ПБ, оценить риски в этой подгруппе больных ПБ
3. Оценить актуальность проблемы колхицинорезистентности, обосновать критерии и показать риски, связанные с ней
4. Обобщить и соотнести значимость различных факторов колхицинорезистентности на основе многофакторной предсказательной модели, показать определяющее значение колхицинорезистентности и нетипичных вариантов течения ПБ в осложнении заболевания вторичным АА-амилоидозом.
5. На основе построения многофакторной модели обосновать приоритетные задачи диагностики и лечения ПБ, предложить оптимальный алгоритм диагностики и тактики ведения больных ПБ, предложив практические клинические рекомендации для использования в клинической практике.

Научная новизна

В работе впервые показано изменение клинического фенотипа ПБ под влиянием современных критериев диагностики заболевания. Эти критерии, с одной стороны, позволили обозначить значение генетического исследования и обеспечить патогенетическое обоснование диагноза ПБ; с другой стороны, широкое применение методов генетической диагностики привело, к усложнению дифференциального диагноза. В работе показана необходимость комплексного подхода к диагностике на основе всей совокупности клинических данных. Важной

заслугой работы является обоснование проблемы колхицинорезистентности как ключевой диагностической задачи на современном этапе.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе предложена схема диагностики ПБ, в которой четко показана ключевая роль предсказания и выявления колхицинорезистентности, сформулированы практические критерии ее определения. Показана принципиальная вариабельность течения ПБ, что может создавать иллюзию благоприятного прогноза заболевания.

В этой связи важное значение имеет тщательный анализ анамнеза на протяжении многих лет заболевания. С этой целью предложен полезный инструмент практической периодизации ПБ на декады с подсчетом долей декад, в течение которых наблюдалось то, или иное проявление.

В частности, такой подход может быть использован при оценке острых артритов, как важнейшего фактора предсказания колхицинорезистентности. Результаты работы дают широкие основания для обоснования в Минздраве РФ новой редакции практических рекомендаций по ведению больных ПБ.

Методология и методы исследования

Проведено когортное двунаправленное исследование. В ретроспективной части исследования анализировали результаты обследования 186 больных, в проспективной участвовали 130.

Больные ретроспективной группы (группа 2) оценивались на основании доступной медицинской документации за предыдущие 20 лет исследования ПБ в клинике.

Группа больных, непосредственно наблюдаемых автором в центре, специализирующемся на проблеме ПБ за последние 5 лет, составила группу проспективного наблюдения (группа 1), в этой группе проводили также

анкетирование по опросникам оценки тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al. [35], ISSF (международная шкала тяжести периодической болезни) [48], ADDI (индекс повреждения при аутовоспалительных заболеваниях) [50], AIDAI (Индекс активности аутовоспалительных заболеваний) [110], FMF50 [69].

В дальнейшем в группе 1 проводили проспективное наблюдение посредством контрольных врачебных осмотров, повторного анкетирования и лабораторного контроля провоспалительных маркеров. На основании полученных сведений выполнена статистическая обработка материала.

Положения, выносимые на защиту

1. ПБ в настоящее время характеризуется существенным изменением клинического фенотипа заболевания с расширением этногеографической структуры, увеличением доли гетерозигот (с 9% до 26,2%, $p=0,0001$), снижением частоты типичных проявлений (лихорадки, перитонита, острого артрита) и появлением нетипичных форм.

2. Длительные спонтанные ремиссии также, как и нетипичное течение ПБ, чаще не значат наступление истинной ремиссии, не снижают риск осложнений и требуют тщательной оценки субклинической воспалительной активности.

3. У 51,8% отмечается недостаточный ответ на лечение колхицином (колхицинорезистентность), на который указывают сохраняющиеся, даже редкие, приступы ПБ и/или любое повышение уровней маркеров воспаления, в том числе вне приступов ПБ. Диагностика колхицинорезистентности является главным вектором определения риска амилоидоза. Предсказать колхицинорезистентность можно по наличию острых моноартритов, в меньшей степени – гомозиготному носительству мутации M694V, в особенности у лиц с нетипичными абдоминалгиями.

4. Приоритетной задачей диагностики ПБ является выявление и предсказание колхицинорезистентности как третий этап после проверки

соответствия заболевания критериям Eurofever/PRINTO и адаптации по критериям Тель-Хашомер. Такой подход обеспечивает не только нозологическую достоверность ПБ, но и максимально ранний выход на эффективную тактику лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно - пунктам 1, 2, 3, 4, 5 паспорта научной специальности Ревматология.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 03 апреля 2026 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского и Университетской клинической больницы №3 (Клиники Тареева) ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор участвовала во всех этапах исследования: выбора направления научной работы, разработке дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автор непосредственно участвовала в наборе пациентов, заборе биологических образцов, формировании базы данных, проводила статистическую обработку и анализ полученных результатов, формулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI), 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 3 иных публикации по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на 107 страницах машинописного текста и включает введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список обозначений и сокращений, список используемой литературы. В диссертации представлено 37 таблиц, 17 рисунков. Список литературы включает 110 источников, в том числе 12 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение периодической болезни

Периодическая болезнь – моногенное аутовоспалительное заболевание (AB3), характеризующееся рецидивирующими приступами лихорадки, серозитов, с вовлечением суставов и кожи [54]. Серозиты, в т.ч. перитонит, являются асептическими и носят доброкачественный характер со спонтанным разрешением.

Распространенность ПБ варьирует в зависимости от этнической принадлежности. По данным различных исследований среди армян частота ПБ варьирует от 100 до 500 случаев на 100 000 населения [23, 24, 58, 60]. Частота среди турков оценена наиболее точно благодаря общенациональному многоцентровому исследованию и составляет 1:1000 [15]. Среди евреев распространенность составляет 100 случаев на 100 000 населения [29], но в зависимости от этнической подгруппы варьирует от 1,37 случаев на 100 000 у евреев-ашкенази до 100–400 случаев на 100 000 у евреев-сефардов [68].

Открытие гена периодической болезни и ряда родственных состояний на рубеже тысячелетий позволило Дэниелу Кастнеру и Майклу МакДермотту в 1999 году предложить термин «аутовоспаление» [72], который поначалу был противопоставлен термину «аутоиммунитет», т.к. описывал состояния, в инициации которых основную роль играют генетически детерминированные реакции врожденного иммунитета (ВИ). Открытые гены затрагивали функцию исключительно клеток врожденного иммунитета – нейтрофилов, макрофагов и др., спонтанная активация которых под влиянием мутаций приводила к гиперпродукции интерлейкина 1 и белков острой фазы воспаления [78], в то время как механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т или В-лимфоцитов при аутовоспалении не были задействованы [44]. Аутовоспалительные заболевания характеризуются периодическими спонтанными приступами с поражением серозных оболочек, суставов, желудочно-кишечного тракта, кожи и высоким риском вторичного АА-амилоидоза.

ПБ и родственные ей криопиринопатии, гипериммуноглобинемия D (дефицит

мевалонаткиназы), TRAPS-синдром составили группу моногенных аутовоспалительных заболеваний. Круг таких моногенных аутовоспалительных заболеваний постепенно расширялся и в настоящее время включает не только моногенные варианты, но также полигенные заболевания, обусловленные наследственными дефектами в нескольких звеньях врожденного иммунитета [44, 78]. Существуют также приобретенные варианты аутовоспалительных заболеваний, предпосылки для развития которых, даже наследуемые, не связаны с собственно патологией врожденного иммунитета или механизмами воспаления. Примерами таких заболеваний являются подагра, синдром цитокинового шторма при коронавирусной и других инфекциях, цитокинопосредованные проявления, индуцированные моноклональными гаммапатиями и другими опухолями [78].

Наконец, большинство воспалительных заболеваний характеризуется смешанными механизмами воспаления, при которых сочетаются аутовоспалительные и аутоиммунные компоненты воспаления [44]. Например, при системной красной волчанке могут сочетаться несомненно аутоиммунные по механизму гломерулонефрит и гемолитическая анемия с преимущественно аутовоспалительными интерферопосредованными механизмами кожного или суставного поражения. В патогенезе ревматоидного артрита не вызывает сомнений принципиальная патогенетическая роль аутореактивных Т-лимфоцитов, индуцирующих формирование внутрисуставного паннуса, но в то же время синовиальный экссудат представлен в основном нейтрофилами, а среди факторов, предрасполагающих к возникновению ревматоидного артрита большое значение имеет носительство патогенных изовариантов главного комплекса гистосовместимости, функционирующего в составе дендритных клеток – типичных представительниц системы врожденного иммунитета [44]. Таким образом, редкие в клинической практике моногенные модели аутовоспаления, такие как периодическая болезнь, имеют отношение к широкому кругу распространенных воспалительных заболеваний, что придает высокую значимость изучению моногенных аутовоспалительных заболеваний.

1.2 Патогенез периодической болезни

Ген MEFV, мутации в котором ответственны за развитие ПБ, локализуется на коротком плече 16-ой хромосомы. Он состоит из 10 экзонов и кодирует 781 аминокислоту белка пирина (иначе «маренострин») [13, 21]. В физиологических условиях пирин существует в фосфорилированной форме и связан с ингибирующими активностью белками. Пирин преимущественно экспрессируется в клетках врождённого иммунитета, включая гранулоциты, моноциты, дендритные клетки, а также синовиальные и серозные фибробласты [107].

Большинство мутаций приходится на 10 экзон гена MEFV, по данным отдельных работ 6,4% мутаций находятся вне 10 экзона [63]. Согласно мета-анализу [105] наиболее частыми мутациями являются M694V (36,9%), V726A (13,9%), M680I (11,4%), E148Q (3,4%) и M694I (2,9%), в то время как 28,8% мутаций имели неопределенный характер.

При периодической болезни из-за мутации в гене MEFV нарушается взаимодействие продукта гена белка пирина с цитоплазматическими микротрубочками и киназами, что способствует образованию провоспалительной пириновой инфламмасы. Когда пириновая инфламмаза собирается, она активирует каспазу-1 для преобразования проинтерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и проинтерлейкина-18 (ИЛ-18) в их зрелые формы — ИЛ-1 β и ИЛ-18. Активация инфламмасы запускает каскад воспалительных реакций, инициирующих процесс программируемой некротической гибели клетки — пироптоз [79].

Базовым механизмом аутовоспаления является гиперпродукция интерлейкина-1 вследствие активации криопириновой инфламмасы — внутрицитоплазматического макромолекулярного комплекса, названием которого определяют основной белок-сенсор. Криопирин (в молекулярно-биологической номенклатуре чаще используют аббревиатуру NLRP3, NLRP3-инфламмаза) распознает различные микробные продукты и эндогенные “сигналы опасности” — типовые молекулы-паттерны, характерные для целого ряда повреждающих патогенов (DAMPs). Активация этого белка приводит к объединению через ряд

посредников (ASC, CARD-белки, кардиолипин и др.) с прокаспазами. В свою очередь активация каспазы-1 инициирует продукцию IL-1 β и IL-18 и, соответственно, воспаление.

Хорошо изучено 8 основных типов инфламмасом, однако ключевым этапом запуска воспаления в системе врожденного иммунного ответа является активация именно криопириновой инфламмасомы [106]. Остальные инфламмасомы выполняют скорее вспомогательную роль. Так, пириновая инфламмасома, регулирует процессы элиминации отработавших криопириновых инфламмасом, обеспечивая их деградацию в системе аутофагии. Инфламмасома NLRP3 может прямо или косвенно взаимодействовать и с другими белками, мутации которых приводят к другим аутовоспалительным заболеваниям, включая PSTPIP1 (при синдроме PAPA) [14], инфламмасома является основным инструментом в реализации воспаления при подагре и пирофосфатной артропатии [74], а также силикозе легких [101].

1.3 Клиническая характеристика периодической болезни

Приступы ПБ обычно начинаются в детском возрасте до 10 лет, к 20 годам уже около 90% пациентов имеют симптомы болезни [62]. Более поздний дебют заболевания встречается редко [27], так среди японской популяции, которая демонстрирует высокую долю больных с нетипичными приступами, до 37,3% первый приступ случился в возрасте старше 37 лет [66]. Продолжительность приступов в среднем составляет 48-72 часа [86].

Наиболее характерные проявления болезни включены в клинические критерии диагностики и оценки тяжести течения ПБ, утвержденные в 2000 году на 2-й Международной конференции по ПБ и именуются критериями Тель-Хашомер по названию клиники в Тель-Авиве [45], традиционно занимающейся проблемой ПБ (Таблица 1). Согласно этим критериям, диагноз может оцениваться как определенный или вероятный.

Таблица 1 – Диагностические критерии Тель-Хашомер [45]

Большие критерии	Малые критерии
Определенный диагноз: 2 больших или 1 большой + 2 малых критерия. Вероятный диагноз: 1 большой + 1 малый критерии	
Повторяющиеся эпизоды лихорадки, сопровождающейся перитонитом, синовитом или плевритом	Повторяющиеся эпизоды лихорадки
Амилоидоз АА-типа без предрасполагающих заболеваний	Рожеподобная эритема
Положительный эффект продолжительного лечения колхицином	Больные ПБ среди родственников первой степени родства

В 2019 году на основании европейского регистра аутовоспалительных (EUROFEVER) заболеваний были разработаны классификационные критерии для наследственных рецидивирующих лихорадок, таких как периодическая болезнь, периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора некроза опухоли (TRAPS) [8], дефицита мевалонаткиназы, криопирин-ассоциированного синдрома [34].

В соответствии критериями выделяют лиц-носителей патогенных мутаций в гомозиготном и биаллельном компаунд гетерозиготном состоянии в трансположении. В эту же группу включают гетерозиготных носителей патогенных мутаций в случае аутосомно-доминантного типа наследования болезни в семье. Генотип таких пациентов считают подтверждающим и диагностируют ПБ при наличии хотя бы одного из клинических критериев (Таблица 2). Генотип остальных лиц считают неподтверждающим и для диагностики ПБ необходимо наличие уже 2 клинических критериев.

Во время приступов периодической болезни возникают самостоятельно разрешающиеся эпизоды воспаления серозных оболочек, в типичном случае перитонит в сочетании с плевритом и, реже, с моноуставным синовитом. Более редкими серозитами являются – поражение менингеальных оболочек [87] и орхит [90, 95].

Таблица 2 – Классификационные критерии ПБ EUROFEVER [34]

Наличие подтверждающего генотипа гена MEFV и минимум одного из следующих критериев:
Длительность эпизодов - 1 - 3 дня Артрит Боли в грудной клетке Боли в животе
ИЛИ наличие неподтверждающего генотипа гена MEFV и по меньшей мере 2 из следующих критериев:
Длительность эпизодов - 1 - 3 дня Артрит Боли в грудной клетке Боли в животе

Согласно данным исследований распространенность основных симптомов ПБ варьирует в зависимости от этногеографической зоны происхождения пациентов [29]. Перитонит чаще отмечают у армян (96,6%) и евреев (98,4%), но реже у североафриканских арабов (73,0%) и азиатов за пределами Ближнего Востока (64%) [17, 62, 64, 66, 104] (Таблица 3). При этом абдоминалгии без признаков перитонита остаются практически облигатным признаком ПБ (95-100%) [4, 86], и могут быть умеренными и локализованными [4]. Обнаружение типичных признаков перитонита при физическом осмотре (ригидность мышц живота, симптом Щёткина-Блюмберга и отсутствие кишечных шумов) нередко становится причиной необоснованных хирургических вмешательств. От 16 до 40% больных подвергают необоснованной аппендэктомии [22, 99]. Воспалительные атаки могут приводить к спонтанной адгезии серозных оболочек с формированием спаек увеличивают риск необоснованного хирургического вмешательства, однако сами эти вмешательства только усиливают спаечный процесс. Berkun et al. сравнивали группу больных ПБ, которым ранее не проводились хирургические вмешательства с группой лиц, которым была проведена аппендэктомия. В первой группе спонтанную спаечную болезнь наблюдали у 2,1% больных, в то время как во второй группе данное осложнение отмечалось в 3 раза чаще – у 6,7% [92].

В литературе недостаточно данных о влиянии спаечной болезни на

бесплодие, распространенность которого у больных ПБ выше общепопуляционного и составляет порядка 11% [67], однако Nabil et al. наблюдали группу из 74 пациенток с бесплодием и ПБ, где каждая пятая больная (21,6%) ранее проходила оперативное лечение на брюшной полости или малом тазу [94]. По данным более крупных работ, вероятно более важным фактором спаечной болезни является неадекватный контроль воспалительной активности заболевания [67].

Другим типичным проявлением болезни являются торакалгии, частота которых также различается в разных этногеографических зонах. Если наличие данного симптома отмечают около трети больных армян и европейцев Средиземноморья (40,7 и 37,5% соответственно), то частота торакалгий среди евреев-сефардов значительно ниже (2,7-3,2%), также как и среди арабов (9,7%) [17, 60, 62, 64]. В нашей стране по данным О.М. Виноградовой торакалгии отмечались среди 28% больных [4]. Пациенты описывают типичную сильную боль в груди, ограничивающую дыхательную экскурсию грудной клетки. В плевральной полости в реберно-диафрагмальных углах иногда может выявляться экссудат.

Перикардит — редкое проявление ПБ, чаще проявляется длительной загрудинной болью, его наличие подтверждают по результатам инструментальных методов исследования. В Израиле частота перикардита составляет менее 1% [26]. Согласно данным турецкой исследовательской группы, у 60 (2,4%) пациентов с ССЛ из 2468 был как минимум один эпизод перикардита в анамнезе [57].

Таблица 3 – Основные симптомы ПБ среди различных национальностей

Источник	Перитонит (%)	Торакалгия (%)	Лихорадка (%)
Армяне	96,6 [62]	40,7 [62]	97,3 [62]
Турки	84,2-91,9 [15, 20]	18,1 [15]	91,9-84,2 [15, 20]
Европейцы	91,7 [64]	37,5 [64]	100 [64]
Азиаты	64 [78]	24-45 [91]	95,5 [78]
Евреи	93,5-98,4 [61]	3,2-2,7 [60]	38,6 [61]
Североафриканские арабы	73,0 [17]	9,7 [17]	91,8 [17]

Распространенность лихорадки достигает 100% в европейской популяции. Самый низкий показатель характерен для популяции Израиля (38,6%) [61, 64].

Наряду с лихорадкой у пациентов возможны эпизоды субфебрилитета [28]. Более ранние работы не упоминали субфебрильную температуру в качестве проявления ПБ [4, 86].

Поражение суставов при периодической болезни может быть различным: артралгии, острый артрит, а также хронический эрозивный артрит, в том числе с вовлечением аксиального скелета [82] (Таблица 4).

Классические работы Sohar et al. [86] и О.М. Виноградовой [4] описывали в качестве типичного проявления периодической болезни моно- или олигоартрит голеностопных и коленных суставов. По данным современной литературы [33] более половины больных (56%) развивают моноартрит, треть больных (34%) — олигоартрит и лишь у каждого десятого (10%) — полиартрит. С высокой частотой вовлекаются голеностопные (73%) и коленные (52%), значительно реже лучезапястные (16%), тазобедренные (7%), локтевые (7%) и плечевые (7%) суставы.

Таблица 4 – Основные симптомы ПБ среди различных национальностей

Источник	Артралгия (%)	Острый артрит (%)	Спондиартропатия (%)
Армяне	21,2-63,7 [17, 62]	30,5-43,2 [17, 62]	1,1-8,2 [17]
Турки	46,2 [26]	19,6 [26]	6,5- 7 [57, 59]
Европейцы	5,2 [65]	16,7 [36]	Отдельные наблюдения [36]
Азиаты	32-64 [43]	31,3 [80]	Отдельные наблюдения [77]
Евреи	22,8-83,6 [69]	26,1% [100]	0,3 [66]
Североафриканские арабы	16,8 [16]	8,2 [16]	Отдельные наблюдения [94]

По данным Lidar et al. [72] у европейских евреев ашкенази и других европейских национальностей суставной компонент в проявлениях приступов встречался значительно реже, чем у североафриканских сефардских евреев (22,8% против 83,6), у последних также значительно реже ($p=0,04$) выявляли амилоидоз (3,5% против 9,8%) и чаще выявляли признаки колхицинорезистентности ($p<0,001$).

Распространенность артрита в популяциях Армении (30,5%) [82] и Японии (31,3) [66] сравнима с его частотой у лиц европейского ареала [66].

Поражение осевого скелета в виде спондилоартропатии остается редким проявлением болезни, распространенность которой составляет - 8,2% в Армении [82], 7% в Турции [104]. Частота миалгий по разным источникам может достигать 25% [2, 102, 104].

По данным интернационального регистра EVROFEVER диспепсии различных отделов желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и язвенное поражение слизистых, реже перианальной зоны описывают по разным публикациям у каждого третьего (36,2%), а в Восточном Средиземноморье у половины больных (56,6%) [31, 76, 96].

Поражение кожи наиболее часто представлено рожеподобной эритемой (эризипелоид). Сыпь преимущественно локализуется на голених и стопах и представляет собой очерченные эритематозные бляшки до 15 см в диаметре [46]. В Армении эризипелоид выявляют у 24,9%, в Японии – у 19%, тогда как в других регионах только у 3,6-6,9% [17, 15, 64, 62].

В другом исследовании из Иордании MaJeed et al. рецидивирующие кожные проявления выявляли у 43% больных, в т. ч. у 26% наблюдали макуло-папулезную сыпь, у 22% – рожеподобную эритему, у 13% – пурпуру Шенлейна-Геноха, у 11% – ангионевротический отек, у 9% – диффузную эритему ладоней и подошв, у 4% – шелушение ладоней и подошв, у 2% – феномен Рейно и у 2% – подкожные узелки. Несмотря на морфологическое разнообразие кожные проявления у этих пациентов ответили на лечение колхицином [85].

Также зарегистрированы отдельные клинические случаи таких редких поражений кожи как синдром Свита, панникулит, гангренозная пиодермия, пурпура и буллезный эпидермолиз [81], а также развитие афтозного стоматита при Бехчет-подобном синдроме [5].

Наиболее тяжелым осложнением ПБ является вторичный АА-амилоидоз. Его развитие обусловлено неконтролируемой воспалительной реакцией, в ходе которой гиперпродукция сывороточного амилоидного А-белка (SAA-белок),

предшественника амилоида [1, 41, 43, 53, 97], приводит к реализации его конформационной нестабильности и провокации макрофагальной продукции амилоидных депозитов. Амилоидные отложения идентифицируют в биоптатах пораженных органов. Применение микроскопии в поляризованном свете позволяет выявить специфическое свойство амилоида – способность к двойному лучепреломлению. В этом случае окрашенные конго красным амилоидные массы меняют кирпично красный цвет на яблочно-зеленое свечение. Это свойство связано со строгой кристаллоподобной упорядоченностью амилоидных депозитов, которые можно наблюдать при электронной микроскопии в виде неразветвленных фибрилл диаметром от 7,5 до 10 нм [88].

Частота вторичного АА-амилоидоза разнится по данным разных публикаций, но однозначно ниже по сравнению с публикациями прошлых лет. Если ранее утверждалось, что амилоидоз развивается у 20-30% больных [1, 4], то в настоящее время в популяциях наибольшего риска (Армения, Турция) его частота составляет 8,6%, а в популяциях наименьшего (Ближний Восток, Япония) – 0,5-3,7% [17, 15, 62, 88].

Наибольшее клиническое значение при вторичном АА-амилоидозе имеет поражение почек, выделяют несколько стадий: латентную, протеинурическую, нефротическую и уремическую. Амилоидные депозиты находят главным образом в капиллярах и мезангии клубочков, при этом повреждение почечного фильтра приводит к сглаживанию ножек подоцитов и развитию протеинурии. На продвинутых стадиях амилоидоза вовлекаются также канальцы и интерстиций почки с развитием фиброза [19]. Возможно и неамилоидное поражение почек (гломерулонефрит), в исследовании Hambardzumyan из 60 погибших больных с поражением почек у 15,4% больных выявлено неамилоидное поражение почек. [77].

Описан феномен «амилоидной бури», при которой появление протеинурии сопровождается молниеносным повышением уровня сывороточного креатинина не менее чем в 2 раза за короткий период (менее чем 2 недели), чаще такое течение провоцируется сопутствующими инфекциями [75]. В исследовании O.L.Kukuy и

соавт. в подгруппе с таким феноменом амилоидоз выявляли на более раннем этапе от начала первых проявлений ПБ (26,5 лет против 41,55, $p = 0,001$) и достижение терминальной стадии почечной недостаточности или летальный исход у большинства таких пациентов отмечали в течение 1 года с момента включения в исследование [18].

Значительно реже клиническое значение имеет амилоидоз желудочно-кишечного тракта, при котором могут наблюдать экссудативную диарею, в т.ч. с формированием синдрома мальабсорбции [70].

Поражение печени (у 16.2%) и селезенки (у 23.5%) чаще выявляют по их увеличению и/или признакам внутрипеченочного холестаза, однако, по наблюдению Сомак и соавт. [42], увеличение печени коррелирует с уровнем СРБ ($p < 0,05$), а размер селезенки также с уровнями СОЭ, «С»-реактивного белка (С-РБ) и SAA ($p < 0,05$). Таким образом, гепатолиенальный синдром при ПБ в большей степени отражает персистенцию хронического воспаления, чем развитие амилоидоза.

Для поражения других органов чаще характерна клинико-морфологическая диссоциация, т.е. наличие депозитов амилоида, обнаруживаемых при биопсии, но не сопровождаемых значимыми клиническими изменениями.

Так, несмотря на существенные гистологические изменения в эндокарде, строме миокарда, а также сосудистых стенках амилоидная кардиомиопатия в исследовании [77] только в 2 из 60 случаев аутопсии стала причиной развития сердечной недостаточности и летального исхода.

Точно также выраженные морфологические изменения в легких в виде утолщения плевры, отложений амилоида в межальвеолярных перегородках, стенках бронхиол и бронхов, с очагами эмфиземы [77] практически никогда не приводят к дыхательной недостаточности и являются сопутствующим находками при аутопсии.

Латентно протекает и поражение эндокринных органов в виде амилоидных отложений в строме и сосудистых стенках надпочечников, строме и фолликулах щитовидной железы. Имеющиеся в литературе описания аутоиммунного

тиреоидита отражают воспалительную активность ПБ, а не развитие амилоидоза [56].

1.4 Критерии оценки тяжести и активности периодической болезни

На основании клинических проявлений в 1998 году была предложена шкала оценки тяжести периодической болезни Pras (Таблица 5) [35], учитывающая возраст начала заболевания, количество приступов, наличие артрита, эризипелоидной сыпи, амилоидоза, а также дозу используемого в лечении колхицина.

Таблица 5 – Оценка тяжести периодической болезни по Pras [35]

Номер	Вопрос	Балл
1	Я знаю о своей болезни и знаю, что мое лечение будет продолжаться долгое время	
2	Иногда я забываю принимать мои лекарства	
3	Я полагаюсь на лечение, назначенное врачом мне от моей болезни	
4	Я воздерживаюсь от приема других препаратов от моей болезни, кроме тех, что мне назначил врач	
5	Постоянный прием лекарств влияет на мою повседневную жизнь	
6	Когда я вне дома (в отпуске, в путешествии и т.д.), я забываю принимать лекарство	
7	Я желаю, чтобы эту болезнь можно было излечить без лекарств.	
8	Иногда я не принимаю лекарства вовремя из-за моего распорядка дня	
9	Я думаю, что течение моей болезни улучшится, если я буду регулярно принимать лекарство	
10	Я знаю о побочных эффектах препарата, назначенного мне для лечения моей болезни.	
11	Меня нужно убедить принимать лекарства регулярно, в течение длительного времени.	
12	Боюсь, что постоянный прием лекарства может привести к другим заболеваниям.	
13	Если я откажусь от лекарства, мое заболевание может обостриться	
14	Я не могу привыкнуть к регулярному приему лекарства	

Продолжение Таблицы 5

15	Когда я понимаю, что забыл принять лекарство, я принимаю лекарство, даже с задержкой, но я не пропускаю прием.	
16	Когда я прекращаю прием препарата, мои жалобы могут усилиться.	
17	Я устал от постоянного употребления лекарства	
18	Я считаю, что принимать лекарство в несколько приемов в течение дня довольно сложно	

В 2016 году опубликована международная шкала тяжести периодической болезни ISSF (International severity scoring system for familial Mediterranean fever) (Таблица 6) [48]. Данная шкала оценивает осложнения болезни, частоту и продолжительность приступов, вовлеченные локализации, а также маркеры воспалительной реакции, в частности «С»-реактивного белка (СРБ) и сывороточного предшественника амилоида (SAA-белок). СРБ – это человеческий белок, который выявлен по специфической реакции с полисахаридом С *Streptococcus pneumoniae* [109]. В настоящее время он широко используется в качестве маркера системной воспалительной реакции. SAA-белок, в свою очередь, выполняет функцию цитокина: он усиливает экспрессию про-IL-1 β , IL-6, циклооксигеназы 2 типа и простагландина E2 (PGE2). Кроме того, SAA-белок может напрямую активировать криопириновую инфламмасому [37].

Таблица 6 – Международная шкала тяжести периодической болезни (ISSF) [48]

	Критерий	Баллы
1.	Хронические последствия (включая амилоидоз, задержку роста, анемию, спленомегалию)	1
2.	Органная дисфункция (нефротическая протеинурия)	1
3.	Органная недостаточность (очаговая, почечная и др.)	1
4а.	Частота приступов (среднее количество приступов от 1 до 2 в месяц)	1
4б.	Частота приступов (среднее количество приступов более 2 в месяц)	1
5.	Повышенные острофазовых маркеров (СРБ, SAA, СОЭ, фибриногена) во время межприступного периода, через 2 недели после последнего приступа (не менее двух раз с интервалом 1 месяц)	1

Продолжение Таблицы 6

6.	Вовлечение более двух локализаций во время одного острого приступа (перикардит, плеврит, перитонит, синовит, повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.)	1
7.	Более двух различных типов приступов в течение болезни (изолированная лихорадка, перикардит, плеврит, перитонит, синовит, повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.)	1
8.	Продолжительность приступов (более 72 ч минимум за три приступа в год)	1
9.	Боль в ногах при напряжении (боль после стояния и/или упражнений, за исключением других причин)	1
Примечание: Оценка по шкале: 3 - 5 баллов - "легкое", 6 - 8 - "умеренной тяжести", и ≥ 9 - "тяжелое заболевание"		

Периодическая болезнь характеризуется крайне широким спектром клинических проявлений – от тяжелых развернутых приступов полисерозита, сопровождающихся интенсивной болью в животе с положительными симптомами раздражения брюшины, плевритом, экссудативным артритом и изнуряющей лихорадкой, до минимальных, скудных, стертых симптомов, таких как субфебрилитет, артралгии, дискомфорт в груди на высоте вдоха, минимальные абдоминалгии [4].

На фоне проводимой терапии колхицином далеко не всегда удается достичь полного контроля над заболеванием. В одних случаях сохраняются классические приступы, в других – активность заболевания проявляется более редкими, либо менее продолжительными, а также зачастую неполными приступами, которые сами пациенты могут не расценивать как проявление болезни [6].

Для объективной оценки степени контроля над заболеванием разработан индекс активности аутовоспалительных заболеваний AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) (Таблица 7) [110]. Данный инструмент представляет собой ежедневный дневник пациента, который регистрирует наличие 12 ключевых симптомов: лихорадки, болей в животе, торакалгий, артралгий, отежности суставов, кожных высыпаний и других. Такой подход способствует более точной оценке эффективности лечения и своевременному выявлению колхицинорезистентности,

Таблица 7 – Индекс активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) [110]

Симптомы аутовоспалительного заболевания, возникшие в течение сегодняшнего дня													
Симптом: имеется /отсутствует	Температура тела >= 38 °C	Общие симптомы	Боль в животе	Тошнота/ рвота	Диарея	Головная боль	Боль в груди	Болезненные лимфоузлы	Артралгия или миалгия	Отечность суставов	Нарушения со стороны органа зрения	Сыпь	Принятые препараты от боли
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
...													
31													

Примечание: Общая оценка индекса AIDAI < 9 баллов позволяет отделить неактивных пациентов от активных пациентов

Данный инструмент представляет собой представляет собой ежедневный дневник пациента, который регистрирует наличие 12 ключевых симптомов: лихорадки, болей в животе, торакалгий, артралгий, отечности суставов, кожных высыпаний и других.

Такой подход способствует более точной оценке эффективности лечения и своевременному выявлению колхицинорезистентности, что имеет принципиальное значение для профилактики АА-амилоидоза. Кроме того, использование AIDAI позволяет стандартизировать оценку активности заболевания как в клинической практике, так и в научных изысканиях, а также помогает выявлять пациентов с минимальными симптомами, требующих более тщательного клинического наблюдения.

Если индекс AIDAI позволяет оценить текущую активность заболевания и эффективность терапии, то для оценки последствий перенесенного воспаления разработан индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях ADDI (Autoinflammatory Disease Damage Index) (Таблица 8) [50].

Индексы активности оценивают обратимые проявления заболевания, тогда как ADDI фиксирует стойкие, необратимые изменения. Данная шкала включает 8 категорий, направленных на различные системы органов. Каждая категория оценивается по степени тяжести повреждений, и максимальная сумма составляет 27 баллов.

Таблица 8 – Индекс повреждений при АВЗ (ADDI) [50]

Подверженные системы	Степень тяжести	Счет
Репродуктивная система:		Максимум 2
Недостаточность репродуктивной функции/бесплодие		2
Аменорея		1
Почечная составляющая/амилоидоз		Максимум 6
Амилоидоз	Ограниченный/Обширный	2/3
Протеинурия		1
Почечная недостаточность	Умеренная/Тяжелая	2/3

Продолжение Таблицы 8

Отклонения в развитии		Максимум 3
Отставание в росте		2
Задержка полового созревания		1
Серозные		Максимум 1
Серозное рубцевание		1
Неврологические		Максимум 6
Задержка развития		2
Нарушение когнитивных функций		3
Повышенное внутричерепное давление		2
Вовлечение центральной нервной системы		3
Слух		Максимум 2
Потеря слуха	Умеренная/Тяжелая	1/2
Зрение		Максимум 3
Вовлечение органов зрения	Легкое/Умеренное/Тяжелое	1/2/3
Опорно-двигательный аппарат		Максимум 4
Ограничение подвижности суставов		2
Деформация костей		2
Остеопороз		1
Боль в костях/мышцах		1
Примечание: Общий счет индекса ADDI определяется как сумма 8 категорий (максимум 27)		

Таким образом, контроль воспаления, оцениваемый клинически, лабораторно и инструментально является ключевым в профилактике амилоидоза, что и лежит в основе современного определения колхицинорезистентности. Однако существующие инструменты оценки имеют существенные ограничения. Некоторые шкалы, такие как Pras и AIDAI ориентированы преимущественно на клинические проявления и не учитывают лабораторные маркеры воспаления, что не позволяет в полной мере оценить субклиническую активность заболевания. Более современные инструменты, в частности шкала ISSF, учитывают лабораторные показатели, однако они разработаны преимущественно для исследовательских целей и не всегда удобны в рутинной клинической практике.

Индекс ADDI фиксирует необратимые повреждения, что не позволяет использовать его для раннего выявления неэффективности терапии. Таким образом, ни один из существующих инструментов не дает однозначного ответа на ключевой вопрос о резистентности к колхицину. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и совершенствовании методов оценки, проблема диагностики колхицинорезистентности остается нерешенной.

1.5 Эффективность колхицина и проблема колхицинорезистентности

Основным препаратом в лечении периодической болезни является колхицин [55], положительный эффект которого у пациентов ПБ был описан Goldfinger в 1972 году на группе из 5 больных [73]. Данный препарат нарушает интеграцию микротрубочек нейтрофилов и ингибирует их направленную миграцию [106], подавляет дегрануляцию и распространение провоспалительного сигнала, опосредованного интерлейкином-1. Благодаря этому механизму колхицин эффективно купирует уже развившиеся приступы заболевания и предотвращает развитие новых симптомов. К настоящему времени эффективность многолетнего лечения колхицином в дозе 1-2мг/сут хорошо доказана на больших выборках как в отношении приступов ПБ, так и в отношении самого грозного осложнения ПБ – амилоидоза [9, 89, 36]. Лечение колхицином позволило значительно снизить распространенность амилоидоза у пациентов с периодической болезнью с 50% до 8,6% [20, 86].

Однако длительный опыт наблюдения показывает, что у значительной доли больных эффект препарата может быть неполным, обычно признаки неэффективности к колхицину отмечают у 5-10% больных [15, 39]. Так, в работе D.Zemer от 1986г. [36] у 110 (9,8%) из 1070 пациентов на момент включения имелись признаки поражения почек, только у 5 из них протеинурия исчезла полностью после начала лечения колхицином.

Традиционно, это связывали с тем, что часть пациентов избегает постоянного многолетнего приема колхицина. Для объективной оценки комплаентности в

настоящее время разработана специальная шкала оценки степени приверженности к лечению среди пациентов с периодической болезнью MASIF (The Medication Adherence Scale in FMF Patients) (Таблица 9) [49]. При опросе на каждый вопрос больные отвечают согласно шкале Лайкерта, где 1 - полностью согласен, 2 - согласен, 3 - не знаю, 4 - не согласен, 5 - категорически не согласен). Общий балл варьирует от 18 до 90, при этом значение свыше 60 баллов расценивается как высокая приверженность к лечению, что позволяет стратифицировать пациентов по группам риска.

Таблица 9 – Шкала приверженности к лечению при периодической болезни (MASIF) [49]

Номер	Вопрос	Балл
1	Я знаю о своей болезни и знаю, что мое лечение будет продолжаться долгое время	
2	Иногда я забываю принимать мои лекарства	
3	Я полагаюсь на лечение, назначенное врачом мне от моей болезни	
4	Я воздерживаюсь от приема других препаратов от моей болезни, кроме тех, что мне назначил врач	
5	Постоянный прием лекарств влияет на мою повседневную жизнь	
6	Когда я вне дома (в отпуске, в путешествии и т.д.), я забываю принимать лекарство	
7	Я желаю, чтобы эту болезнь можно было излечить без лекарств.	
8	Иногда я не принимаю лекарства вовремя из-за моего распорядка дня	
9	Я думаю, что течение моей болезни улучшится, если я буду регулярно принимать лекарство	
10	Я знаю о побочных эффектах препарата, назначенного мне для лечения моей болезни.	
11	Меня нужно убедить принимать лекарства регулярно, в течение длительного времени.	
12	Боюсь, что постоянный прием лекарства может привести к другим заболеваниям.	
13	Если я откажусь от лекарства, мое заболевание может обостриться	
14	Я не могу привыкнуть к регулярному приему лекарства	
15	Когда я понимаю, что забыл принять лекарство, я принимаю лекарство, даже с задержкой, но я не пропускаю прием.	

Продолжение Таблицы 9

16	Когда я прекращаю прием препарата, мои жалобы могут усилиться.	
17	Я устал от постоянного употребления лекарства	
18	Я считаю, что принимать лекарство в несколько приемов в течение дня довольно сложно	

Даже при регулярном лечении колхицином у части пациентов не удается добиться полного эффекта [6]. Изначально колхицинорезистентность оценивали по влиянию колхицина на тяжесть и частоту приступов и различно определяется разными исследователями. Lidar и соавт. [38] в качестве критерия неэффективности такой терапии предлагают критерий частоты приступов – каждые 3 месяца при условии лечения колхицином в дозе не менее 2 мг ежедневно.

Ben-Chetrit и соавт. [30] предложили оценивать эффективность проводимой терапии по снижению частоты приступов на 50%. Однако нет уверенности, что и меньшая частота приступов позволит предотвратить риск вторичного АА-амилоидоза. Недостатком данного подхода является недостаточное внимание к повышению маркеров воспалительной реакции, которые увеличивают риск развития вторичного амилоидоза не меньше клинических проявлений ПБ.

В этой связи, Ozen и соавт. [69] предложили шкалу FMF50 (Таблица 10), которая наряду с клиническими признаками включала и лабораторные показатели активности. Критерием эффективности по этой шкале является уменьшение параметров на 50% и более по крайней мере по пяти из шести критериев и отсутствие какого-либо ухудшения по любому из них.

Таблица 10 – Шкала активности FMF50 [69]

1.	Изменение частоты приступов в процентах на фоне лечения
2.	Изменение продолжительности приступов в процентах при лечении
3.	Общая оценка тяжести заболевания пациентами/родителями (10 см по ВАШ)
4.	Общая оценка врачом степени тяжести заболевания (10 см по ВАШ)
5.	Изменение процента приступов артрита при лечении
6.	Процентное изменение уровня СРБ, СОЭ или SAA при лечении

В 2021 году дельфийским методом многоэтапного опроса группы экспертов были выделены более «жесткие» критерии резистентности к колхицину: сохранение приступов ПБ, развивающихся по крайней мере один раз в месяц на протяжении по крайней мере 3 месяцев и/или повышение содержания «С»-РБ и SAA –белка в межприступные периоды [47]. Похожие критерии приведены и в опубликованных в 2016 году рекомендациях EULAR по ведению пациентов с ПБ: более трех приступов ПБ за последние 6 месяцев, более одного приступа ПБ в месяц за последние 3 месяца и/или повышение содержания СРБ, SAA и/или СОЭ в межприступные периоды [85]. В случае неполных атак повышение двух из трех реактантов острой фазы («С»-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов или сывороточного амилоидного А-белка - SAA) исследователи рекомендуют усиливать противовоспалительную терапию [43]. В данном случае белки острой фазы воспаления оцениваются лишь как аналоги клинических проявлений. С нашей точки зрения, более правильным является рассматривать данные маркеры как самодостаточные и наиболее важные критерии персистирующей активности заболевания, при их адекватной оценке отсутствует необходимость подсчитывать частоту и оценивать клиническую тяжесть приступов. Концентрация в крови SAA, откладывающегося в составе амилоида, или косвенная оценка его концентрации по уровню «С»-реактивного белка является определяющим фактором амилоидогенеза и требует тщательного мониторинга. Мониторинговый подход (т.е. многократные исследования на протяжении 6-12 месяцев) связан с выраженной вариабельностью этих параметров и зависимостью от провоспалительных факторов разной природы.

В рекомендациях EULAR от 2024 года авторы не указывают точный критерий по частоте приступов, а в качестве цели лечения допускают достижение не только нулевой, но и минимальной клинической активности при приоритете полного контроля субклинического воспаления [55]. Авторы признают, что четкое определение минимальной клинической активности еще предстоит разработать. При оценке эффективности терапии колхицином эксперты рекомендовали также учитывать наличие редких, но тяжелых приступов заболевания и субклинического воспаления.

Другой проблемой в лечении колхицином нередко является его неудовлетворительная переносимость, частота которой в некоторых исследованиях достигала 20-30% [37, 39].

Эффективным способом преодоления непереносимости или резистентности к колхицину стало появление в клинической практике ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1) [7, 32, 108]. В настоящее время разработано 5 препаратов данного класса. Из них анакинра и канакинумаб одобрены для клинического применения в Российской Федерации, тогда как растворимый рецептор к ИЛ-1, рилонацепт, моноклональное антитело к ИЛ-1, гевокизумаб, и человеческое моноклональное антитело к ИЛ α , бермекимаб в настоящее время не зарегистрированы для применения на территории Российской Федерации. Появились и отечественные аналоги, исследование которых еще продолжается.

Анакинра - рекомбинантный антагонист рецептора к ИЛ-1, действует как конкурентный ингибитор, имитирующий активность эндогенного рецептора. Канакинумаб —препарат моноклональных человеческих антител к ИЛ-1 β [52]. Данный препарат имеет несколько преимуществ перед другими блокаторами ИЛ-1. В отличие от анакинры и рилонацепта, который блокирует сигналы как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β изоформ, канакинумаб высокоспецифичен к ИЛ-1 β и в меньшей степени влияет на другие сигнальные пути, активируемые ИЛ-1[34].

Благодаря периоду полувыведения 21-28 дней он может блокировать действие ИЛ-1 β более длительно, что позволяет отказаться от частых инъекций и уменьшить количество постинъекционных осложнений. Коррекция дозы препарата не требуется при почечной и печеночной недостаточности [93]. Но главным преимуществом пролонгированного эффекта канакинумаба является более стойкая нормализация маркеров острой фазы воспаления, что является принципиальным фактором блокады амилоидогенеза.

Лечение ингибиторами ИЛ-1 показало эффективность в отношении стабилизации уровня почечной фильтрации, а также снижения уровней “С”-РБ, СОЭ и протеинурии [98, 52]. В настоящее время недостаточно данных о сравнении эффективности анакинры и канакинумаба. По данным небольших

ретроспективных исследований [51] (n=23) и [93] (n=30) при переходе с анакинры на канакинумаб выявлена большая эффективность в отношении снижения интенсивности и частоты приступов. По данным обзора литературы [108] 79 из 811 пациентов, участвовавших в исследовании и ранее получавших лечение анакинрой, перешли на терапию канакинумабом по причине неэффективности препарата, развития побочных эффектов и постинъекционных осложнений, а также в связи с более удобным режимом дозирования. Однако описаны и случаи неэффективности терапии канакинумабом с последующим эффективным переходом на анакинру [108]. Современные возможности эффективного контроля воспалительной активности ПБ еще более поднимают значимость проблемы адекватной оценки колхицинорезистентности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В исследовании проводили сравнение двух групп больных ПБ – ретроспективной (n=186) и собственной группы проспективного наблюдения (n=130). Ретроспективную группу собирали на основании доступной медицинской документации с 1999 по 2019 годы. Диагноз ПБ в ретроспективной группе устанавливали по критериям Тель-Хашомер (Таблица 1) [45] и у 84 из 186 пациентов верифицировали обнаружением типичных 8 мутаций в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном сочетании или при гетерозиготном носительстве.

Проспективную группу собственного наблюдения составили больные ПБ, наблюдавшиеся клиникой им. Е.М.Тареева в период с января 2019 по февраль 2025 гг. У больных данной группы диагноз был подтвержден генетически. Клинические данные сводили в стандартизованную базу данных по всем параметрам. Это обеспечивало не только преемственность клинических данных в ретроспективной и проспективной группах, но также принципиальную возможность сравнивать обе группы, состоящие из однородных, одинаково интерпретированных клинических параметров.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту и полу. Соотношение мужчины: женщины среди 130 пациентов проспективной группы собственного наблюдения (группа 1) составило 1,2 (71 мужчина, 59 женщин), в ретроспективной группе (группа 2) – 1,7 (116 мужчин, 70 женщин), различия недостоверны – $\chi^2=3,02256$, $p=,0821$. Медиана возраста в группе 1 составила 34 [26-45] лет, в группе 2 - 33 [25-44] лет, различия по критерию Манна-Уитни недостоверны – $U=11033,5$, $Z=1,644$, $p=0,100$.

Принципиальное отличие между ретроспективной и проспективной группами состояло в различии диагностических критериев. В проспективной группе диагноз устанавливали в соответствии с современными классификационными критериями EUROFEVER (Таблица 2) [34], применение

которых в качестве диагностических отражает реальную практику последних лет и закреплено в рекомендациях МЗ РФ. В соответствии с этими критериями для диагностики ПБ достаточно обнаружения типичных мутаций (в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном варианте носительства) в сочетании с одним или двумя из следующих признаков: наличие болей в животе, грудной клетке, артрита, типичной длительности приступа до 3 суток. При этом, в отличие от критериев Тель-Хашомер, не требуется уточнения стереотипности приступа, наличия типичных для ПБ симптомов раздражения брюшины, плевры, не уточняют остроту, выраженность экссудативной реакции и моноуставный характер артрита.

В этой связи клинический фенотип ПБ в настоящее время существенно изменился, стал менее определенным, нередко возникают затруднения при дифференцировании ПБ с другими моногенными аутовоспалительными лихорадками и полигенными аутовоспалительными заболеваниями, такими как синдром Стилла, серонегативные спондилоартропатии, подагра и др. Необходимость оценки изменений в современной диагностической парадигме и стала главной причиной проведенного исследования.

Обязательным критерием включения в проспективную группу исследования было также подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Пациентов не включали в группу исследования при отсутствии такого согласия или отказе пациента или отзыве им согласия, подписанного ранее. Реализация этого требования проводилась в соответствии с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях.

Пациенты ретроспективной группы исследования также подписывали информированное согласие в рамках исследований проводившихся ранее (М.В.Богданова [2], А.Х.Симонян [10]).

Проведение клинического исследования было одобрено Локальным

этическим комитетом Федерального автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на заседании от 29.01.2024 (протокол № 02-24).

2.2 Клинические методы исследования

В обеих группах исследования оценивали демографические показатели: пол, возраст, национальность. При сборе анамнеза обращали внимание и фиксировали в специально разработанном опроснике изменения в течение заболевания (по каждому проявлению) на протяжении всей жизни от момента дебюта заболевания до включения в исследование по декадам возраста – до 5 лет, 6-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, старше 70 лет.

После включения в исследование пациенты находились под наблюдением с фиксацией частоты, типа и продолжительности приступов не менее чем 1 раз в 3 месяца. Оценивали наличие абдоминалгий (без перитонита, или наличие локального и распространенного перитонита), торакалгий (по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), эпизодов повышения температуры тела (лихорадки выше 38°C или субфебрилитета), суставного синдрома (наличие артралгий, острого и хронического эрозивного артрита, аксиальной полиартропатии; отдельно фиксировали воспалительный паттерн суставных болей по наличию утренней скованности в суставах более 60 минут, гиперемии кожи в области пораженных суставов), поражения кожи (рожеподобная эритема, а также макуло-папулезные и пустулезные, псориазиформные элементы, крапивница, угревая сыпь, различные формы пиодермии, в том числе гангренозная пиодермия, афты).

В течение заболевания фиксировали длительность ремиссий, в т.ч. по декадам и по каждому проявлению, одним из признаков персистенции воспаления или осложнения амилоидозом был гепатолиенальный синдром, возраст развития

таких осложнений как вторичный АА-амилоидоз, хроническая болезнь почек (ХБП) также отмечали.

Важнейшей задачей исследования была оценка критериев и частоты колхицинорезистентности на современном этапе. С этой целью не реже чем 1 раз в 3 месяца оценивали частоту, продолжительность и клинические особенности приступа, изменение интенсивности симптомов под влиянием лечения. С учетом возможности развития наиболее грозного осложнения ПБ вторичного АА-амилоидоза даже у пациентов с очень редкими приступами использовали строгие критерии колхицинорезистентности – развитие приступов один раз в год и чаще и/или повышение уровня «С»-реактивного белка на фоне максимально переносимой дозы колхицина в 4 из 6 ежемесячных исследований при хорошей приверженности лечению, оцененной по шкале MASIF (The Medication Adherence Scale in FMF Patients) [49].

Клиническую тяжесть течения оценивали при помощи валидированных шкал: международной шкалы тяжести ПБ (ISSF) [48], шкалы тяжести Pras [35], индексу повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI) [50]. Стадию хронической болезни почек (CKD) определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO [83]. Также оценивали наличие сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета 2 типа (СД), гиперпаратиреоза, хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма сердца (НРС), подагрического артрита, псориаза, остеопороза и ожирения.

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Забор венозной крови у пациентов для анализа проводили из кубитальной вены локтевого сгиба. Всем пациентам группы 1 и 84 больным группы 2 проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене MEFV. У большинства пациентов секвенировали весь ген (n=115 88,5%), только у 15 (11,5%) пациентов ограничились анализом 10 экзона в связи с обнаружением в нем мутаций. Дополнительно у части пациентов выполнялось исследование панели других

аутовоспалительных синдромов (n=10) и полноэкзомное секвенирование (n=6).

На момент включения в исследование и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 3 месяца оценивали общий анализ крови, мочи. Маркеры воспаления отслеживали следующими методами: СОЭ – методом Вестергрена, СРБ – иммунотурбидиметрическим высокочувствительным методом. Также каждые 3 месяца исследовали биохимический анализ крови, в т.ч. креатинин (энзиматический метод, технология Architect, Abbott) с расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, АСТ (спектрофотометрический кинетический метод), АЛТ (спектрофотометрический кинетический метод).

По мере необходимости всем пациентам выполнены компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК, на рентгеновском компьютерном томографе Aquilion Prime, «Тошиба Медикал Системз Корпорейшн», Япония, регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/09849), ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ ОБП и ЗП, медицинская диагностическая ультразвуковая система Logiq S8), рентгенографии, денситометрии, ЭхоКГ (на диагностической ультразвуковой системе Logiq S8, «ДжиИ Ультрасаунд Корея, Лтд», регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/11249). Диагноз амилоидоза устанавливали по данным прижизненного патоморфологического исследования биоптата почки, двенадцатиперстной или толстой кишки или печени с обязательным использованием стандартной окраски Конго красным и последующей микроскопией в поляризованном свете. За все время наблюдения регистрировались данные о проводимой терапии в рамках основного заболевания (терапия колхицином, канакинумабом и анакинрой) и сопутствующей патологии (антигипертензивная, антикоагулянтная, гиполипидемическая).

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 23.0 (SPSS: An IBM Company, США) и

Statistica версия 10 (StatSoft STATISTICA 10, США)

В связи с несоответствием большинства количественных параметров нормальному распределению (по критериям Шапиро-Уилка и χ^2) использовали преимущественно статистические методы непараметрического оценивания. Количественные переменные представляли в виде медианы и межквартильного размаха (IQR), качественные – в виде доли в процентах. В качестве критерия сравнения количественных переменных применяли метод Манна-Уитни, качественных данных – методами четырехпольной и многопольной таблиц при помощи χ^2 Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе ≤ 10). Анализ связанных совокупностей количественных данных проводился при помощи критерия Уилкоксона, качественных – теста МакНемара. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$, результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Для построения факторной модели формирования колхицинорезистентности в связи с качественным характером большинства клинических параметров после доказательства их влияния методами элементарной статистики применили многофакторный метод анализа соответствий.

После обоснования диагностической значимости проблемы колхицинорезистентности совокупность диагностических задач, стоящих перед врачом была просчитана и выстроена в диагностическую схему с помощью метода моделирования структурных уравнений, одного из вариантов нейросетевого программирования на основе марковской математической модели «черного ящика» (известная сумма входных и выходных параметров модели при исходно неизвестной внутренней связи между ними).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика больных с периодической болезнью

В группе 1 собственного наблюдения за 2019-2025 годы отмечена традиционная для ПБ этническая структура со значительным преобладанием армян ($n=96$, 73,8%, Рисунок 1). Что особенно примечательно, среди минорных этнических в этой группе наблюдали значительное этническое многообразие, была представлена вся палитра народов Северного Кавказа – каждый шестой ($n=19$; 14,6%).

В наших более ранних выборках периодическая болезнь в большей степени соответствовала англоязычному синониму Средиземноморская лихорадка, так, в группе 2, ПБ была диагностирована лишь у одиннадцати (5,9%) представителей народов Северного Кавказа.

Между тем, в настоящее время уменьшилась также доля представителей еврейской национальности с 11,8% до 1,5% ($n=2$) и азербайджанцев (с 24,2% до 6,2%), но, что особенно интересно, одновременно ПБ зарегистрирована у трех русских пациентов ($n=3$; 2,3%). Очевидно, такие изменения мы связываем, с одной стороны, с уменьшением доли армян и азербайджанцев среди обследуемых лиц в современной административно-политической структуре пространства СНГ, а с другой – с более широким охватом населения генетическими исследованиями, назначаемых нередко без тщательной клинической оценки проявлений заболевания, лишь по наличию опорных симптомов – лихорадки неясного генеза, артралгий или абдоминалгий.

Видимо, по той же причине генетическая верификация диагноза, проведенная всем больным группы 1 и лишь менее чем у половины (45,7%, $n=85$) пациентов группы 2 (в прежние годы генетическая верификация не являлась обязательным требованием диагностики ПБ) позволила обнаружить достоверное возрастание на современном этапе на современном этапе (группа 1) доли гетерозиготных носителей мутаций (26,2%, $n=34$, против 9% в группе 2, $n=8$, $p<0,001$).

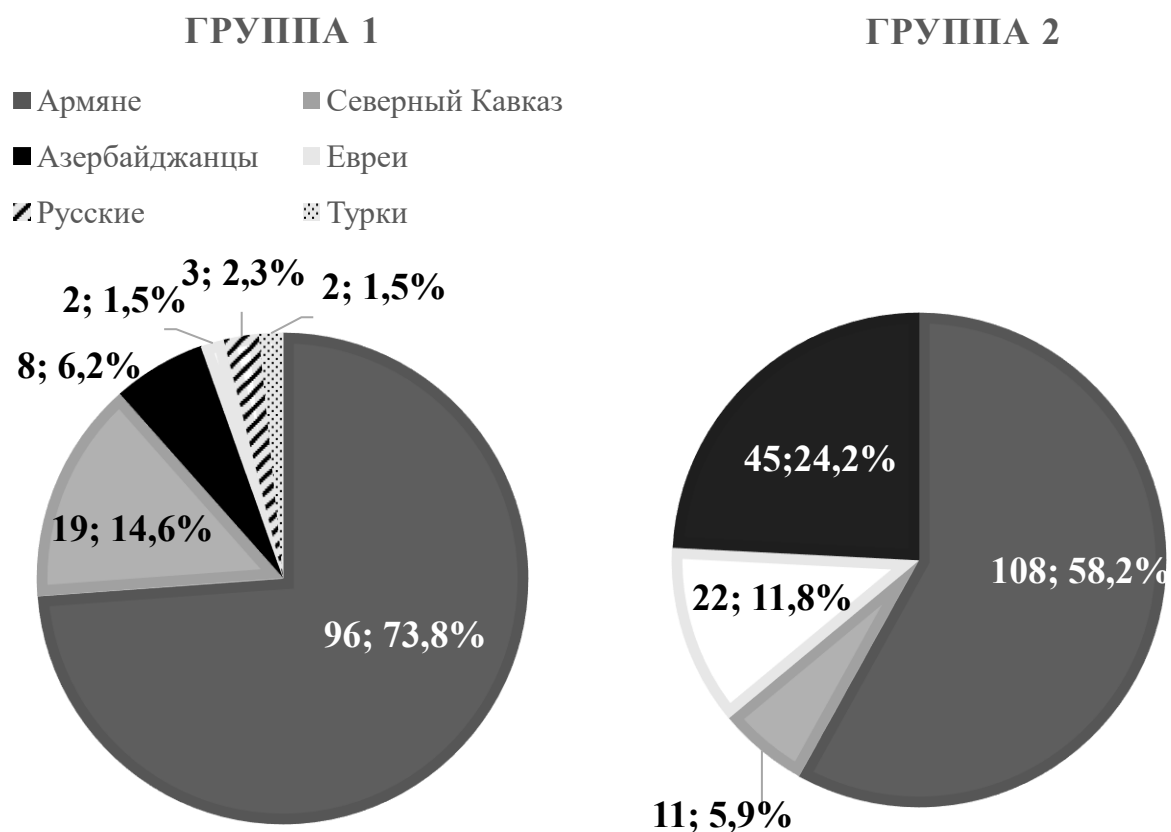


Рисунок 1 – Национальности, представленные среди больных с ПБ

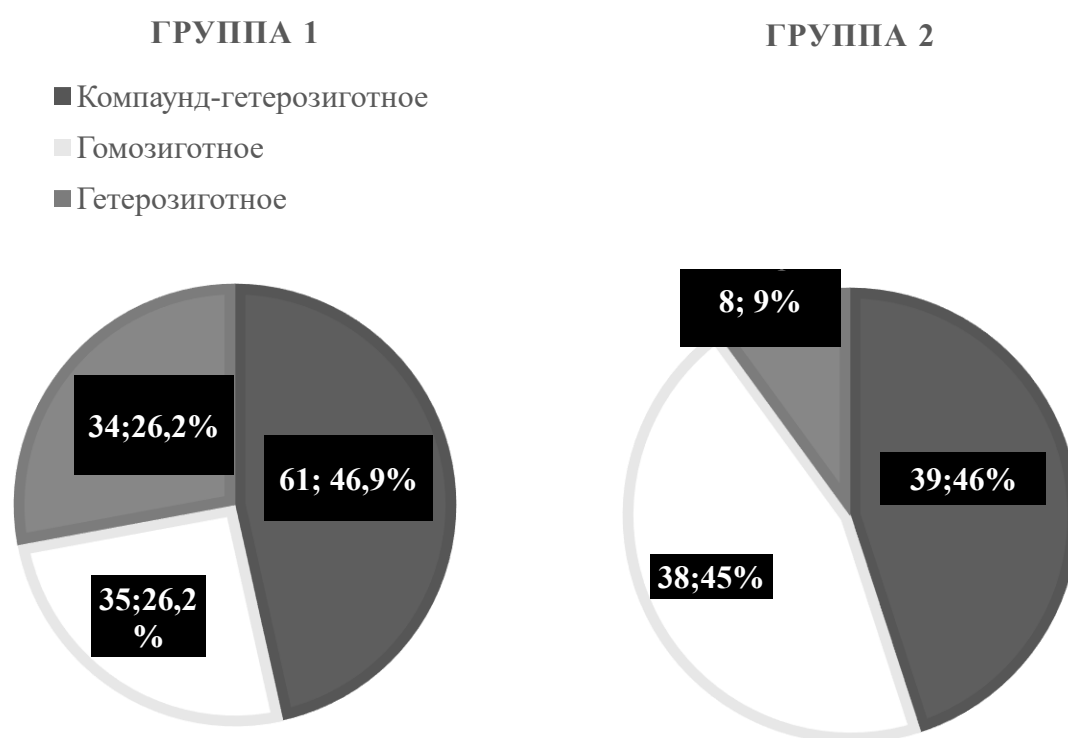


Рисунок 2 – Тип носительства мутаций в гене MEFV

В то же время, несмотря на изменение этнической и генетической структуры больных ПБ, по-прежнему, доминирующей мутацией в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном варианте носительства остается наиболее типичная мутация М694V (у 83 больных, 63% в группе 1 и у 71 пациента, 83,5% среди обследованных лиц в группе 2, Таблица 11).

Таблица 11 – Основные мутации в гене MEFV в группах исследования

Мутация	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)
Гомозиготная М694V	26 (20)	32 (37,6)
М694V/V726A	19 (14,6)	21 (24,7)
М694V/М680I	18 (13,8)	10 (11,8)
М680I/V726A	9 (6,9)	6 (7,1)
Гетерозиготная М694V	20 (15,4)	8 (9,4)
Гетерозиготы по другим мутациям	14 (10,8)	0

Носительство мутаций периодической болезни у 9 (6,9%) сочеталось с другими генетическими предпосылками, в т.ч. экспрессией гена гистосовместимости HLA-B27 (1; 0,8%), HLA-B51 (2; 1,5%), носительством мутаций криопирин (NLRP3 у 2; 1,5%), ФНО-альфа (TNFA1P3 у 1; 0,8%), SAA1 (2; 1,5%), у 1 (0,8%) пациента выявлена сочетанная экспрессия HLA-B27 и HLA-B51. У 10 проведено исследование панели генов аутовоспалительных синдромов, у 6 (4,6%) полноэкзомное секвенирование.

В составе клинических проявлений ПБ, как и в случае остальных АВЗ, ведущее значение имели лихорадка, абдоминалгии, торакалгии, поражение суставов и кожи.

Лихорадка, которая согласно клиническим критериям Тель-Хашомер считается типичным постоянным признаком приступа ПБ, отмечалась у 98% (n=183) больных в группе 2. Однако, в группе 1, принципиальным критерием для отбора которой были не критерии Тель-Хашомер, а результаты генетического исследования при менее строгой оценке клинических проявлений, частота

лихорадка была заметно ниже (85%, у 111, χ^2 с поправкой Йейтса =18,02, $p<0,001$). То же самое можно заметить и по другим стереотипным проявлениям типичного приступа (Таблица 12): частоте перитонита (82%, у 106, против 96%, у 178, $\chi^2=16,86$, $p<0,001$), сухого плеврита (39%, у 51, против 63%, у 118, $\chi^2=18,03$, $p<0,001$), острого артрита (38%, у 50, против 63%, у 118, $\chi^2=19,17$, $p<0,001$). Достоверные различия между группами отмечались и по таким менее определенным признакам ПБ как артралгии ($\chi^2=20,68$, $p<0,001$), гепатолиенальный синдром ($\chi^2=97,83$, $p<0,001$). Примечательно в то же время, что по частоте хронических эрозивных артритов, которые не являются типичными проявлениями ПБ, достоверность различий уже приближалась к порогу недостоверности ($\chi^2=4,88$, $p=0,027$), а по частоте спондилоартропатий и кожных проявлений в группах различий вообще не наблюдали.

Таблица 12 – Частота основных проявлений ПБ в группах исследования

Клинический параметр		Группа 1, n=130 (%)	Группа 2, n=186 (%)	Достоверность различий
Лихорадка	Имеется	111 (85)	183 (98)	$\chi^2=18,02$ (с поправ. Йейтса), $p<0,001$
	Отсутствует	19 (15)	3 (2)	
Перитонит	Имеется	106 (82)	178 (96)	$\chi^2=16,86$, $p<0,001$
	Отсутствует	24 (18)	8 (4)	
Сухой плеврит	Имеется	51 (39)	118 (63)	$\chi^2=18,03$, $p<0,001$
	Отсутствует	79 (61)	68 (37)	
Острый моноартрит	Имеется	50 (38)	118 (63)	$\chi^2=19,17$, $p<0,001$
	Отсутствует	80 (62)	68 (37)	
Артралгии	Имеются	64 (49)	138 (74)	$\chi^2=20,68$, $p<0,001$
	Отсутствуют	66 (51)	48 (26)	
Хронические эрозивные артриты	Имеются	8 (6)	26 (14)	$\chi^2=4,88$, $p=0,027$
	Отсутствуют	122 (94)	160 (86)	
Гепатолиенальный синдром	Имеется	12 (9)	121 (65)	$\chi^2=97,83$, $p<0,001$
	Отсутствует	118 (91)	65 (35)	
Поражение кожи	Имеется	30 (23)	38 (20)	$\chi^2=0,3174$, $p<0,573$
	Отсутствует	100 (77)	148 (80)	
Спондилоартропатия	Имеется	7 (5)	10 (5)	$\chi^2=0,001$, $p=0,997$
	Отсутствует	123 (95)	176 (95)	

Клинической особенностью группы 1, т.е. течения ПБ на современном этапе, является существенное снижение частоты амилоидоза с 60% (n=111 в группе 2) до 22% (n=30 в группе 1, $\chi^2=41,482$, $p<0,001$), что, наряду со снижением доли лиц с

гепатолиенальным синдромом и тенденции к снижению частоты хронических эрозивных артритов, по нашему мнению, свидетельствует о более эффективном лечении воспалительных заболеваний на современном этапе, учитывая наличие в арсенале не только колхицина и других классических базисных иммунодепрессантов, но и современных средств антицитокиновой терапии.

Периодичность течения ПБ проявлялась не только в смене приступов и межприступных периодов разной длительности, но также неравномерностью проявлений заболевания в разные возрастные периоды. Частоту отдельных проявлений оценивали в каждом десятилетии жизни, при этом первое десятилетие разделили на две пятилетки в связи с очевидными отличиями в физиологии раннего детского периода и младшего школьного возраста (Таблицы 13–18).

Таблица 13 – Частота лихорадки по возрастным декадам жизни среди пациентов ПБ

Возраст наблюдения, лет	Лихорадка, n (%)	Отсутствие, n (%)
До 5 лет	42 (32)	88 (68)
6-10	56 (43)	74 (57)
11-20	73 (56)	57 (44)
21-30	76 (63)	46 (47)
31-40	46 (52)	42 (48)
41-50	22 (45)	27 (55)
51-60	7 (47)	8 (53)
61-70	2 (40)	3 (60)
Старше 70	1 (33)	2 (67)

Таблица 14 – Частота абдоминалгий по возрастным декадам жизни среди пациентов ПБ

Возраст наблюдения, лет	Перитонит, n (%)	Боли в животе без признаков серозита, n (%)	Абдоминалгии отсутствуют, n (%)
До 5 лет	5 (4)	42 (32)	83 (64)
6-10	54 (42)	54 (42)	10 (8)
11-20	64 (49)	17 (13)	49 (38)
21-30	63 (52)	26 (21)	33 (27)
31-40	44 (49)	16 (18)	29 (33)
41-50	13 (27)	12 (24)	24 (49)

Продолжение Таблицы 14

51-60	2 (13)	6 (40)	7 (47)
61-70	0	3 (60)	2 (40)
Старше 70	0	0	3 (100)

Таблица 15 – Частота торакалгий по возрастным декадам жизни среди пациентов ПБ

Возраст наблюдения, лет	Торакалгии 6-10 баллов по ВАШ, n (%)	Торакалгии 1-5 баллов по ВАШ, n (%)	Отсутствует, n (%)
До 5 лет	21 (16)	4 (3)	105 (81)
6-10	32 (25)	6 (5)	92 (71)
11-20	38 (29)	10 (8)	82 (63)
21-30	24 (20)	15 (12)	83 (68)
31-40	17 (19)	12 (13)	60 (67)
41-50	5 (10)	9 (18)	35 (72)
51-60	1 (7)	3 (20)	11 (73)
61-70	0	1 (20)	4 (80)
Старше 70	0	0	3 (100)

Отмечено, что лихорадка в первое пятилетие жизни выявлялась у 32% больных, иначе – отсутствовала практически у 2/3 больных (Таблица 13). Если абдоминалгии развивались примерно с такой же частотой, как и лихорадка, то только у 4% детей первого пятилетия отмечались типичные признаки перитонита, в то время как у остальных абдоминалгии носили достаточно неопределенный характер (Таблица 14). В этой возрастной категории торакалгии вследствие сухого плеврита наблюдали даже чаще типичных перитонитов (Таблица 15).

Частота основных проявлений выравнивалась лишь у детей после 5 лет, но при этом более чем у половины типичные лихорадка, перитониты и торакалгии отсутствовали также во второе пятилетие жизни. Показатель максимальной частоты лихорадки и перитонитов варьировал в окрестности 50% и торакалгий в диапазоне 20-30% лишь в возрастной период 10-40 лет. Таким образом, установить диагноз ПБ по критериям Тель-Хашомер или заподозрить ПБ и направить на генетическое исследование по современным критериям EUROFEVER представляется весьма затруднительным в первое десятилетие жизни ребенка. Такая недостаточная клиническая пенетрантность ПБ в детском возрасте, вероятно,

указывает на то, что провоспалительная активность мутаций ПБ предполагает определенную зрелость организма, в первую очередь его эндокринной системы.

Видимо, определенный дефицит эндокринной регуляции стал причиной также того, что в возрасте старше 40 лет лихорадка также, как и частота перитонитов и торакалгий, вновь снижались. В старшей возрастной группе (у лиц старше 50 лет) преобладали эпизоды болей в животе без признаков перитонита. Это, конечно, связано с назначением и эффективностью лечения колхицином у этих больных, но, возможно, также имеют значение возрастные инволютивные изменения.

Такие же закономерности характерны для торакалгий, интенсивность которых оценивали с помощью десятибалльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), в целом этот симптом оставался минорным по своей частоте в целом в течение жизни и развивался только у трети больных (36,6%, n=51).

Наконец, в частоте суставных проявлений ПБ, как острого моноартрита, так и артралгий в целом (Таблица 16) максимальные значения отмечались также в среднем возрасте, особенно четко это было заметно в частоте острого моноартрита, который у лиц старше 60 лет вообще не наблюдали.

Таблица 16 – Характеристика суставного синдрома в проспективной группе

Возраст наблюдения, лет	Артралгии, n (%)	Острый моноартрит, n (%)	
До 5 лет	31 (24)	14(11)	14/31=0,45
6-10	44 (34)	26 (20)	26/44=0,59
11-20	54 (42)	34 (26)	34/54=0,62
21-30	56 (46)	30 (25)	30/56=0,54
31-40	43 (48)	26 (29)	26/43=0,60
41-50	29 (59)	13 (27)	13/29=0,45
51-60	5 (33)	2 (13)	2/5=0,40
61-70	2 (40)	0	0
Старше 70	2 (67)	0	0

У 3 больных (2%) острый моноартрит сочетался с гиперурикемией и этим пациентам диагностировали подагрический артрит. При этом четкая

периодичность острого моноартрита позволяла отличать артрит в рамках ПБ от подагры, однако наличие подагры также не вызывало сомнений. В частности, у 2 больных (1,4%) обнаружены типичные подагрические тофусы.

Артралгии в отличие от острых моноартритов преимущественно характеризовались множественным поражением суставов, имели двусторонний характер. Боли беспокоили как в крупных, так и мелких суставах (Таблица 17).

Таблица 17 – Локализация артралгий

Локализация артрита	Одностороннее, n (%)	Двустороннее, n (%)
Голеностопные суставы	11 (8,5)	51 (39,2)
Коленные суставы	7 (5,4)	44 (33,8)
Мелкие суставы стоп	2 (1,5)	32 (20,8)
Мелкие суставы кистей	3 (2,3)	30 (17,7)
Плечевые суставы	4 (3,0)	26 (20,0)
Тазобедренные суставы	6 (4,6)	25 (19,2)
Локтевые суставы	1 (0,7)	20 (15,4)

Несмотря на преобладание в течении ПБ экссудативных форм воспаления и исключительно острый характер моноартритов с полным восстановлением функции сустава по завершении приступа, все же у небольшой части больных (у 8 в группе 1, 6,2%, и 26 в группе 2, 14%, совокупно у 34, 10,7%) артриты носили хронический эрозивный характер. При этом в группе 1 функциональную недостаточность суставов II класса наблюдали у 5 (3,1%), а III класса у 3 (2,3%).

По совокупности клинических (боли и утренняя скованность) и рентгенологических (по рентгенографии или МРТ крестцово-подвздошных сочленений) критериев признаки аксиальной спондилоартропатии диагностированы среди 10 пациентов группы 1 (7,7%), боли воспалительного ритма без рентгенологических признаков сакроилеита – у 12 больных (9,2%).

Типичные рентгенологические проявления и преимущественно механический ритм артралгии у 10 больных (7,7%) заставили врачей склоняться к трактовке суставного синдрома в рамках остеоартрита.

У 1 пациента рентгенологические признаки сакроилеита сочетались с кожным псориазом, еще у одного диагностирована сугубо кожная форма псориаза.

В целом поражение кожи отмечали у каждого пятого больного (n=31, 23,8%). Однако только у 14 (10,8%) отмечались атаки типичной рожеподобной эритемы. Для поражения кожи были характерны длительные ремиссии и по этой причине в каждой возрастной категории частота кожных высыпаний варьировала в диапазоне 5-10% (Таблица 18). В возрасте от 6 до 30 лет несколько преобладающим типом поражения являлись типичные для ПБ острые атаки рожеподобной эритемы (эризипелоид). В возрасте от 6 до 10 лет эризипелоид зафиксирован у 5% больных, на втором десятилетии жизни – у 9% (n=12). Иной вариант поражения кожи был представлен макулопапулезной сыпью, частота которой была обычно в 2 раза ниже эризипелоидной – 2-5% по разным декадам возраста (Таблица 18). После 50 лет мы не фиксировали развитие у пациентов атак рожеподобной эритемы, что привело к возрастанию доли макуло-папулезной сыпи, которая отмечалась у 13-33% больных этих возрастных категорий.

Отмечались иные редкие при ПБ варианты кожного поражения – крапивница (у 3, 2%), угревая сыпь (у 1, 1%) и гангренозная пиодермия (у 1, 1%).

Таблица 18 – Частота поражения кожи в разных возрастных группах больных ПБ

Возраст наблюдения, лет	Эризипелоид, n (%)	Макуло-папулезная сыпь, n (%)	Другие типы сыпи, n (%)	Отсутствует, n (%)
До 5 лет	2 (2)	4 (3)	0	124 (95)
6-10	6 (5)	3 (2)	0	121(93)
11-20	12 (9)	6 (5)	0	112 (86)
21-30	9 (7)	5 (4)	4 (3)	104 (86)
31-40	4 (5)	3 (3)	6 (7)	75 (85)
41-50	3 (6)	2 (4)	1 (2)	43 (88)
51-60	0	2 (13)	0	13 (87)
61-70	0	1 (20)	0	4 (80)
Старше 70	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)

Однако, эти редкие варианты поражения кожи нередко носили тяжелый, угрожающий жизни пациента характер и были одним из признаков тяжелой системной болезни с поражением многих органов. В качестве примера можно привести следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Н, 82 лет, обратилась в клинику с жалобами на эпизоды лихорадки продолжительностью до 2 суток. В молодом возрасте отмечались эпизоды лихорадки в сочетании с болями в животе и атаками острого моноартрита, со временем боли в животе беспокоить перестали, сохранялись атаки моноартрита, которые в связи с нормальным уровнем мочевой кислоты трактовали как пирофосфатную артропатию. В возрасте 70 лет суставной синдром стал постоянным и проявлялся многосуставными артралгиями, изредка рецидивировали моноартриты. Артралгиям чаще сопутствовали атаки лихорадки, синдрома Рейно, наблюдали стойкое повышение острофазовых воспалительных маркеров ("С"-реактивный белок 16-74,5 мг/л). Назначали лечение сульфасалазином и плаквенилом.

В возрасте 80 лет у пациентки стали появляться болезненные пузыри с кровянисто-гнойным содержимым и тенденцией к изъязвлению. Выявили повышенный титр антинуклеарных антител CENP-B, а также резкое повышение уровня иммуноглобулина М и фракции гаммаглобулинов. Это потребовало исключения моноклональной гаммапатии. Однако при иммунохимическом исследовании с применением высокочувствительных методов моноклональная гаммапатия была исключена. Также обнаружено повышение суммарного уровня антител к HCV, качественным методом подтверждено наличие в крови РНК вирусного гепатита С, однако криоглобулины были в пределах нормальных значений.

При биопсии кожи выявлены периваскулярные лимфогранулоцитарные инфильтраты со значительным содержанием нейтрофилов, что позволило диагностировать гангренозную пиодермию. Лечение антибиотиками было малоэффективно. Сыпь исчезла при назначении преднизолона в дозе 50 мг в сутки в течение месяца с последующим медленным снижением дозы.

При гистологическом исследовании тех же биоптатов кожи обнаружен амилоид со стойкой конгофилией. При генетическом исследовании у пациентки армянской национальности выявлено компаунд-гетерозиготное носительство

мутаций MEKV E148Q/M680I. Таким образом у пациентки был подтвержден диагноз периодической болезни с выраженными системными осложнениями, в т.ч. Бехчетподобным синдромом, активацией В-лимфоцитарного звена специфического иммунитета с формированием смешанного заболевания соединительной ткани. В ведении пациентки важное значение имеет также учет активности инфекции вирусом гепатита С.

Применение колхицина было ограничено выраженными трофическими нарушениями в рамках Бехчет-подобного синдрома. В этой связи были назначены короткодействующие ингибиторы интерлейкина-1 с эффектом – уменьшилась выраженность высыпаний, исчезла лихорадка, а с началом лечения длительно действующим ингибитором-1 – канакинумабом была достигнута полная ремиссия кожного и суставного синдрома. Однако на фоне этого лечения стали беспокоить тяжелые рецидивирующие мочевые инфекции, которые стали причиной летального исхода.

Следующее клиническое наблюдение демонстрирует другой вариант редкого кожного проявления ПБ – нейтрофильного дерматоза. Несмотря на гнойную инфекционную природу фолликулита, полноценного эффекта удалось добиться не столько антибиотиками, сколько назначением колхицина, что доказывало связь гнойного фолликулита с ПБ и вторичный характер инфекции, присоединившейся на уже имеющееся повреждение кожи в рамках ПБ.

Клиническое наблюдение 2

Пациент 3., 34 лет, обратился за консультацией в связи с периодическим возникновением эпизодов доброкачественного перитонита и гнойного фолликулита кожи лица. С раннего детства пациент отмечал приступы боли в животе, грудной клетке, развитие острых артритов, сопровождавшихся лихорадкой. Со временем ежемесячные эпизоды возникали значительно реже.

В возрасте двадцати шести лет на коже лица впервые возникли гнойничковые высыпания по типу фолликулита, которые затем неоднократно рецидивировали, несмотря на многочисленные курсы антибиотикотерапии и местного применения антисептических средств. По результатам генетического исследования было

выявлено компаунд-гетерозиготное носительство типичных патогенных мутаций в гене MEFV M694V/M680I, на основании чего диагностирована периодическая болезнь и начата постоянная терапия колхицином. На фоне проводимой терапии исчезли не только приступы периодической болезни, но также полностью исчез гнойный фолликуллит.

Среди других неблагоприятных событий в течение ПБ следует отметить, что треть больных (n=42, 32%) подверглись неоправданным хирургическим вмешательствам, из них у 34 (81%) проведена аппендэктомия и у 8 (19%) диагностическая лапаротомия/лапароскопия. В большинстве случаев вмешательства проводили в детском и подростковом возрасте (медиана 13 [7;19] лет), в период до установления диагноза ПБ, повторные операции были проведены у 7 (5%), в т.ч. у 3 по поводу спаечной болезни.

Признаки спаечной болезни были выявлены у каждого десятого пациента (у 16, 12%). Наиболее часто спайки поражали серозные оболочки живота (у 8, 6%), малого таза (у 8, 6%), в т.ч. в сочетании (у 3, 2%), реже была вовлечена плевра (у 3, 2%) и перикард (у 1, 1%).

Бесплодие диагностировано у каждой десятой женщины с ПБ (n=6, 10,2%), только у 2 из 6 можно обсуждать спаечную болезнь как причину бесплодия. В целом, частота бесплодия сравнима с общей распространенностью бесплодия, которое на территории России выявляют у 13-15% населения [11].

У 14 пациенток (24%) приступы возникали в период менструаций. На фоне беременности 7 женщин (11,9%) отметили урежение количества приступов, а у 2 (3,4%) приступы, наоборот, стали более частыми, однако у большинства (n=26, 44,1%) наступление беременности не сказывалось на частоте приступов.

К технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с целью наступления беременности прибегли 4 женщины (6,8%), в том числе у двух ЭКО было успешным. У одной пациентки ЭКО было безуспешным, но на фоне эффективной терапии канакинумабом 2 беременности с интервалом в 3 года наступили самостоятельно без использования технологий ЭКО, приводим это наблюдение.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка С., 29 лет обратилась в Клинику для планового обследования в связи с планируемой беременностью. С 8-месячного возраста больную беспокоили приступы абдоминальной боли с признаками раздражения брюшины и лихорадкой. Наличие подтвержденного случая периодической болезни у родственника первой линии позволило заподозрить, рано верифицировать диагноз и начать лечение колхицином. Заболевание подтверждено генетически, выявлено компаунд-гетерозиготное носительство мутации V726A/R761H. На фоне лечения отмечалось развитие клинической ремиссии заболевания, в связи с чем в возрасте 8 лет терапия была отменена.

Однако в возрасте 23 лет развился рецидив заболевания в виде тяжёлого приступа ПБ, после 15-летнего перерыва в терапии, развился тяжелый рецидив болезни – пациентка была госпитализирована в стационар с клинической картиной острого живота. При дообследовании в брюшной полости выявлен выпот объёмом 450 см³ и спаечный процесс в области малого таза. Состояние расценили как рецидив болезни и рекомендовали возобновить лечение колхицином, на фоне лечения приступы не рецидивировали, однако сохранялось повышение маркеров воспалительной реакции, что свидетельствовало о неполном контроле над заболеванием. В это же период был установлен диагноз бесплодия в связи с длительно не наступающей беременностью. На этом фоне в возрасте 27-ми лет по итогам ЭКО наступила беременность, спонтанно прервавшаяся на сроке восемь недель.

Через год после несостоявшейся беременности начата терапия канакинумабом в дозе 150 мг 1 раз в 8 недель, что сопровождалось устойчивой нормализацией уровня «С»-реактивного белка. По прошествии 10-ти месяцев после коррекции лечения беременность наступила самостоятельно. Контроль над субклинической активностью заболевания создал условия для нормального протекания беременности и рождения здорового ребёнка.

Еще через 3 года наступила вторая самостоятельная беременность с рождением здорового ребенка.

3.2 Особенности течения периодической болезни. Нетипичные формы

Возраст дебюта ПБ в обеих группах был приблизительно одинаковым в среднем в группе 1 составил 7 лет [3-20] лет, в группе 2 – 4 [2-10] лет, однако в группе 1 межквартильный размах возраста первых проявлений ПБ был почти в 2 раза шире, в этой группе ПБ нередко начиналась в 20 лет и старше (у 34, 11%), в то время как в группе 2 доля таких пациентов составила не более 4% (у 13). Ввиду более широкой дисперсии возраста начала ПБ в группе 1 по критерию Манна-Уитни констатированы достоверные различия между выборками ($U=8633$, $Z=4,602$, $p<0,001$) по этому параметру. Тем не менее, максимальный возраст первых проявлений ПБ в группе 1 равнялся 37 годам, а в группе 2–60 годам. Таким образом, поздний дебют заболевания не исключает диагноза периодической болезни, хотя и встречается реже. У части пациентов заболевание может манифестировать даже в пожилом возрасте, что требует высокой насторожённости врача и обязательного молекулярно-генетического исследования.

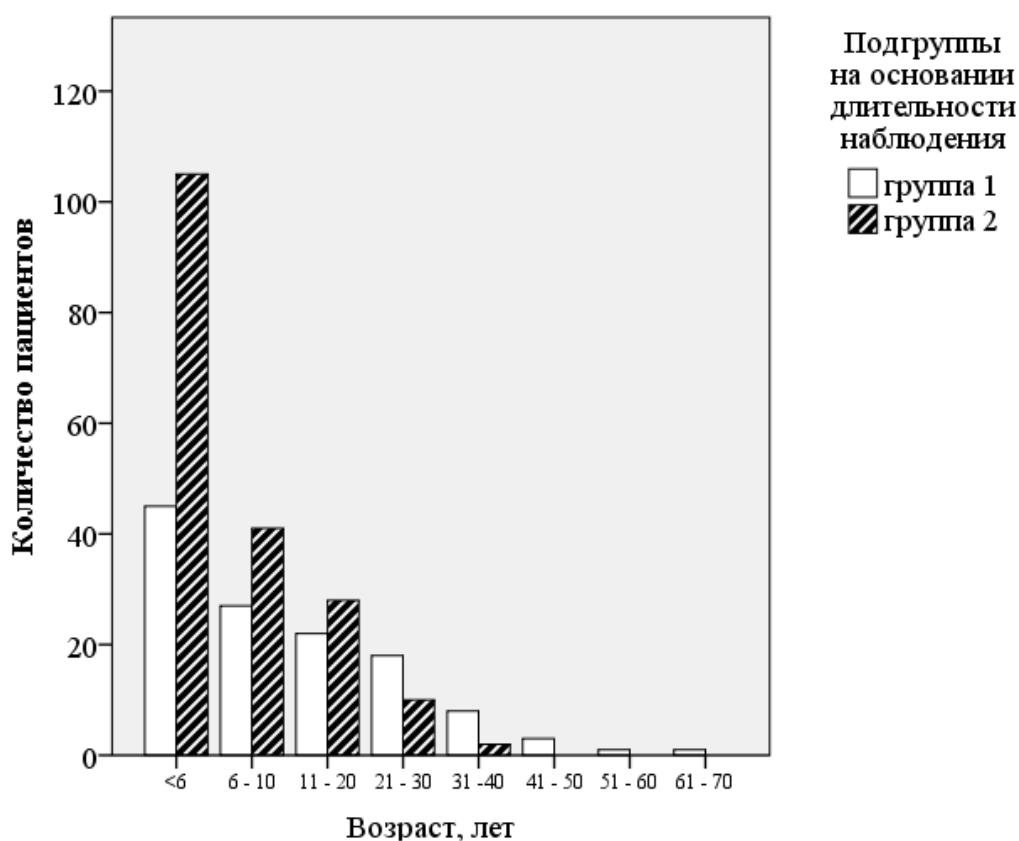


Рисунок 3 – Возраст дебюта ПБ по декадам

В группах 1 и 2 медиана возраста установления диагноза была одинаковой и составила соответственно 25 [13-34] и 25 [17-32] лет, при этом в группе 2 медиана возраста генетической верификации диагноза в среднем опаздывала почти на 10 лет – 34 [24-45,5] года, в то время как в группе 1 только на 4 года – 29 [19;38] лет, что, по-видимому, отражает меньшую доступность генетического исследования в прошлые годы (группа 2). Следует отметить, что в обеих группах исследования средняя длительность установления диагноза ПБ от момента первых проявлений заболевания была одинаковой и составляла 8,5 лет (Рисунок 4). По нашему мнению, задержка в диагностике ПБ не связана с низкой информированностью врачей о заболевании, а отражает естественную эволюцию заболевания, в рамках которой достижение клинически явных критериев требует определенной зрелости организма. Например, среди 94 больных группы исследования с ранним дебютом болезни в возрасте до 5 лет перитониты наблюдали только у 4, у остальных же были неясные абдоминалгии и лихорадка и диагноз или предположение о ПБ были затруднительными.

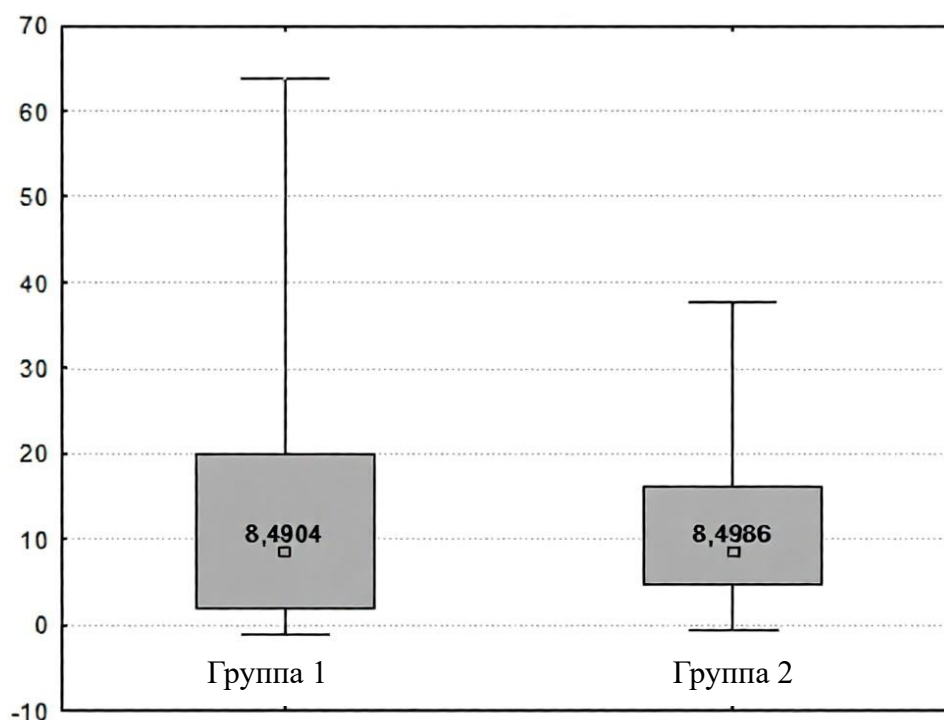


Рисунок 4 – Возраст дебюта ПБ

Течение ПБ в группах исследования, несмотря на наследственный характер заболевания и типичность выявленных патогенных мутаций, в годы уже после установления диагноза также характеризовалось значительной вариабельностью с возможностью развития длительных ремиссий. Для оценки этой характеристики мы рассчитывали долю повозрастных декад, в которые пациента беспокоило то или иное клиническое проявление, по отношению к общей продолжительности заболевания, также суммировали продолжительность декад, в которые отмечалась ремиссия этого проявления, оценивали число и суммарную длительность таких декад-ремиссий.

Оказалось, что доля декад, которые сопровождалась активностью тех или иных проявлений, по отношению к общей продолжительности заболевания варьировала в диапазоне 50-75%, в среднем 60%, в остальное время отмечались ремиссии клинических проявлений (Таблица 19). Наиболее постоянными (медиана доли декад 75%) были абдоминалгии, однако доля декад приступов с перитонитами не превышала 50%. В этом отношении лихорадка оказывалась более частым симптомом, ее доля составила 63,35% от общей продолжительности заболевания.

Таблица 19 – Доля повозрастных декад с наличием симптома от общей продолжительности заболевания

Клиническое проявление	Медиана (%)	Минимум (%)	Нижняя квартиль (%)	Верхняя квартиль (%)	Максимум (%)
Абдоминалгии	75	12,5	50	87,5	100
Перитониты	50	10	33,3	80	100
Лихорадка	63,35	10	50	80	100
Торакалгии	66,7	16,7	40	83,3	100
Артралгии	66,7	16,7	46,45	90,8	100
Острые артриты	50	12,5	33,3	87,5	100
Кожные проявления	50	16,7	25	83,3	100

Тем не менее, в выборке обследованных больных встречались пациенты как с очень редкими приступами лихорадки и перитонитов (не более 10% от

продолжительности заболевания), так и пациенты с постоянной активностью ПБ по этим проявлениям без наступления ремиссий. Однако число таких пациентов было невелико, по постоянной активности лихорадки – 14% (у 17) больных, перитонитов – 12% (у 14) больных (Рисунки 5, 6).

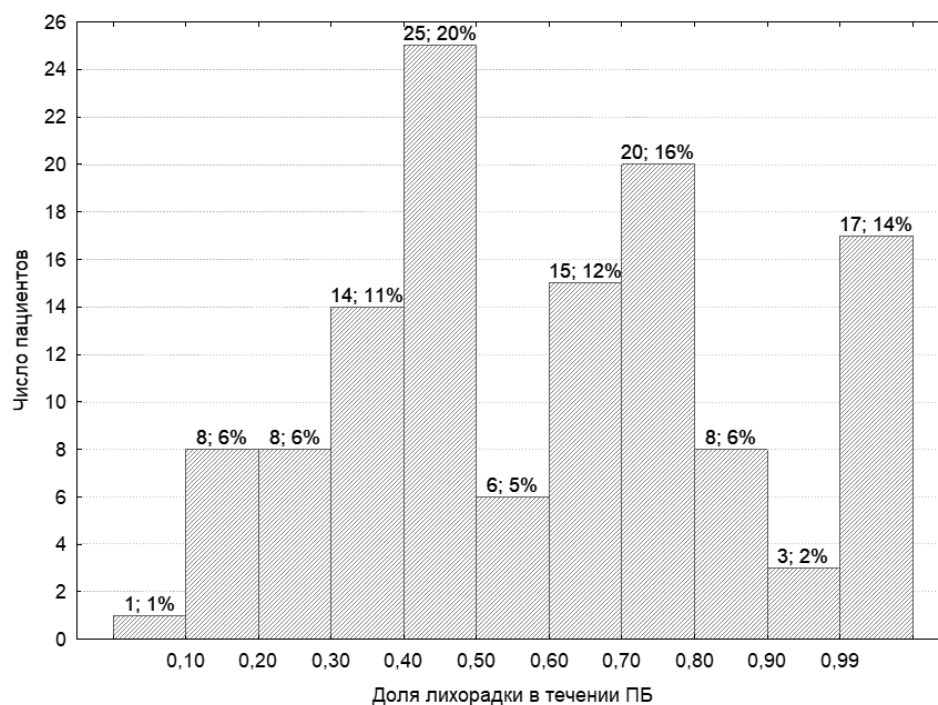


Рисунок 5 – Распределение долей лихорадки от общей продолжительности заболевания в группе 1

В то же время, постоянную активность диагностически менее определенных симптомов наблюдали у каждого пятого из лиц с этим симптомом, по абдоминалгиям – у 20% (у 27), по артралгиям – у 23% (у 23). Также вели себя острые артриты (у 19%, n=10) и торакалгии (у 19%, n=15). Более равномерно распределялась частота долей кожных проявлений от редких к постоянным со значением по каждому децилю от 10 до 13% (Рисунок 7).

Визуальный анализ графиков долей симптомов от общей продолжительности заболевания показывает также определенную бимодальность распределения, согласно которой у половины больных доля симптома в общей продолжительности ПБ концентрируется в секторе ниже 50% (по лихорадке – у 44% больных, перитонитам – у 51%, абдоминалгиям – у 33%, торакалгиям – у 45%, острым

артритам – 49%, артралгиям – 38%, кожным проявлениям – 53%), у остальных стремится к значению 80-90%. Таким образом, заболевание у половины больных стремится к спонтанной ремиссии, у остальных доля ремиссий также достаточно заметна и варьирует в диапазоне 10-20%.

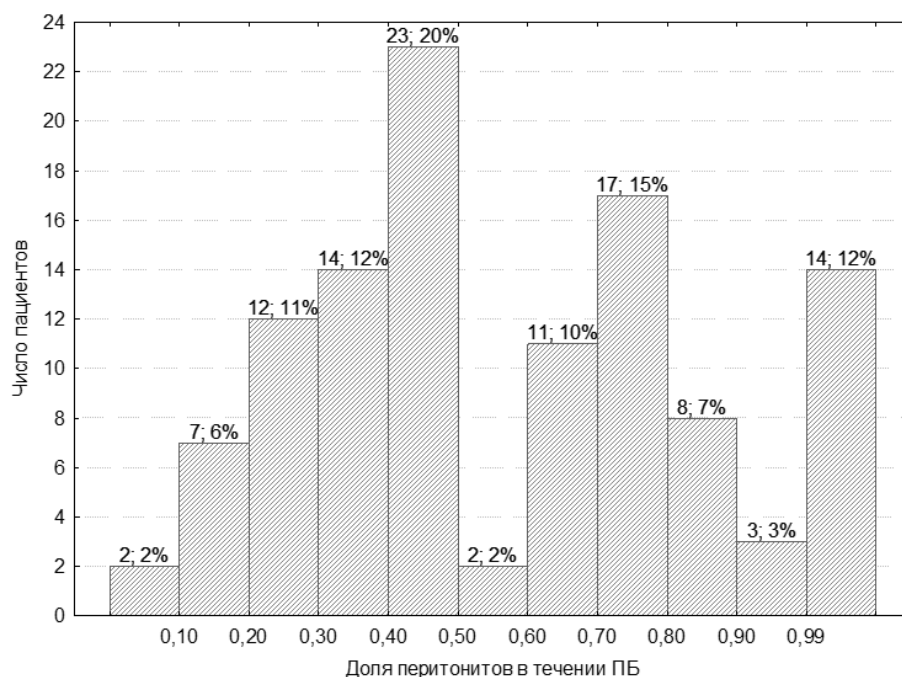


Рисунок 6 – Распределение доли перитонитов в группе 1

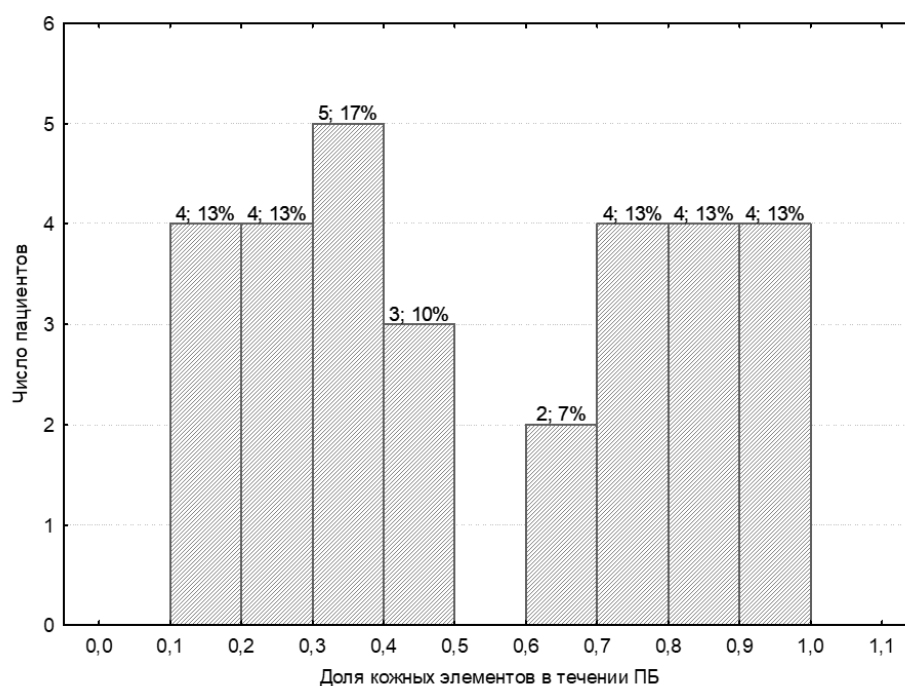


Рисунок 7 – Распределение долей кожных проявлений от общей продолжительности в группе 1 по децимам

Визуальный анализ графиков долей симптомов от общей продолжительности заболевания показывает также определенную бимодальность распределения, согласно которой у половины больных доля симптома в общей продолжительности ПБ концентрируется в секторе ниже 50% (по лихорадке – у 44% больных, перитонитам – у 51%, абдоминалгиям – у 33%, торакалгиям – у 45%, острым артритам – 49%, артралгиям – 38%, кожным проявлениям – 53%), у остальных стремится к значению 80-90%. Таким образом, заболевание у половины больных стремится к спонтанной ремиссии, у остальных доля ремиссий также достаточно заметна и варьирует в диапазоне 10-20%.

Наиболее длительные ремиссии с медианой 45 и 35 лет наблюдали соответственно по кожным проявлениям и острым артритам (Таблица 20), при этом максимальная суммарная продолжительность ремиссии по каждому проявлению у разных больных достигала 80 лет. Например, у пациентки из клинического наблюдения №1, приступы ПБ с перитонитами беспокоили только на протяжении первого пятилетия жизни и в дальнейшем не возобновлялись.

Таблица 20 – Длительность ремиссии по основным проявлениям ПБ в основной группе

Клиническое проявление	Медиана, лет	Минимум, лет	Нижняя квартиль, лет	Верхняя квартиль, лет	Максимум, лет
Абдоминалгии	10	0	5	25	80
Перитониты	20	0	10	40	80
Лихорадка	20	0	10	30	70
Торакалгии	30	0	10	40	80
Артралгии	20	0	10	40	80
Острые артриты	35	0	20	40	80
Кожные проявления	45	0	30	50	80

Все же более типичными были ремиссии ПБ по основным проявлениям суммарной продолжительностью от 10 до 45 лет. Обычно это была однократная, заметно реже дву- и, исключительно редко, трехкратная ремиссия (Таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов группы 1 по числу ремиссий основных симптомов

Клиническое проявление	Число ремиссий, n (% по строкам)			
	0	1	2	3
Абдоминалгии	28 (19)	96 (65)	23 (16)	0
Перитониты	13 (9)	105 (71)	28 (19)	1 (1)
Лихорадка	16 (11)	98 (67)	31 (21)	2 (1)
Торакалгии	14 (10)	119 (81)	13 (9)	1 (1)
Артралгии	24 (16)	113 (77)	9 (6)	1 (1)
Острые артриты	9 (6)	124 (85)	13 (9)	0
Кожные проявления	4 (3)	137 (93)	6 (4)	0

Важно отметить, что более длительные ремиссии также, как и уменьшение доли декад с тем или иным клиническим проявлением ПБ, не снижали риск амилоидоза (Таблицы 22, 23). Таким образом, для течения периодической болезни характерны длительные спонтанные ремиссии отдельных проявлений, в общей продолжительности заболевания периоды клинической манифестации варьируют лишь в окрестности половины длительности болезни. Однако длительные ремиссии не являются указанием на мягкое течение периодической болезни, так как не приводят к снижению риска тяжелых осложнений.

Таблица 22 – Длительность ремиссии клинических проявлений ПБ в зависимости от наличия или отсутствия амилоидоза

Клиническое проявление	Длительность ремиссии проявлений ПБ у лиц амилоидозом, лет [IQR]	Длительность ремиссии проявлений ПБ у лиц без амилоидоза, лет [IQR]	Различия по критерию Манна-Уитни
Абдоминалгии	12,5 [10-30]	10 [5-20]	U=1791,5; Z= -1,8; p=0,08
Перитониты	37,5 [10-45]	20 [10-30]	U=1490; Z= -3,05; p=0,002
Лихорадка	20 [10-32,5]	17,5 [10-30]	U=1943,5; Z= -1,105; p=0,28
Торакалгии	37,5 [30-50]	30 [10-40]	U=1487,5; Z= -3,07; p=0,002
Артралгии	20 [10-40]	20 [5-40]	U=2105,5; Z= -0,32; p=0,75
Острые артриты	40 [30-50]	30 [20-40]	U=1542,5; Z= -2,78; p=0,006
Кожные проявления	50 [40-50]	40 [30-50]	U=1461,5; Z= -3,21; p=0,002

Таблица 23 – Доли клинических проявлений от общей продолжительности ПБ в зависимости от наличия или отсутствия амилоидоза

Клиническое проявление	Доля симптома в течении ПБ у лиц амилоидозом, % [IQR]	Доля симптома в течении ПБ у лиц без амилоидоза, % [IQR]	Различия по критерию Манна-Уитни
Абдоминалгии	75 [33-87,5]	75 [50-92,9]	U=1510,5; Z=1,05; p=0,298
Перитониты	50 [33-75]	50 [33,3-80]	U=1022,5; Z=0,54; p=0,59
Лихорадка	66,7 [50-80]	61,25 [45-80]	U=1465,5; Z=-0,3; p=0,77
Торакалгии	50 [40-66,7]	75 [40-95,85]	U=338; Z=2,41; p=0,02
Артралгии	70 [46,45-85,4]	66,7 [50-91,7]	U=956; Z=-0,19; p=0,85
Острые артриты	50 [33,3-66,7]	64,6 [36,65-95]	U=191,5; Z=1,43; p=0,16
Кожные проявления	70,85 [33,3-87,5]	50 [25-81,65]	U=60,5; Z=-0,6; p=0,56

Течение приступа также имело отличия в двух группах исследования. Согласно критериям Тель-Хашомер типичный приступ протекает с острым развитием лихорадки, перитонита и/или сухого плеврита длительностью до 3 дней. Такие приступы носят стереотипный характер, и пациенты обычно легко отличают их от болей в животе и лихорадки иного генеза.

В зависимости от вовлеченности серозных оболочек выделяли распространенный и изолированный перитонит, комбинацию серозитов разных локализаций именовали распространенным полисерозитом. Варианты болей в животе без признаков раздражения брюшины считали нетипичными для приступа ПБ. Типичность торакалгий оценивали по их тяжести в баллах в десятибалльной визуальной аналоговой шкале и делили на два класса 1-5 баллов ВАШ и 6-10 баллов ВАШ. При оценке поражений кожи типичным проявлением считали рожеподобную эритему, в то время как крапивницу относили к нетипичному признаку, другие поражения кожи, ввиду неочевидности их связи с инфламмасомопатией считали иным поражением; однако, при необходимости бинарного распределения поражений кожи их также относили к нетипичным проявлениям. Среди суставных проявлений типичным считали острый моноартрит, в то время как хронические

эрозивные артриты причисляли к нетипичным, артралгии выделяли в отдельную подгруппу.

Анализ вариантов течения приступа позволил выделить следующие: 1) типичная абдоминальная и/или торакальная форма ПБ; 2) типичная эризипелоидно-лихорадочная форма; 3) типичная лихорадочная форма; 4) форма с нетипичными проявлениями (Рисунок 8). По признаку характерного острого артрита была также выделена суставная форма. Однако в отсутствие эпизодов перитонита её нельзя считать типичной; такой вариант мы относили к псевдоподагрическому течению ПБ.

Типичную абдоминально-торакальную форму наблюдали у 106 пациентов (81,5%, Рисунок 8). У 11 из них (10,4%) на протяжении длительного времени отмечались нетипичные проявления: абдоминалгии без признаков перитонита, субфебрилитет (или даже полная нормализация температуры тела во время приступа), переменная интенсивность торакалгий. Если при этом у пациента наблюдали нетипичные суставные или кожные проявления, но на каком-то этапе заболевания отмечались и типичные приступы с перитонитами и лихорадкой, мы считали это признаком периодической нетипичности. Наоборот, среди 3 больных с типичной эризипелоидно-лихорадочной формой у 2 на протяжении большей части течения болезни преобладали не только нетипичное макуло-папулезное поражение кожи и субфебрилитет, но также отмечались хронические эрозивные формы артрита, абдоминалгии без перитонита.

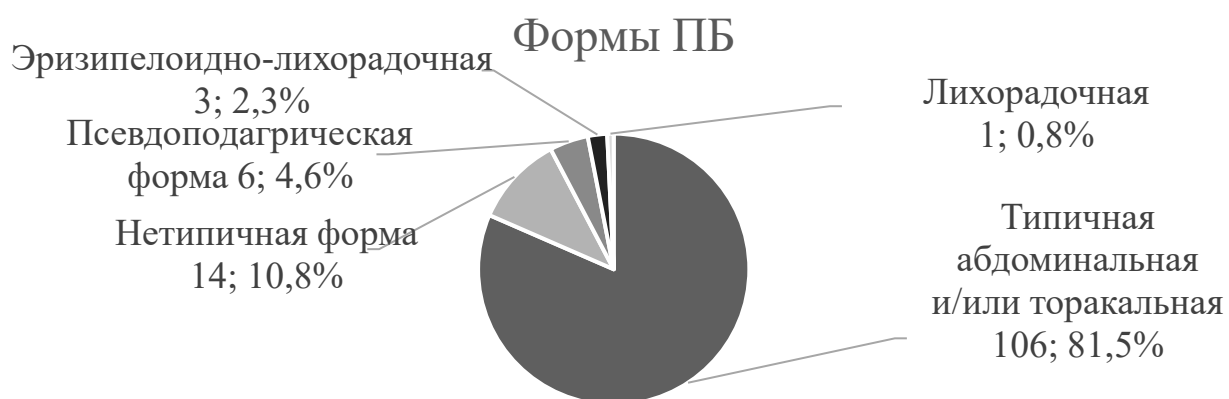


Рисунок 8 – Формы периодической болезни

У 14 больных (10,8%) течение болезни было нетипичным, при котором в клинической картине преобладали неясные артралгии, субфебрилитет, макулопапулезные изменения кожи или хронические эрозивные формы артрита. У 2 (1,5%) больных ПБ протекала бессимптомно, заболевание заподозрено в связи с болезнью у родственника первой линии и подтверждено генетически, единственным проявлением болезни являлась протеинурия.

Следует также отметить, что псевдоподагрический, также как эризипелоидно-лихорадочный (рожеподобный) и изолированный лихорадочный варианты ПБ достаточно умозрительно отнесены к типичным вариантам течения.

Установление диагноза ПБ у этих пациентов нередко представляет значительную трудность, обсуждают подагру, рожистое воспаление, лихорадку неясного генеза. Наконец, суммируя случаи с нетипичными проявлениями на всем протяжении болезни, формы, маскирующиеся под другие заболевания, а также пациентов с типичными приступами, у которых отмечались длительные периоды отсутствия типичной симптоматики, суммарное число пациентов с нетипичным течением в группе исследования составило 35 (26,9%), т.е. у каждого четвертого (Таблица 24).

Таблица 24 – Клинические формы ПБ среди больных 1 группы

Клинические формы ПБ	n (%)
Типичная абдоминальная и/или торакальная форма	106 (81,5)
в т.ч. с длительными периодами нетипичных симптомов	11 (8,5)
Псевдоподагрическая форма	6 (4,6)
Эризипелоидно-лихорадочная форма	3 (2,3)
Лихорадочная форма	1 (0,8)
Нетипичная форма	14 (10,8)
в т.ч. бессимптомное течение	2 (1,5)

В отличие от группы 1 в ретроспективную группу 2 нетипичные формы ПБ вовсе не попадали вследствие применения критериев Тель-Хашомер. В группе 1 достоверно реже наблюдали типичные классические клинические проявления ПБ, такие как перитонит (у 106 – 81,5% против 178 – 95,7%, $p < 0,001$), лихорадка (у 111 – 85,4% против 183 – 98,4%, $p < 0,001$), торакалгии (у 50 – 38,46% против 118 –

63,44%, $p<0,001$), острый артрит (у 50 – 38,46% против 118 – 63,44%, $p<0,001$). При этом частота распространенных полисерозитов также, как и изолированных перитонитов скорее снижается, в то время как доля сочетанного плеврита и синовита возрастает (Таблица 25).

Таблица 25 – Типы серозита

	Группа 1 (n=130)	Группа 2 (n=186)	P
Перитонит, n (%)	40 (30,8)	22 (11,8)	$p<0,001^*$
Плеврит, n (%)	1 (0,8)	3 (1,6)	$p=0,636$
Артрит, n (%)	1 (0,8)	0	$p=0,404$
Сочетание перитонита и артрита, n (%)	21 (16,2)	42 (22,6)	$p=0,161$
Сочетание плеврита и артрита, n (%)	10 (7,7)	4 (2,2)	$p=0,017$
Сочетание перитонита и плеврита, n (%)	26 (20,0)	26 (14,0)	$p=0,143$
Сочетание перитонита и перикардита n (%)	1 (0,8)	0	$p=0,404$
Сочетание перитонита, плеврита и артрита	17 (13,1)	88 (47,3)	$p<0,001^*$
Сочетание перитонита, плеврита, перикардита и артрита	1 (0,8)	0	$p=0,404$
Отсутствует	12 (9,2)	1 (0,5)	$p<0,001^*$

Менее типичные артралгии также меньше беспокоят пациентов группы 1 (у 64–49,2% против 138–74,2% $p<0,001$), имеется тенденция к снижению доли хронических эрозивных артритов (у 8–6,15% против 26–13,98% $p=0,027$). Доля поражений кожи (у 30–23,08% против 38–20,43%, $p=0,573$) и аксиальной спондилоартропатии (у 7–5,4% против 10–5,4%, $p=0,997$) существенно не изменилась.

Таким образом, особенностью течения ПБ в настоящее время является появление вариантов с нетипичными проявлениями. При этом нетипичное течение ПБ не сопровождается снижением тяжести заболевания. Частота наиболее грозного осложнения ПБ амилоидоза среди больных с нетипичным течением ПБ была такой же, как и у больных с типичными стереотипными полисерозитами и даже с

тенденцией к увеличению риска амилоидоза при причислении небольшой подгруппы больных с приступами без перитонита и торакалгий, в т.ч. псевдоподагрических, к подгруппе нетипичного течения, что, вероятно, связано с более интенсивной продукцией синовиальной оболочкой суставов белка-предшественника амилоида SAA у лиц с острыми моноартритами (38% у больных нетипичным течением и 20% у больных с типичными приступами, $p=0,062$, Таблица 26, Рисунок 9).

В целом по группе 1 амилоидоз диагностирован у 30 (23%) больных, что в два раза реже, чем в ретроспективной группе 2 ($p<0,001$, Рисунок 10). По всей видимости, это в большей степени отражает не реальное снижение доли амилоидоза, а меньшее значение почечных проявлений в возникновении подозрения на наличие ПБ и увеличение значимости воспалительных симптомов в настоящее время.

Таблица 26 – Частота амилоидоза в подгруппах разного течения ПБ (n=130)

	Типичные полисерозиты, n (% по столб.)	Приступы без перитонита и торакалгий, n (% по столб.)	Нетипичное течение ПБ, n (%) по столб.)
Амилоидоз	85 (80,2)	5 (50)	10 (71,4)
Нет амилоидоза	21 (19,8)	5 (50)	4 (28,6)

Амилоидоз проявлялся протеинурией, дебют которой приходился в среднем на 34 [22;44] года. У большинства (n=20) протеинурия достигала степени нефротического синдрома и у двух третей (n=14) приводила к тяжелой гипоальбуминемии ниже 20 г/л.

В среднем нефротический синдром развивался в возрасте 37,5 [24,5;44] лет, то есть спустя 2-3 года после появления протеинурии. Нередко амилоидоз был основной причиной обращения пациентов к врачу, в то время как приступы самой периодической болезни, как казалось на первый взгляд, были в ремиссии.

Наличие амилоидоза

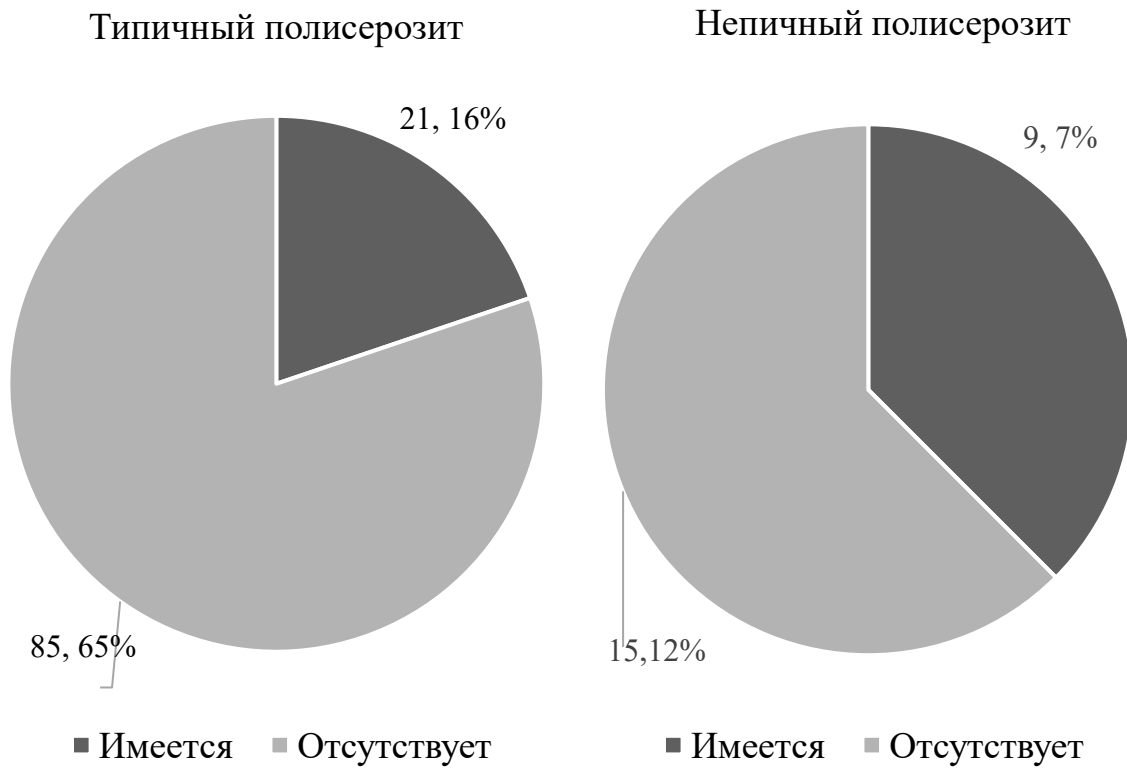


Рисунок 9 – Частота амилоидоза в подгруппах с типичным и нетипичным течением (n=130)

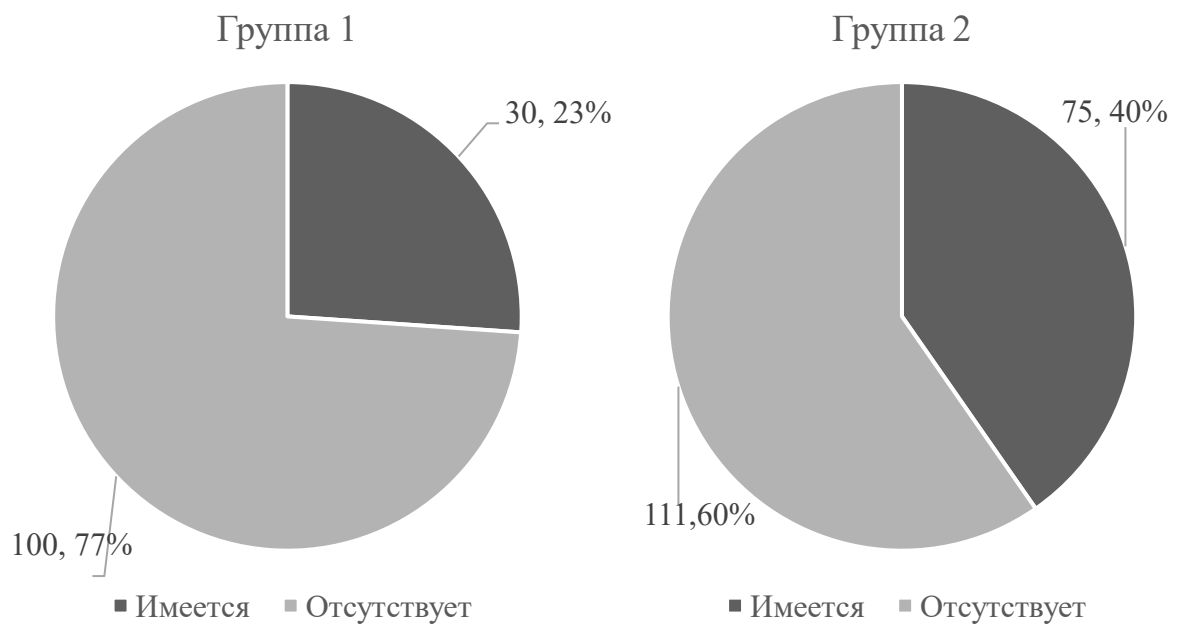


Рисунок 10 – Частота амилоидоза в группах исследования

Клиническое наблюдение 4

Пациент М., 54 лет, турецкой национальности обратился в Клинику с жалобами на выраженную слабость и судороги в мышцах ног. Начиная с детского возраста, с частотой 2-3 раза в месяц у него возникали приступы острых болей в животе и грудной клетке в сочетании с лихорадкой.

В возрасте 36 лет симптомы заболевания полностью прекратились, колхицин пациент не принимал. Однако с 40 лет больной стал отмечать увеличение объёма живота, при обследовании выявлен асцит, в связи с чем проводились сеансы дозированного лапароцентеза. Стали беспокоить мышечные подергивания, выявлено повышение креатинина до 758,37мкмоль/л, что потребовало начала терапии гемодиализом.

При гистологическом исследовании биоптата почки выявлены депозиты амилоида. По данным генетического исследования выявлено носительство трех мутаций в гене MEFV (M694V/R202Q/R761H), что подтвердило диагноз периодической болезни. Была начата терапия колхицином в дозе 1мг в сутки. На фоне лечения диализом, инфузий альбумина, коррекции электролитных нарушений пациент отмечал существенное улучшение самочувствия: уменьшилась слабость, практически исчезли мышечные подергивания, одышка. По данным мониторинга уровень "С"-реактивного белка сохранялся в пределах нормальных значений.

Данное наблюдение подчеркивает клиническую важность оценки воспалительной активности у пациентов ПБ, как в случае нетипичного течения, так и в случае полной клинической ремиссии. Длительная клиническая ремиссия может сопровождаться персистирующим субклиническим воспалением, что не снижает риска развития вторичного АА-амилоидоза и терминальной почечной недостаточности.

На фоне начала регулярного лечения адекватной дозой колхицина у пациента отмечена нормализация уровня маркеров воспалительной реакции. Это позволяет осторожно предположить, что при своевременной диагностике и раннем начале терапии заболевание можно было бы взять под контроль и предотвратить развитие амилоидоза почек.

Помимо амилоидоза, еще у 8 пациентов отмечалась ХБП неамилоидной природы, которая развилась в возрасте старше 35 лет, что, на наш взгляд, отражает накопленные фибротические изменения в почках вследствие хронического интерстициального лекарственного нефрита у лиц, вынужденных злоупотреблять НПВС из-за частых атак ПБ, либо вследствие сопутствующих артериальной гипертензии или ишемической болезни почек. Всего пациентов с 3-5 стадиями ХБП в группе 1 оказалось 27 человек (21% (Рисунок 11), при этом абсолютно доминировала 5 стадия хронической болезни почек (n=17, 14%).

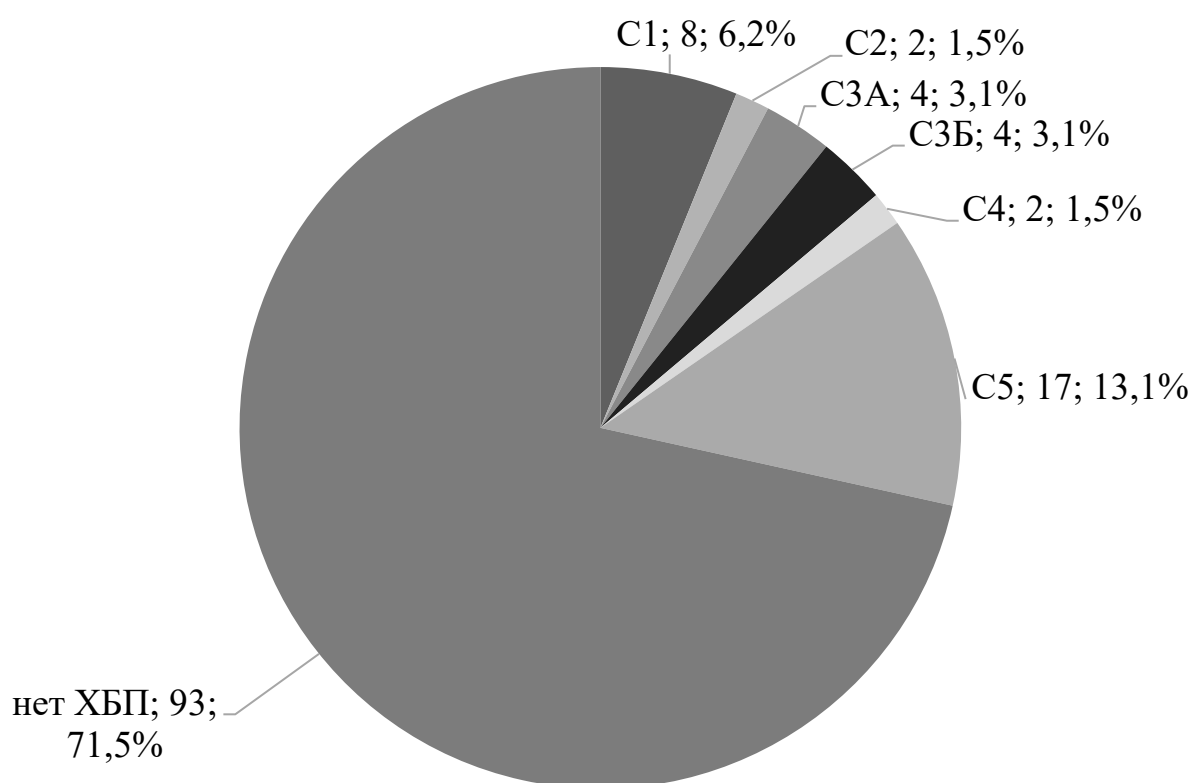


Рисунок 11 – Характеристика функции почек среди больных ПБ

В среднем терминальная стадия хронической болезни почек наступала в возрасте 45 [32:51] лет. 8 больным проведена пересадка почки, в т.ч. одному двукратно.

В связи с относительно молодым возрастом больных в группе 1 (медиана 34 года, см.выше) частота других коморбидных состояний была невысока и не превышала общепопуляционный уровень (Таблица 27)

Таблица 27 – Коморбидные состояния у больных ПБ группы 1

Состояние	Частота, n (%)
Гипертоническая болезнь	36 (27,7)
II стадия	11
III стадия	18
Нарушения ритма сердца	4 (3,1)
Фибрилляция предсердий	2
Желудочковая экстрасистолия	1
Наджелудочковая тахикардия	1
Ишемическая болезнь сердца	1 (0,8)
Периферический атеросклероз по данным УЗИ артерий	4 (3,1)
Сердечная недостаточность	6 (4,6)
ФВ > 40%	2 (1,5)
ФВ ≤ 40%	3 (2,3)
Рестрикция диастолической функции	1 (0,8)
Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта левого желудочка	1 (0,7)
Тромботические осложнения	4 (3,1)
Новообразования	4 (3,1)
в т.ч. ремиссия	2 (2,3)
Ожирение	17 (13,1)
I	11 (8,4)
II	5 (3,9)
III	1 (0,8)
Нарушения липидного обмена	58 (44)

3.3 Проблема колхицинорезистентности и оценки эффективности лечения

Лечение колхицином в 1 группе к моменту включения получали 103 из 130 больных, из них 7 больных принимали колхицин не более 1 месяца, у остальных длительность приема колхицина в среднем составила 129 [48;228] месяцев.

К моменту завершения исследования терапию колхицином продолжали принимать 112 (86,2%) пациентов из группы 1, в том числе в дозе 0,5 мг/сут – 5 (3,8%), 1 мг/сут – 46 (35,4%), 1,5 мг/сут – 29 (22,3%), 2 мг/сут – 32 (24,6%). Таким образом, среди 107 (82,3%) больных доза колхицина составляла 1-2 мг/сут. Попытка повышения дозы свыше 2 мг в сутки предпринималась у пациентов без признаков хронической болезни почек, однако в связи с развитием нежелательных реакций (преимущественно диареи и желудочно-кишечной диспепсии) ни один из пациентов не получал дозу, превышающую 2 мг в сутки на постоянной основе.

Лечение колхицином привело к значительному уменьшению проявлений ПБ, 36 (32,1%) пациентов отметили исчезновение абдоминалгий ($p<0,001$); у каждого пятого ($n=23$, 20,5%) исчезли торакалгии ($p<0,001$), лихорадка оставалась лишь у 35 (31,3%, $p<0,001$) из исходно лихорадящих 95 больных (табл 28.), достоверно снизилась также частота кожных проявлений ($p=0,002$). Менее эффективен был колхицин в отношении артралгий, их разрешение отмечали лишь 10 больных (8,9%, $p=0,006$), а острый артрит оказался практически резистентным к терапии колхицином, по их разрешению лишь у 5 из 36 больных (4,4%) можно утверждать только о тенденции к снижению частоты острого артрита ($p=0,063$).

Таблица 28 – Изменение частоты основных симптомов ПБ на фоне лечения колхицином у больных группы 1 ($n=112$)

Симптом	До лечения	После лечения	p
Абдоминалгии	98 (87,5%)	62 (55,4%)	$p<0,001^*$
Лихорадка	95 (84,8%)	35 (31,3%)	$p<0,001^*$
Торакалгии	52 (46,4%)	29 (25,9%)	$p<0,001^*$
Кожные изменения	23 (20,5%)	13 (11,6%)	$p=0,002^*$
Артралгии	68 (60,7%)	58 (51,8%)	$p=0,006^*$
Острый артрит	36 (32,1%)	31 (27,7%)	$p=0,063$

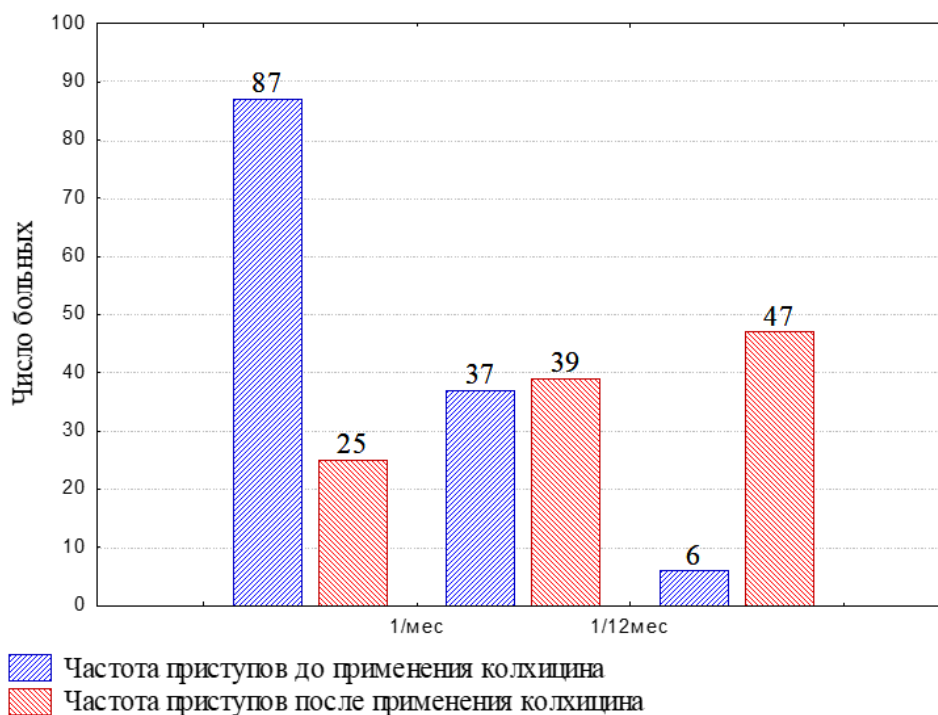


Рисунок 12 – Изменение частоты приступов до и после лечения колхицином у больных группы 1

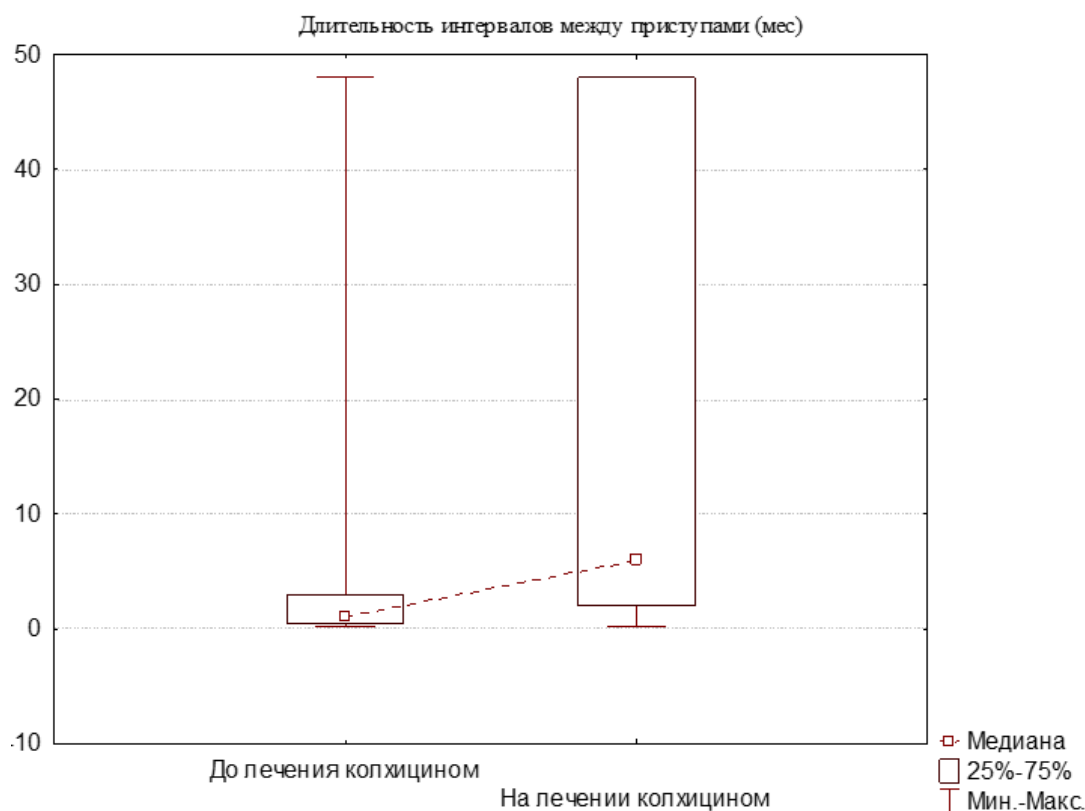


Рисунок 13 – Длительность (мес.) интервалов между приступами ПБ до назначения колхицина и после

Лечение колхицином сопровождалось уменьшением продолжительности приступов с исходных 72 [48; 96] часов в среднем до 24 [0; 72] часов (попарный критерий Вилкоксона $T=117$, $Z=6,969$, $p<0,001$, Рисунок 12), значимо также снизилась частота приступов с ежемесячных в среднем до 1 раза в 6 месяцев (попарный критерий Вилкоксона $T=81$, $Z=7,758$, $p<0,001$, Рисунок 13).

При этом следует отметить, что у 25 больных (22,3%), т.е. у каждого пятого, приступы возникали ежемесячно и чаще, несмотря на прием колхицина и достаточно высокую приверженность лечению. Высокую оценку приверженности лечению более 60 баллов из 90 возможных, оцененную по шкале MASIF (The Medication Adherence Scale in FMF Patients), установили у 104 (80%) пациентов группы исследования.

У большинства пациентов переносимость лечения колхицином была удовлетворительной, лишь у 35 (27%) выявляли побочные эффекты колхицина. Чаще всего встречались диарея и повышение активности aminотрансфераз, реже – явления желудочной диспепсии, миопатия или цитопении в крови (Таблица 29).

При этом большинство побочных эффектов были легкими и не требовали отмены препарата. У 17 (13,1%) пациентов в связи плохой переносимостью колхицина потребовалось снижение дозы, а у 5 (3,9%) – препарат был отменен. Причинами отмены колхицина были диарея (3; 2,3%), миопатия (1; 0,8%) и рвота (1; 0,8%).

Таблица 29 – Характеристика побочных эффектов

Побочный эффект	n (%)
Диарея	16 (12,3)
Гепатоцитоз	10 (7,7)
Тошнота	3 (2,3)
Рвота	1 (0,8)
Сочетание рвоты и диареи	1 (0,8)
Боли в животе	1 (0,8)
Миопатия	2 (1,5)
Сочетание лейкопении и диареи	1 (0,8)

Таким образом, к моменту завершения исследования 112 из 130 пациентов принимали колхицин на протяжении срока более 6 месяцев, у этих больных была проведена оценка эффективности колхицина. В соответствии с наличием одного из принятых критериев (1 – развитие приступов один раз в год и чаще; 2 – повышение уровня «С»-реактивного белка на фоне максимально переносимой дозы колхицина в 4 из 6 ежемесячных исследований при хорошей приверженности лечению) резистентными к лечению колхицином признаны 58 (51,8%) из 112 пациентов. Приступы периодической болезни сохранялись у 43 (38,4%) больных. Повышение маркеров системной воспалительной реакции без симптомов наблюдали у 15 (13,4%) больных. Самым частым вариантом колхицинорезистентности было сохранение приступов ПБ, развивавшихся по крайней мере один раз в 6 месяцев, в сочетании с повышением концентрации СРБ >10 мг/л (у 29, 25,9%, Таблица 30).

Таблица 30 – Проявления колхицинорезистентности

Частота приступов	Повышение СРБ		
	>10 мг/л	5–10 мг/л	Отсутствует
1 раз в 6 месяцев и чаще	29	6	5
1 раз в 6–12 месяцев	1	0	2
Нет приступов	7	8	

Как среди резистентных, так и чувствительных к колхицину больных существенных различий в соответствии диагностическим критериям Тель-Хашомер выявлено не было, и соотношение долей лиц с определенным, вероятным и не соответствующим критериям диагнозом было приблизительно одинаковым (Таблица 31). В подгруппе колхицинрезистентных средний балл Тель-Хашомер равнялся 3,5 [3; 5], а в подгруппе чувствительных – 3 [3; 5] баллов, без значимых различий ($U=1301,5$, $Z=-1,129$, $p=0,27$, Рисунок 14).

Таблица 31 – Соответствие критериям Тель-Хашомер

Подгруппы лечения колхицином	Диагноз		
	определенный, n (%)	вероятный, n (%)	не соответствует критериям, n (%)
резистентные	49 (43,8%)	8 (7,1%)	1 (0,9%)
чувствительные	44 (39,3%)	9 (8,0%)	1 (0,9%)

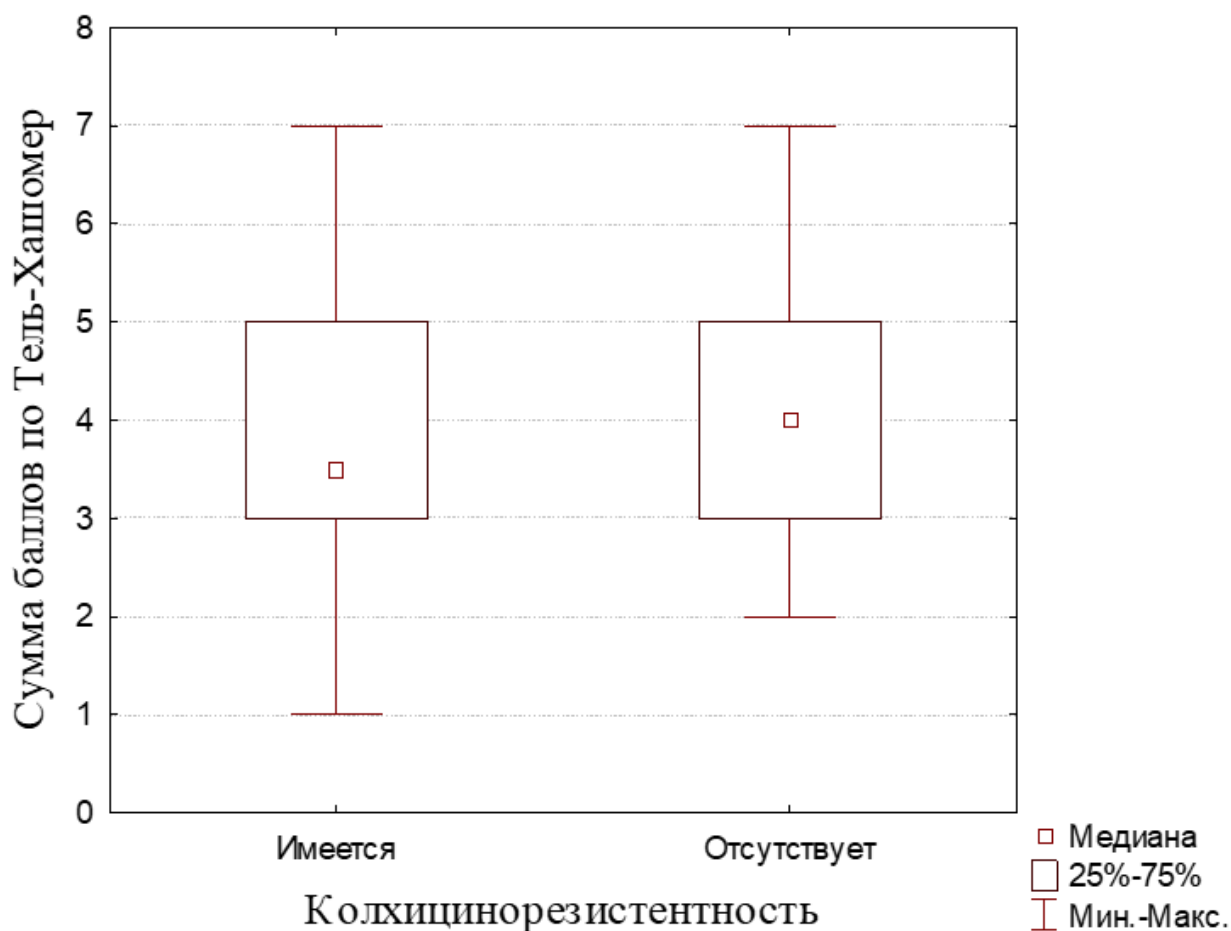


Рисунок 14 – Сравнение баллов по Шкале Тель-Хашомер среди 1 и 2 групп

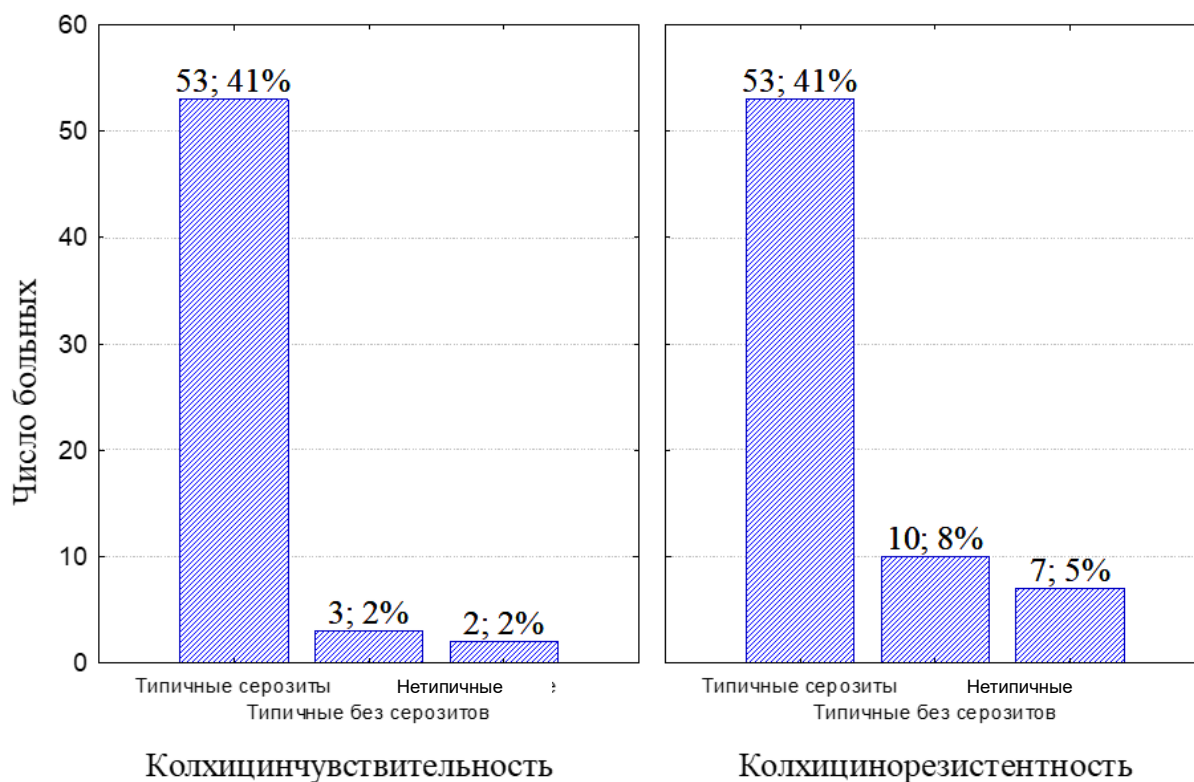


Рисунок 15 – Распределение типичных и нетипичных клинических форм ПБ в зависимости от колхицинорезистентности больных

В подгруппах колхицинрезистентности было одинаковое число больных с типичными полисерозитами. Небольшое преобладание среди колхицинорезистентных больных с нетипичными формами также было незначимым, однако при их суммировании с больными с типичными атаками без перитонита или плеврита (псевдоподагрический, эризипелоидно-лихорадочный и лихорадочный варианты) таких форм оказалось значимо больше среди колхицинорезистентных пациентов ($\chi^2=4,42$; $p=0,036$, Рисунок 15), главным образом, из-за того, что все пациенты типичными изолированными острыми моноартритами, на частоту которых, как указывалось ранее, не смог повлиять колхицин, оказались в группе нетипичных.

Среди колхицинрезистентных больных в целом частота острых артритов была в 3 раза выше (у 32, 57% против 11, 21% среди колхицинчувствительных, $p=0,0002$), также как и частота артралгий – почти в 2 раза (у 35, 63% против 18, 34%, $p=0,003$, Таблица 32). Наоборот, в подгруппе колхицинрезистентных больных

меньше были распространены перитониты (у 41, 73%, против 48, 91%, $p=0,017$) в отличие от абдоминалгий без перитонитов, которые отмечались в обеих подгруппах с равной частотой.

Подгруппы колхицинрезистентных и колхицинчувствительных не отличались по соотношению между мужчинами и женщинами (Таблица 32) и возрасту первых проявлений заболевания.

Важным отличием подгруппы колхицинорезистентных больных была достоверно более высокая частота (у 23, 41%) осложнения ПБ амилоидозом по сравнению с колхициночувствительными больными (у 4, 8%, $p<0,001$).

Таблица 32 – Характеристика колхицинчувствительных и резистентных больных

Параметр	Подгруппы лечения колхицином		P
	Резистентные	Чувствительные	
Соотношение мужчины/женщины	37/19	26/27	$p=0,075$
Возраст дебюта, Me [IQR], лет	6 [3;15]	10 [4;20]	$U=1220,5$, $Z=-1,598$, $p=0,110$
Абдоминалгии без перитонита, n (%)	9(16)	3 (6)	$p=0,100$
Перитонит, n (%)	41 (73)	48 (91)	$p=0,017^*$
Торакалгии, n (%)	27 (48)	18 (34)	$p=0,141$
Лихорадка, n (%)	51 (91)	46 (87)	$p=0,505$
Артралгии, n (%)	35 (63)	18 (34)	$p=0,003^*$
Артриты, n (%)	32 (57)	11 (21)	$p<0,001^*$
Сыпь, n (%)	18 (32)	10 (19)	$p=0,123$
АА-амилоидоз, n (%)	23 (41)	4 (8)	$p=0,0001^*$

Среди больных, резистентных к лечению колхицином, было больше носителей гомозиготных мутаций (23, 41%, $p=0,007$), чем среди колхицинчувствительных (9, 17%), в то время как число гетерозигот (11, 20% против 15, 29%, $p=0,2765$) и компаунд-гетерозигот (22, 39% против 28, 54% ($p=0,119$)) в обеих подгруппах отличалось мало (Таблица 33).

Среди колхицинорезистентных больных ($n=21$, 19,6%) гомозиготность достоверно чаще была представлена мутацией M694V ($p<0,001$), которая найдена в гомозиготном состоянии только у 3 (6%) колхицинчувствительных пациентов. Другие распространенные мутации не показали своей значимости в формировании

колхицинорезистентности, а компаунд-гетерозиготное носительство M680V/V727A было даже больше распространено ($p=0,03$) среди колхицинчувствительных пациентов.

Таблица 33 – Сравнительная характеристика генетических особенности среди колхицинчувствительных и резистентных больных

Параметр	Ответ на колхицин		P
	резистентные	Чувствительные	
Гомозиготы, n (%)	24 (21,4)	9 (8,0)	$p=0,005^*$
Компаунд-гетерозиготы, n (%)	23 (20,5)	29 (25,9)	$p=0,11$
Гетерозиготы, n (%)	11 (9,9)	15 (13,4)	$p=0,25$
Гомозиготы M694V	21 (38)	3 (6)	$p<0,001^*$
Гетерозиготы M694V	7 (13)	11 (23)	$p=0,185$
Компаунд-гетерозиготы M694V/M680I	8 (14)	6 (13)	$p=0,882$
Компаунд-гетерозиготы M694V/V726A	9 (16)	8 (17)	$p=0,891$
Компаунд-гетерозиготы M680I/V726A	1 (2)	6 (13)	$p=0,032$

Поскольку такие важные для колхицинорезистентности атрибуты, как осложнение амилоидозом, в т.ч. нефротическим синдромом, активное воспаление по показателям маркеров острой фазы воспаления, наличию анемии хронического воспаления, увеличения селезенки являются компонентами различных индексов тяжести ПБ, то среди колхицинорезистентных больных значимо выше были оценки тяжести по этим индексам. Так, средний балл международной шкалы тяжести ПБ (ISSF) у колхицинрезистентных пациентов составил 6 [4-7] был выше ($U=441,5$, $Z=6,375$, $p<0,001$) и соответствовал категории умеренной тяжести, в то время как у колхицинчувствительных индекс ISSF в среднем равнялся 3 [2-4] баллам и указывал на легкую степень тяжести. В структуре индекса значимые отличия между резистентными и чувствительными к колхицину больными были выявлены по параметрам хронических последствий ПБ ($U=905,5$, $Z=4,634$, $p<0,001$), таких как нефротический синдром, анемия и гепатоспленомегалия, параметру распространенности полисерозита с вовлечением более двух локализаций в течение одного приступа ($U=543,5$, $Z=6,584$, $p<0,001$) и многообразие форм приступа (изолированная лихорадка, перикардит, плеврит, перитонит, синовит,

повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.) в течение болезни ($U=1009,0$, $Z=3,329$, $p=0,004$). Критерий частоты приступов и повышения «С»-реактивного белка по определению был фактором отбора пациентов в подгруппу резистентности.

Другая шкала тяжести Pras также дала более высокую оценку ($U=555,0$, $Z=5,661$, $p<0,001$) у колхицинрезистентных больных, соответствующую классу максимальной тяжести, – 9 [8-11] баллов против 6 [5-7] баллов умеренной тяжести у колхицинчувствительных пациентов. Причем доля пациентов с тяжелой ПБ по этой шкале (более 9 баллов) среди резистентных составила 63,0%, в то время как среди чувствительных – только 14,8%. Главным образом, возрастание тяжести у колхицинрезистентных больных отмечалось по параметру наличия острых артритов (у 32, 57% резистентных больных, против 11, 21%, $p<0,001$) и амилоидоза (у 23, 41% резистентных больных, против 4, 8%, $p<0,001$). Шкала Pras выявила также определенную тенденцию ($p=0,049$) к более раннему началу ПБ до 6 лет у половины колхицинрезистентных больных (у 34, 57%), в то время как среди колхицинчувствительных ПБ в этом возрасте развивалась реже (у 20, 38%).

Индекс повреждений ADDI (Autoinflammatory Disease Damage Index) особенно четко указывал на доминирование среди критериев тяжести наличия амилоидоза, т.к. другие параметры индекса (Отклонения и отставание в развитии и росте, половом созревании, неврологические отклонения, нарушения слуха, зрения) практически не давали прибавки баллов. У колхицинрезистентных значение индекса ADDI составило 5 [1-7] баллов ($U=513,5$, $Z=6,031$, $p<0,001$), в то время как у колхицинчувствительных он равнялся 0. Именно такой балл (5-6 баллов) предусмотрен индексом ADDI при наличии у пациента протеинурии и/или почечной недостаточности по причине амилоидоза.

Таким образом несмотря на то, что указанные индексы тяжести и повреждения не вполне нацелены на описание понятия колхицинрезистентности при ПБ, тем не менее, дают однозначное указание на ведущие проявления данной характеристики.

3.4 Многофакторная модель колхицинорезистентности

По итогам исследованных факторов колхицинорезистентности нами была построена многофакторная модель предсказания резистентности к лечению колхицином методом анализа соответствий. Выбор метода связан с качественным, по преимуществу бинарным (наличие или отсутствие признака), характером переменных. Самый сильный из изученных факторов – наличие или отсутствие амилоидоза не мог быть включен нами в модель, т.к. не является предиктором колхицинорезистентности, амилоидоз осложняет течение ПБ и является последствием колхицинорезистентности, своевременно нераспознанной. В этой связи нами в предсказывающую модель были включены следующие признаки: 1) наличие/отсутствие гомозиготности по мутации М694V, 2) наличие/отсутствие артралгий, 3) наличие/отсутствие острого артрита, 4) типичность абдоминалгий (наличие, отсутствие или нетипичные абдоминалгии). Все признаки в зависимости от наличия или отсутствия колхицинорезистентности представлялись в виде исходной таблицы-матрицы для анализа соответствий (Таблица 34).

Таблица 34 – Исходная многовходовая таблица-матрица для анализа множественных соответствий с указанием реальных/ожидаемых относительных частот (всего выбрано 11 признаков расчета частот)

Параметр		Чувствительность к колхицину	
		10) Резистентные	11) Чувствительные
Гомозиготность М694V			
	1) Имеется	27	26
	2) Отсутствует	78	55
Артралгии			
	3) Имеются	56	135
	4) Отсутствуют	51	48
Острый артрит			
	5) Имеется	45	115
	6) Отсутствует	62	68
Абдоминалгии			
	7) Типичные	55	231
	8) Нетипичные	24	6
	9) Отсутствуют	21	3

Таблица 35 – Модель колхицинорезистентности в первом приближении

Параметр	Коорд. в изм.1	Коорд. в изм.2	Масса	Качество точки	Отн. инерция	Инерция в изм.1	Косинус 2 в изм.1	Инерция в изм.2	Косинус 2 в изм.2
Гомозиготность M694V									
Имеется	0,975953	-0,86581	0,052033	0,598543	0,123306	0,122779	0,334940	0,171756	0,263603
Отсутствует	-0,343192	0,30446	0,147967	0,598543	0,043360	0,043175	0,334940	0,060398	0,263603
Артралгии									
Имеются	0,598683	0,28558	0,104065	0,477265	0,079946	0,092404	0,388796	0,037374	0,088469
Отсутствуют	-0,603464	-0,16840	0,118699	0,573092	0,067751	0,107088	0,531687	0,014824	0,041406
Острый артрит									
Имеется	0,881058	0,24587	0,081301	0,573092	0,098916	0,156349	0,531687	0,021642	0,041406
Отсутствует	-0,603464	-0,16840	0,118699	0,573092	0,067751	0,107088	0,531687	0,014824	0,041406
Абдоминалгии									
Типичные	-0,234762	-0,04660	0,157724	0,213716	0,035230	0,021535	0,205614	0,001508	0,008102
Нетипичные	0,876224	-1,05923	0,029268	0,323954	0,142276	0,055670	0,131617	0,144601	0,192336
Отсутствуют	0,874984	2,94830	0,013008	0,657954	0,155827	0,024672	0,053259	0,497915	0,604695
Колхицинорезистентность									
Имеется	0,649543	-0,09009	0,113821	0,567955	0,071816	0,118968	0,557235	0,004068	0,010720
Отсутствует	-0,857887	0,11899	0,086179	0,567955	0,094851	0,157127	0,557235	0,005373	0,010720
Примечание: Коорд. – координата, изм. – измерение									

Таблица 36 – Модель колхицинорезистентности во втором приближении (окончательная).

Параметр	Коорд. в изм.1	Коорд. в изм.2	Масса	Качество точки	Отн. инерция	Инерция в изм.1	Косинус 2 в изм.1	Инерция в изм.2	Косинус 2 в изм.2
Гомозиготность M694V									
Имеется	1,370220	1,040936	0,076923	0,888315	0,256410	0,252017	0,563251	0,378798	0,325064
Отсутствует	-0,411066	-0,312281	0,256410	0,888315	0,076923	0,075605	0,563251	0,113639	0,325064
Острый артрит									
Имеется	0,911096	-0,703209	0,134615	0,897309	0,198718	0,194991	0,562323	0,302528	0,334985
Отсутствует	-0,617194	0,476367	0,198718	0,897309	0,134615	0,132091	0,562323	0,204939	0,334985
Колхицинорезистентность									
Имеется	0,713324	0,007358	0,179487	0,593700	0,153846	0,159367	0,593637	0,000044	0,000063
Отсутствует	-0,832212	-0,008584	0,153846	0,593700	0,179487	0,185929	0,593637	0,000052	0,000063
Абдоминалгии (дополнительная переменная)									
Типичные	-0,091539	0,072853		0,057485			0,035194		0,022292
Нетипичные	0,384465	-0,305982		0,057485			0,035194		0,022292
Примечание: Коорд. – координата, изм. – измерение									

Метод соответствий является наложением метода таблиц 2x2 для двух признаков на многовходовые таблицы по множеству признаков, учитывающие их относительные наблюдаемые частоты. Эти относительные частоты сравниваются с ожидаемыми частотами, которые характеризуют гипотезу об отсутствии зависимости между переменными, количественной мерой различий между этими частотами является значение критерия χ^2 Пирсона, и связи между ними.

Данные многомерного анализа соответствий в первом приближении получены по исходной матрице признаков (Таблица 35). Представленная модель убедительно указывает на наличие зависимости между избранными признаками (χ^2 Пирсона = 917,865, число степеней свободы 100, $p < 0,001$).

Частоты признаков в исходной матрице стандартизируются так, чтобы их сумма в таблице модели равнялась 1, частота каждого признака в составе этой суммы представлена в столбце масса. Поскольку выбрано 11 признаков, то возможных комбинаций частот (размерность матрицы) равняется 22, что очень затрудняет сопоставление взаимосвязей. В этой связи анализ соответствий преследует цель представить относительные частоты признаков в виде расстояний между отдельными строками в пространстве, возможно, более низкой размерности.

Исследование вектора собственных значений (Рисунок 16, представлен вектор для окончательной модели второго приближения) показывает, что 52,56% взаимосвязей может быть объяснено двумя измерениями, добавление каждого нового измерения несущественно повышает объяснительную силу модели и создает неоправданно высокую размерность. Соответствующие координаты расстояний между признаками в двух измерениях возглавляют таблицу модели. Значимость взаимосвязей между признаками определяется степенью отклонения (собственно значением критерия χ^2 Пирсона) частоты признака от ожидаемой частоты, деленной на общее число наблюдений и обозначается термином инерция. Доля вклада частоты признака (точка в матрице модели) в величину общей инерции представляет собой качество данной точки. Анализ модели показывает, что значения качества всех точек варьируют в окрестности 50-60% или ниже, что не

позволяет с уверенностью интерпретировать выявленные взаимосвязи. В этой связи потребовалась модификация исходной многовходовой таблицы.

Наиболее низкие значения качества были у точек нетипичных абдоминалгий и отсутствия абдоминалгий. В этой связи категория абдоминалгий была трансформирована, отсутствие абдоминалгий было объединено с нетипичными и в исходной матрице второго приближения этот объединенный параметр противопоставляли типичным абдоминалгиям. Кроме того, абдоминалгии были выведены из основной матрицы в разряд дополнительных переменных, для которых не рассчитывали показатель инерции, однако указывали координаты в пространстве расстояний между признаками (чем меньше расстояние между точками, тем теснее связь между переменными). Координаты, масса и инерция артралгий и острого артрита были во многом сходными, при этом вклад острого артрита в общую инерцию (качество точки) был выше. В этой связи параметр артралгий был исключен из анализа, после чего была построена модель колхицинорезистентности второго приближения.

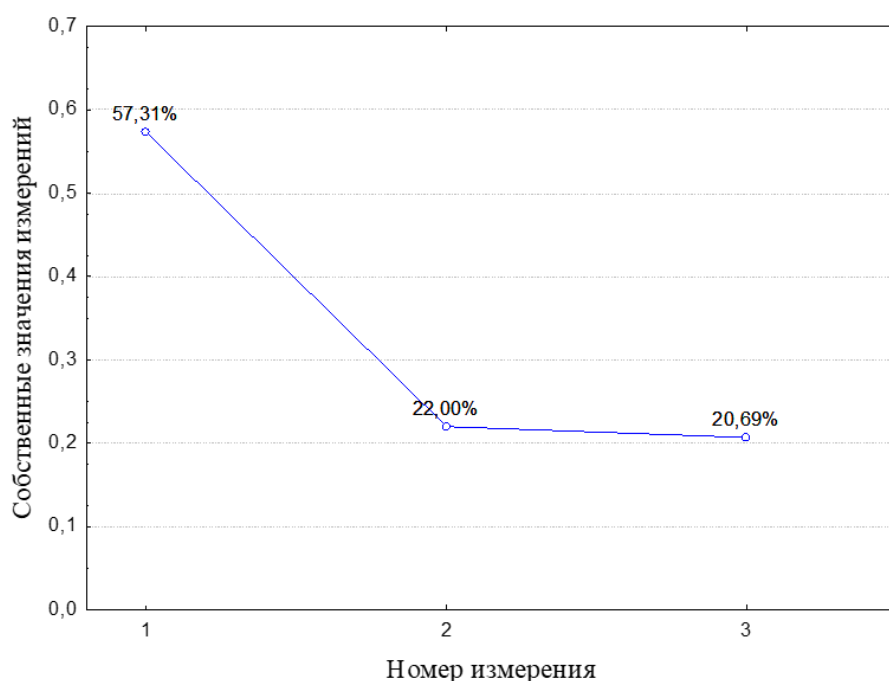


Рисунок 16 – Вектор собственных значений многофакторной модели колхицинорезистентности. 1-е измерение – $\chi^2=225,0872$, долевого вклада в общую инерцию 57,307%, 2-е измерение – $\chi^2=86,4251$, долевого вклада в общую инерцию 22,0038% (суммарно с 1-м измерением – 79,3108%)

Эта модель также адекватно вскрывала наличие взаимосвязей между признаками (χ^2 Пирсона = 392,774, число степеней свободы 25 $p < 0,001$, Таблица 36), при этом существенно повысилось качество точек частот учитываемых признаков, анализ вектора собственных значений измерений указывал на способность двух измерений описывать уже 79,31% взаимосвязей частот признаков (Рисунок 16).

На графике координат признаков в двумерном измерении (Рисунок 17) видно, что наиболее тесно к точке колхицинорезистентности располагается параметр острого артрита. Точка этого параметра формирует также острый угол с вектором от точки колхицинорезистентности.

Поэтому главным фактором, предсказывающим колхицинорезистентность является наличие острого артрита, в особенности у лиц с нетипичными абдоминалгиями (дополнительный параметр, вектор которого также образует острый угол с вектором от точки колхицинорезистентности). При этом следует учесть, что наличие острого артрита следует оценивать не только в момент обращения пациента, но и из анамнестических данных. Чтобы облегчить сбор анамнеза по этому вопросу, удобно анализировать наличие этого симптома по декадам течения ПБ.

Вторым важнейшим параметром, позволяющим предсказать колхицинорезистентность является гомозиготность по мутации М694V, вектор точки этого параметра практически совпадает с вектором колхицинорезистентности, тем не менее точка этого параметра более удалена от точки колхицинорезистентности, а во втором измерении, которое определяет инерцию связи между признаками у каждого пятого пациента (собственное значение инерции второго измерения – 22%), угол вектора гомозиготности с векторами колхицинорезистентности и колхициночувствительности выравнивается.

По всей видимости это связано с высокой частотой гомозигот М694V в целом среди больных периодической болезнью. При этом иной генотип в первом измерении располагается ближе к колхициночувствительности, а во втором измерении равно удален от пары

колхицинорезистентность/колхициночувствительность. Такой же удаленностью от обеих точек в обоих измерениях характеризуются типичные абдоминалгии.



Рисунок 17 – График координат окончательной многофакторной модели колхицинорезистентности (во втором приближении)

Таким образом, анализ многофакторной модели предсказания колхицинорезистентности показал, что при предсказании устойчивости пациентов к лечению колхицином необходим в первую тщательный сбор анамнеза на предмет наличия приступов с острыми артритами, фиксация гомозиготности по мутации M694V, в особенности у пациентов с нетипичными абдоминалгиями.

3.5 Подходы к оптимизации диагностики периодической болезни

Проведенный анализ показал, что на современном этапе диагностика ПБ столкнулась с несколькими клиническими проблемами: несогласованность

диагностических критериев и приоритет генетического исследования привели к росту доли нетипичных форм ПБ, размывающих характерный клинический и этнический фенотип ПБ. Это может создавать существенные затруднения в дифференциальной диагностике с другими ревматологическими заболеваниями.

Тем не менее, внедрение генетических методов исследования и принятие на этом основании современных диагностических критериев у большинства пациентов позволило непосредственно обосновать применение современных патогенетических методов лечения. Поэтому особую значимость приобрела проблема диагностики и предсказания колхицинорезистентности больных ПБ.

Предпринята попытка предложить оптимальную схему диагностики ПБ, учитывающую весь комплекс диагностических вопросов, валидизация которой в последующем позволит закрепить ее в практических рекомендациях. С целью упреждения умозрительности такого алгоритма был использован многофакторный метод причинного моделирования структурными уравнениями SEPATH (Structural Equation – структурное уравнение, PATH – название командного языка), вычислительная техника которого базируется на марковской модели нейросетей. Эта модель оперирует принципом «черного ящика», согласно которому имеется ряд очевидных показателей на входе и выходе объекта моделирования, однако структура внутренних связей между входными и выходными переменными неизвестна, они скрыты от непосредственного наблюдения.

В качестве объекта моделирования автором была поставлена проблема диагностики ПБ. В решении этой проблемы непосредственному наблюдению доступны результаты генетического исследования, имеющиеся клинические симптомы ПБ, что позволяет проводить непосредственную диагностику ПБ по критериям EUROFEVER/Printo. С другой стороны, по имеющимся симптомам врач также может применять диагностические критерии Тель-Хашомер, сформулированы критерии колхицинорезистентности. Все эти вопросы являются явными (манифестными) переменными исследуемой схемы диагностики. Однако, являются ли эти диагностические шкалы альтернативными друг другу или требуют согласованного применения, позволяют ли они обосновать эффективное лечение,

на эти вопросы очевидного ответа нет и такие переменные являются скрытыми (латентными). Как манифестные, так и латентные переменные могут быть зависимыми от других переменных (эндогенными в терминах структурного моделирования SEPATH), или независимыми (экзогенными в терминах структурного моделирования SEPATH). Смысл моделирования заключается в проверке наличия линейных зависимостей между переменными.

На первом этапе была создана предварительная графическая схема модели, которая была адаптирована в процессе нескольких серий причинного моделирования SEPATH, которые мы опускаем и представляем в тексте окончательную адаптированную графическую схему диагностического алгоритма ПБ (Рисунок 17). На схеме явные переменные указаны внутри прямоугольников, а скрытые – в овалах. Все независимые (экзогенные) переменные имеют стрелки, которые указывают на зависимые (эндогенные). Стрелки фиксируют направленную (прямую) связь между переменными.



Рисунок 18 – Графическая схема алгоритма диагностики ПБ, полученная методом причинного моделирования структурными уравнениями SEPATH

Анализ графической схемы показывает, что в диагностике ПБ существует 3 скрытых переменных – установление диагноза ПБ, оценка ее типичности и

предсказание или выявление колхицинорезистентности. Объективная логика латентности этих переменных состоит в том, что они являются реальными а priori неизвестными врачу задачами. Причем диагностика ПБ констатирует наличие реального заболевания, которое и определяет появление симптомов ПБ и выявление подтверждающей мутации; в этом смысле симптомы или результаты генетического теста хотя и являются явными и обладают предметной осязаемостью для врача, но с точки зрения диагностического алгоритма, как умозаключения врача, являются только знаками на пути к определяющей их появления болезни, т.е. являются зависимыми по отношению к скрытой переменной диагноза ПБ. Точно также явные при обследовании признаки соответствия болезни критериям Тель-Хашомер являются всего лишь зависимой переменной по отношению к типичности ПБ, которая требует опознания со стороны врача, т.е. является скрытой. Наконец, следует отметить, что в критериях Тель-Хашомер одним из признаков является оценка ответа на терапию колхицином, но точно также неточность критериев Eurofever/PRINTO предполагает поверку диагноза ПБ эффективным лечением.

У каждой явной переменной имеются также дополнительные переменные EPSILON и DELTA, которые характеризуют остатки, не учтенные моделью. Поскольку симптомы ПБ используются не только для диагностики заболевания, но также определения соответствия критериям Тель-Хашомер, то их дополнительные переменные остатков EPSILON 2 и 3 обладают взаимной зависимостью и объединены в модели. Поскольку связи между переменными в методе SEPATH характеризуются линейной зависимостью, то при каждой стрелке указан коэффициент такой зависимости.

В таком виде была достигнута полная сходимость модели диагностического алгоритма ПБ за 4 итерации, в процессе которых не было найдено избыточных параметров ($NRP=0$), ограничений ($NRC=0$, $NAIC=0$), программой для оценивания был использован обобщенный метод наименьших квадратов с функцией несогласия 0,0203, при этом значение максимума косинуса остатков близкое к нулю ($=0,0000296$) указывало на успешность проведенных итераций. Близость к нулю значений ICSF (-0,0145) и ICS (0,0145) указывало на устойчивость модели. На

соответствие построенной модели исходным данным указывало низкое значение статистики χ^2 Пирсона =2,70338 с уровнем $p=0,439653$, т.е. значительно больше 0,05. Таким образом, нулевая гипотеза об отсутствии различий между моделью и исходными данными принимается. Соответственно низкое значение индекса RMS=0,0412 свидетельствовало о хорошей подгонке модели. Итоговая модель представлена в Таблице 37, в заголовке которой приведена информация о качестве модели.

Таблица 37 – Таблица модели причинного моделирования для диагностики ПБ методом структурных уравнений SEPATH (об отличной подгонке модели свидетельствует индекс Стингера-Линда=0 [0-0,141] ниже порога 0,01 и индексы нецентральности МакДональда=1[0,971-1], гамма=1[0,971-1], скорректированный индекса гамма=1 [0,971-1] выше порога 0,95; значения асимметрии и эксцесса стремились к 0)

Узел модели	Параметр	Ст.ош.	t-критерий	p
(Колхицинорезистентность)-1->[Колхицин]	0,086	0,028	3,103	0,002
(DELTA1)-->[Колхицин]				
(DELTA1)-2-(DELTA1)	0,099	0,012	8,155	0,000
(Диагноз)-->[Подтверждающий генотип]				
(Диагноз)-3->[Клинические критерии Eurofever/PRINTO]	-4,787	1,454	-3,292	0,001
(Типичность ПБ)-->[Соответствие критериям Тель-Хашомер]				
(EPSILON1)-->[Подтверждающий генотип]				
(EPSILON2)-->[Клинические критерии Eurofever/PRINTO]				
(EPSILON3)-->[Соответствие критериям Тель-Хашомер]				
(EPSILON1)-4-(EPSILON1)	0,156	0,019	8,155	0,000
(EPSILON2)-11->(EPSILON3)	-0,212	0,042	-4,997	0,000
(Колхицинорезистентность)-9->(Диагноз)	-0,140	0,035	-3,960	0,000
(Колхицинорезистентность)-10->(Типичность ПБ)	0,370	0,034	10,856	0,000
Примечание: Колхицин – колхицинорезистентность, оцененная по уровню «С»-реактивного белка и частоте приступов				

Указанная выше графическая схема диагностического алгоритма (Рисунок 18) представлена в заголовках строк таблицы на командном языке PATH. Соответствующие параметры связи между переменными даны в таблице, каждый

из которых охарактеризован значимыми критериями достоверности в соответствии со статистикой t-критерия Стьюдента.

Таким образом, диагностика ПБ в настоящее время преследует решение 3 задач – собственно установление диагноза по критериям Eurofever/PRINTO, уточнение типичности ПБ по итогам применения критериев Тель-Хашомер, после такой дуальной диагностики становится обоснованным выход на предсказание и диагностику колхицинорезистентности пациентов.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что внедрение современных классификационных критериев ПБ Eurofever/PRINTO, наряду с широким охватом населения генетическими исследованиями и применением современных методов антицитокиновой терапии, привело к изменению клинического фенотипа заболевания. Это выражается в расширении этногеографического многообразия ПБ, увеличении доли гетерозиготных носителей среди больных (с 9% в ретроспективной группе до 22% в проспективной, $p < 0,001$), а также в снижении частоты типичных проявлений приступа в пользу менее определенных проявлений болезни. В основной группе достоверно реже наблюдали типичные клинические проявления ПБ: перитонит (82% против 96%, $p < 0,001$), лихорадку (85% против 98%, $p < 0,001$), торакалгии (39% против 63%, $p < 0,001$), острый артрит (38% против 63%, $p < 0,001$).

В то же время современные критерии Eurofever/PRINTO позволяют заподозрить аутовоспалительный характер заболевания и направить пациента на генетическое исследование, а через вскрытие механизма инфламмасомопатии, обосновать показания к применению средств антицитокиновой терапии.

Указанные изменения связаны с различиями в подходах к диагностике. Если раньше по критериям Тель-Хашомер основанием для диагностики было выявление стереотипных приступов очевидного перитонита в сочетании с лихорадкой, то в настоящее время достаточным основанием для проведения генетического теста на ПБ является наличие любых абдоминалгий, артралгий, субфебрилитета, при этом выявление признаков раздражения брюшины и высокой лихорадки необязательно, а хронические эрозивные артриты приравниваются к острому моноартриту. Для установления диагноза, даже в случае нетипичных мутаций или варианта носительства, достаточно 2-3 симптомов. Таким образом, закономерно расширяется круг дифференциального диагноза с большим числом ревматологических заболеваний, при которых сочетание 2-3 таких проявлений является обыденным клиническим фактом.

При нозологической верификации диагноза ПБ важное значение имеет адаптация современных критериев классическими критериями Тель-Хашомер. В условиях практики широкого применения генетических тестов в современной клинике при многих ревматологических заболеваниях (синдром Стилла, псориаз, анкилозирующий спондилоартрит и др.) нередко выявляют мутации, характерные для ПБ. Все это приводит к снижению значимости выявленной мутации как критерия диагностики ПБ.

Благодаря включению больных без признаков перитонита и лихорадки, не являющихся обязательными в критериях Eurofever/PRINTO клинический фенотип ПБ приблизился к другим моногенным аутовоспалительным заболеваниям, т.к. абдоминалгии без перитонита характерны и для этих заболеваний, в особенности TRAPS. Совокупность клинических и генетических критериев в шкале Eurofever/PRINTO позволяет предположить аутовоспалительную инфламмасомопатию и направить пациента на генетическое исследование, что позволяет обосновать методы патогенетической терапии. Нозологическую определенность ПБ обеспечивает сопоставление симптомов с клиническими критериями Тель-Хашомер.

Принципиальной клинической задачей является диагностика колхицинорезистентности. Высокая эффективность в отношении проявлений приступов, их частоты и длительности не приводила к полному исчезновению приступов, практически у 40% больных они сохранялись. Кроме того, даже в отсутствие клинических проявлений, у каждого десятого пациента выявлялось повышение маркеров острой фазы воспаления. У этих пациентов, несмотря на редкость проявлений (приступы, не чаще 1-2 раз в год и/или минимальное повышение маркеров воспаления), сохранялся высокий риск амилоидоза. Таким образом, приходится констатировать, что колхицинорезистентность следует оценивать по самым строгим критериям – сохранение даже редких приступов ПБ и любое, даже минимальное, повышение «С»-реактивного белка по итогам тщательного многомесячного мониторинга. Наше исследование показало, что контроль даже таких редких проявлений важен для снижения частоты амилоидоза.

Для отбора и более тщательного наблюдения за группой риска колхицинорезистентности важно значение имеет формулирование критериев предсказания этой колхицинорезистентности, что позволит на более раннем этапе перевести пациента на лечение ингибиторами ИЛ-1. Согласно предложенной математической многофакторной модели, предсказать колхицинорезистентность можно по наличию острых моноартритов, в меньшей степени гомозиготному носительству мутации M694V, в особенности у лиц с нетипичными абдоминалгиями. Решение этой задачи относится к ключевым проблемам при определении окончательной тактики лечения.

При этом следует отметить, что применение общепринятых шкал оценки тяжести ПБ коррелировало с колхицинорезистентностью, но чаще за счет таких параметров, которые связаны с проявлениями амилоидоза, т.е. имеющиеся шкалы оценки тяжести ПБ не являются предсказывающими тяжесть течения ПБ, а в большей степени констатируют результат уже реализовавшейся колхицинорезистентности.

Корреляцию с колхицинорезистентностью на предварительном этапе удалось установить по многим клиническим параметрам, многие из них при многофакторном сравнении оказались недостаточно эффективными, в частности ненадежным критерием оказалась степень нетипичности болей в животе, наличие артралгий. Высокая эффективность на предварительном этапе гомозиготности по мутации M694V в многофакторной модели оказалась менее значимой. Лидирующим фактором предсказания колхицинорезистентности оказались острые моноартриты.

Предсказательная модель учитывает не только наличие острых артритов в период обращения к врачу, но и анамнестические данных о наличии острых моноартритов на более раннем этапе течения ПБ. Сбор анамнеза у таких пациентов существенно затруднен тем, что стереотипность приступов и высокая их частота не позволяют больному точно воспроизвести особенности течения ПБ в прошлые годы. В этой связи в работе использован метод оценки клинических проявлений по декадам, что демонстрирует периодичность болезни в качестве ее типичной черты.

При этом совокупная продолжительность декад, в течение которых у пациентов наблюдали проявления симптомов не превышала 75%, а чаще варьировала в диапазоне 50-60%, т.е. до половины времени от всей продолжительности заболевания симптомы не наблюдали и длительность таких спонтанных ремиссий составляла 10, 20 лет, а по некоторым проявлениям (например, кожным) и до 45 лет.

Такой подход позволил эффективно описывать течение ПБ и выявить важную тенденцию заболевания к формированию длительных спонтанных клинических ремиссий, в течение которых, по-видимому, сохраняется субклиническая активность ПБ, поскольку наличие и длительность ремиссий не снижали частоту амилоидоза

Диагностическая значимость клинических критериев Тель-Хашомер полностью раскрывается лишь во взрослом возрасте. Только в возрастном диапазоне 10-40 лет частота лихорадки и перитонитов достигает 50%, а торакалгий – 20-30%. В первое десятилетие жизни установить диагноз по критериям Тель-Хашомер представляется затруднительным. Длительная диагностика ПБ у многих больных связана не с низкой информированностью врачей, а обусловлена тем, что пенетрантность заболевания зависит от физиологической зрелости организма.

Следует отметить, что другие моногенные аутовоспалительные лихорадки не демонстрируют столь очевидную периодичность проявлений, поэтому традиционное для заболевания название «периодическая болезнь» на многих языках исконного распространения вскрывает определенные объективные свойства заболевания, а с учетом этногеографической широты распространения ПБ, это название представляется более предпочтительным, чем англоязычный термин «средиземноморская лихорадка».

ВЫВОДЫ

1. ПБ в настоящее время характеризуется изменением этногеографической и генетической структуры с увеличением доли гетерозиготных носителей (26,2% против 9% в ретроспективной группе, $p < 0,001$), а также клинического фенотипа (по классическим критериям Тель-Хашомер): снижением частоты приступов с лихорадкой, перитонитами, торакалгиями и острыми моноартритами. У 22% больных ПБ осложняется вторичным АА-амилоидозом, в т.ч. с развитием терминальной стадии хронической болезни почек.

2. У 26,2% больных выявляются нетипичные варианты течения – трансформация абдоминалгий в боли без перитонита, приступов лихорадки в субфебрилитет, острых моноартритов в изолированные приступы без абдоминалгий и/или в артралгии без видимой экссудации.

3. У 11% больных наблюдаются поздний дебют заболевания в возрасте старше 20 лет, в отдельных случаях в 60 лет; у половины больных периодичность течения ПБ проявляется также развитием спонтанных ремиссий, нередко длительных до 10-30 лет; только у 12-14% больных отмечается постоянная клиническая активность ПБ, а по нетипичным симптомам – у 20-23%; при этом длительность ремиссий, как и нетипичный характер приступов не приводят к снижению частоты осложнения амилоидозом, несмотря на клинический эффект колхицина.

4. У 51,8% отмечается недостаточный ответ на лечение колхицином (колхицинорезистентность), признаками которого считали наличие даже редких приступов ПБ и/или любое повышение уровней «С»-реактивного белка и SAA, в том числе вне приступов ПБ. Критериями отбора группы риска колхицинорезистентности являются наличие острых моноартритов, в меньшей степени гомозиготное носительство мутации M694V, в особенности у лиц с нетипичными абдоминалгиями.

5. Многофакторным методом SEPATH обоснована оптимальная последовательность диагностики предполагаемой ПБ: вначале по критериям

Eurofever/PRINTO подтверждается аутовоспалительная природа заболевания, на следующем этапе по критериям Тель-Хашомер устанавливается типичность проявлений ПБ и затем оцениваются признаки колхицинорезистентности, что позволяет рано применять эффективные современные методы антицитокиновой лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основным предиктором колхицинорезистентности являются острые моноартриты в том числе выявленные при анализе анамнестических данных.
2. Для диагностики колхицинорезистентности, помимо учета клинических проявлений ПБ, необходим тщательный ежемесячный мониторинг (не менее 6 раз) маркеров острой фазы воспаления («С»-реактивный белок и SAA)
3. Для диагностики ПБ по-прежнему необходимо применять классические клинические критерии Тель-Хашомер, особенно при проведении дифференциального диагноза в условиях неопределенности результатов генетического исследования.
4. Современные критерии Eurofever/PRINTO, позволяющие идентифицировать аутовоспаление, важны в первую очередь при обосновании дорогостоящего лечения блокаторами ИЛ-1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AB3	Аутовоспалительное заболевание
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВИ	Врожденный иммунитет
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	Интерлейкин-1
НРС	Нарушения ритма сердца
ПБ	Периодическая болезнь
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	«С»-реактивный белок
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ADDI	Индекс повреждения при аутовоспалительных заболеваниях
AIDAI	Индекс активности аутовоспалительных заболеваний
ISSF	Международная шкала тяжести периодической болезни
IQR	Интерквартильный размах
MASIF	Шкала приверженности к лечению у пациентов с ПБ
SAA	Сывороточный предшественник амилоида

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению / В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, А.В. Новиков, М.В. Барсук // Терапевтический архив. – 2021. – № 6. – С. 672–678.

2. Богданова, М.В. Клиническое значение определения сывороточного маркера активации нейтрофилов – алармина S100A12 при аутовоспалительных заболеваниях : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 «Внутренние болезни» / Богданова Марина Валерьевна ; место защиты: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2016. – 123 с.

3. Болезнь Стилла взрослых у пациента с мутацией в гене периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) / В.В. Рамеев, А.В. Новиков, М.В. Барсук, [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – № 4. – С. 51–57.

4. Виноградова, О.М. Периодическая болезнь / О.М. Виноградова ; – Москва: Медицина, 1973. – 200 с.

5. Клинический случай периодической болезни, осложненной развитием Бехчета-подобного синдрома / А. В. Новиков, С. М. Тимиршин, М. В. Барсук, В. В. Рамеев // Нефрология и диализ. Тезисы XIX Общероссийской конференции РДО и XXIII Северо-Западной нефрологической школы. - 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 251-252.

6. Колхицинрезистентность – актуальная проблема в диагностике и лечении периодической болезни / М.В. Барсук, А.В. Новиков, В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская) // Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – № 2. – С. 37–43.

7. Лечение колхицинрезистентной периодической болезни: ретроспективное когортное исследование / М.В. Барсук, А.В. Новиков, В.В. Рамеев, Л.В. Козловская // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – № 2. – С. 49–55.

8. Периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) / В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская), С.О. Салугина,

Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, А.В. Новиков, М.В. Барсук, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – № 2. – С. 43–50.

9. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) / Л.Н. Кочубей, О.М. Виноградова, В.В. Серов, [и др.] // Терапевтический архив. – 1993. – № 6. – С. 48–54.

10. Симонян, А.Х. Клинико-генетические факторы риска амилоидоза почек у больных периодической болезнью : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.48 «Нефрология», 14.00.05 «Внутренние болезни» / Симонян Армине Хачатуровна ; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия». – Москва, 2003. – 130 с.

11. Современный взгляд на бесплодный брак / С.А. Леваков, С.А. Павлова, Т.И. Бугрова, А.Г. Кедрова // Клиническая практика. – 2010. – № 3. – С. 92–97.

12. Трудности диагностики периодической болезни : акцент на нетипичных клинических проявлениях / М.В. Барсук, А.В. Новиков, Т.А. Михалина, [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – № 6. – С. 622–627.

13. A candidate gene for familial Mediterranean fever / A. Bernot, C. Clepet, C. Dasilva [et al.] // Nature Genetics. – 1997. – Vol. 17. – № 1. – P. 25–31.

14. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome / N.M. Lindor, T.M. Arsenault, H. Solomon, [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 1997. – Vol. 72. – № 7. – P. 611–615.

15. A score for predicting colchicine resistance at the time of diagnosis in familial Mediterranean fever: data from the TURPAID registry / E.D. Batu, S. Şener, E. A. Aydin, [et al.] // Rheumatology (United Kingdom). – 2024. – Vol. 63. – № 3. – P. 791–797.

16. Akar, S. Familial mediterranean fever: Risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era / S. Akar, F. Yuksel, M. Tunca // Medicine. – 2012. – Vol. 9. – № 3. – P. 131–136.

17. Alzyoud, R. Familial Mediterranean fever in Jordanian Children: single centre experience / R. Alzyoud, M. Alsweiti, E. Zreqat // Mediterranean Journal of Rheumatology. – 2018. – Vol. 29. – № 4. – С. 117–118.

18. Amyloid storm: acute kidney injury and massive proteinuria, rapidly progressing to end-stage kidney disease in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever / O.L. Kukuy, P. Beckerman, D. Dinour, [et al.] // *Rheumatology* (Oxford, England). – 2021. – Vol. 60. – № 7. – P. 3235–3242.

19. Amyloidosis and glomerular diseases in familial Mediterranean fever / R. Siligato, G. Gembillo, V. Calabrese, [et al.] // *Medicina* (Lithuania). – 2021. – Vol. 57. – № 10. – P. 1–11.

20. Amyloidosis and its related factors in turkish patients with familial mediterranean fever: A multicentre study / T. Kasifoglu, S.Y. Bilge, I. Sari, [et al.] // *Rheumatology* (United Kingdom). – 2014. – Vol. 53. – № 4. – P. 741–745.

21. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever / I. Aksentijevich, M. Centola, Z. Deng, [et al.] // *Cell*. – 1997. – Vol. 90. – № 4. – C. 797–807.

22. Appendectomy in familial Mediterranean fever: Clinical genetic and pathological findings / M. Lidar, A. Doron, R. Kedem, [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 568–573.

23. Armenian, H.K. Enrollment bias and variation in clinical manifestations: A review of consecutive cases of familial paroxysmal polyserositis / H.K. Armenian // *Journal of Chronic Diseases*. – 1983. – Vol. 36. – № 2. – P. 209–212.

24. Armenian, H.K. Epidemiologic observations in familial paroxysmal polyserositis / H.K. Armenian, K.H. Sha'ar // *Epidemiologic Reviews*. – 1986. – Vol. 8. – № 1. – P. 106–116.

25. Association of Familial Mediterranean Fever – Related MEFV Variations With Ankylosing Spondylitis / B. Oku, J. Duymaz-tozki, A. Cakiris, [et al.] // 2010. – Vol. 62. – № 11. – P. 3232–3236.

26. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF) / S. Kees, P. Langevitz, D. Zemer, [et al.] // *Quarterly journal of medicine*. – 1997. – Vol. 90. – № 10. – P. 643–647.

27. Atypical Familial Mediterranean Fever Presenting with Recurrent Upper Back Pain: A Case Report / H. Matsumoto, K. Saito, Y. Sumichika, [et al.] // *Tohoku Journal of*

Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 260. – № 2. – P. 165–169.

28. Bashardoust, B. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications / B. Bashardoust // Journal of Nephro pharmacology. – 2015. – Vol. 4. – № 1. – P. 5–8.

29. Ben-Chetrit, E. Familial mediterranean Fever in the world / E. Ben-Chetrit, I. Touitou // Arthritis and rheumatism. – 2009. – Vol. 61. – № 10. – P. 1447–1453.

30. Ben-Chetrit, E. Non-response to colchicine in FMF - Definition, causes and suggested solutions / E. Ben-Chetrit, H. Ozdogan // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 49–51.

31. Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts / B. Cherqaoui, L. Rossi-Semerano, S. Georgin-Lavialle, [et al.] // Joint Bone Spine. – 2018. – Vol. 85. – № 6. – P. 733–739.

32. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes / F. De Benedetti, M. Gattorno, J. Anton, [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378. – № 20. – P. 1908–1919.

33. Characteristics of arthritis in patients with familial Mediterranean fever / S. Yenigun, A.Y. Ayla, M.B. Yuzbasioglu, [et al.] // Internal Medicine Journal. – 2024. – Vol. 54. – № 11. – P. 1802–1808.

34. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers / M. Gattorno, M. Hofer, S. Federici [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2019. – Vol. 78. – № 8. – P. 1025–1032.

35. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever / E. Pras, A. Livneh, J.E. Balow, [et al.] // American Journal of Medical Genetics. – 1999. – Vol. 82. – № 5. – P. 442.

36. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever / D. Zemer, M. Pras, E. Sohar, [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1986. – Vol. 314. – № 16. – P. 1001–1005.

37. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing / H. Satiş, B. Armağan, E. Bodakçi, [et al.] // Turkish Journal of Medical Sciences.

– 2020. – Vol. 50. – № 5. – P. 1337–1343.

38. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization / M. Lidar, J.M. Scherrmann, Y. Shinar, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2004. – Vol. 33. – № 4. – P. 273–282.

39. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments / S. Ozen, I. Kone-Paut, A. Gül // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2017. – Vol. 47. – № 1. – P. 115–120.

40. Colchicine-resistant sacroiliitis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever / H. Matsumoto, Y. Sumichika, K. Saito, [et al.] // *Modern Rheumatology Case Reports*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 215–218.

41. Colchicine: Old and New / A. Slobodnick, B. Shah, M.H. Pillinger, [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 128. – № 5. – P. 461–470.

42. Comak, E. Hepatosplenomegaly: A Complication of Persistent Subclinical Inflammation in Children with Familial Mediterranean Fever / E. Comak, G. Duygulu, E. Isiyel // *Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2016)* / British Medical Journal Publishing Group Ltd., 2016. – P. 766.

43. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients / K. Stankovic Stojanovic, V. Hentgen, S. Fellahi, [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2017. – Vol. 50. – № 4–5. – P. 206–209.

44. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDS): A Delphi study / E. Ben-Chetrit, M. Gattorno, A. Gul, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77. – № 11. – P. 1558–1565.

45. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever / A. Livneh, P. Langevitz D. Zemer, [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1997. – Vol. 40. – № 10. – P. 1879–1885.

46. Dávila-Seijo, P. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist / P. Dávila-Seijo, A. Hernández-Martín, A. Torrelo // *Clinics in Dermatology*. – 2014. – Vol. 32. – № 4. – P. 488–501.

47. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial

Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach / S. Özen, E. Sağ, E. Ben-Chetrit, [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2021. – Vol. 60. – № 8. – P. 3799–3808.

48. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) / E. Demirkaya, C. Acikel, P. Hashkes, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 6. – P. 1051–1056.

49. Development of a medication adherence scale for familial Mediterranean fever (MASIF) in a cohort of Turkish children / S. Yesilkaya, C. Acikel, B.E. Fidanci, [et al.] // *Paediatric Rheumatology*. – 2015. – Vol. 33. – № 6. – P. 156–162.

50. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI) / N.M. Ter Haar, K.V. Annink, S.M. Al-Mayouf, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76. – № 5. – P. 821–830.

51. Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study / H. Babaoglu, [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 26. – № 1. – P. 7–13.

52. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis / Ö. Varan, H. Kucuk, H. Babaoglu, [et al.] // *Modern Rheumatology*. – 2019. – Vol. 29. – № 2. – P. 363–366.

53. Eicosanoids, Apolipoproteins, Lipoprotein Particles, and Atherosclerosis / G. Husby, A. Husebekk, B. Skogen, [et al.]. – New York : Plenum Press, 1988. – 362 p. – ISBN 978-1-4612-8055-2.

54. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever / S. Ozen, E. Demirkaya, B. Erer, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 4. – P. 644–651.

55. EULAR/PRoS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update / S. Ozen, E. Sağ, T. Oton, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2025. – Vol. 84. – № 6. – P. 899–909.

56. Evaluation of the thyroid disorders in children with familial Mediterranean fever / H. Turan, M. Yildiz, O. Civan, [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 40.

– № 4. – P. 1473–1478.

57. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study / M. Tunca, H. Ozdogan, O. Kasapcopur, [et al.] // *Medicine*. – 2005. – Vol. 84. – № 1. – P. 1–11.

58. Familial Mediterranean fever among patients from Karabakh and the diagnostic value of MEFV gene analysis in all classically affected populations / C. Cazeneuve, Z. Hovannesian, D. Geneviève, [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. – № 8. – P. 2324–2331.

59. Familial Mediterranean fever and spondyloarthritis: Case report, diagnostic and therapeutic difficulties / H. Sahli, W. Skouri, A. Bachali, [et al.] // *Egyptian Rheumatologist*. – 2018. – Vol. 40. – № 4. – P. 285–288.

60. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency / D.B. Rogers, M. Shohat, G.M. Petersen, [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 1989. – Vol. 34. – № 2. – P. 168–172.

61. Familial Mediterranean fever in Ashkenazi Jews: The mild end of the clinical spectrum / M. Lidar, R. Kedem, Y. Berkun, [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2010. – Vol. 37. – № 2. – P. 422–425.

62. Familial Mediterranean Fever in Childhood / R.M. Kislak Ekin, E. Kilic Konte, N. Akay, [et al.] // *Turkish Archives of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 59. – № 6. – P. 527–534.

63. Familial Mediterranean Fever in childhood: A single center experience / K. Barut, S. Sahin, A. Adrovic, [et al.] // *Rheumatology international*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 67–74.

64. Familial Mediterranean fever in children from central-southern Italy: a multicentric retrospective cohort study / S. L. Bella, R. Loconte, M. Attanasi, [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2024. – Vol. 43. – № 12. – P. 3983–3992.

65. Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population / E. Lainka, M. Bielak, P. Lohse, [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 171. – № 12. – P. 1775–1785.

66. Familial Mediterranean Fever in Japan / K. Migita, R. Uehara, Y. Nakamura, [et al.] // *Medicine*. – 2012. – Vol. 91. – № 6. – P. 337–343.

67. Familial Mediterranean fever-associated infertility and underlying factors / N. Atas, B. Armagan, E. Bodakci, [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 39. – № 1. – P. 255–261.
68. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel / M. Daniels, T. Shohat, A. Brenner-Ullman, [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 55. – № 3. – P. 311–314.
69. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever / S. Ozen, E. Demirkaya, A. Duzova, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 17. – № 3. – P. 897–901.
70. Gastric, Colonic, and Rectal Amyloidosis in the Setting of Familial Mediterranean Fever: A Unique Cause of Intractable Diarrhea / L. Bathobakae, A. Nida, M. Anas, [et al.] // *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. – 2024. – Vol. 2024. – P. 1–5.
71. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever / H.A. Majeed, H. El-Shanti, M.S. Al-Khateeb, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2002. – Vol. 31. – № 6. – P. 371–376.
72. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes / M.F. McDermott, I. Aksentijevich, J. Galon, [et al.] // *Cell*. – 1999. – Vol. 97. – № 1. – P. 133–144.
73. Goldfinger, S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever / S.E. Goldfinger // *New England Journal of Medicine*. – 1972. – Vol. 287. – № 25. – P. 1302.
74. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome / F. Martinon, V. Pétrilli, A. Mayor, [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440. – № 7081. – P. 237–241.
75. Gül, A. The decline of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever is significant, but the story is not over / A. Gül, E. Ben-Chetrit // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2025. – Vol. 43. – № 10. – P. 1715–1717.
76. Gurkan, O.E. Gastrointestinal mucosal involvement without amyloidosis in children with familial Mediterranean fever / O.E. Gurkan, B. Dalgic // *Journal of Pediatric*

Gastroenterology and Nutrition. – 2013. – Vol. 57. – № 3. – P. 319–323.

77. Hambardzumyan, S. Morphological aspects of the familial Mediterranean fever / S. Hambardzumyan // Georgian Medical News. – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 59–62.

78. Havnaer, A. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment / A. Havnaer, G. Han // American Journal of Clinical Dermatology. – 2019. – Vol. 20. – № 4. – P. 539–564.

79. Heilig, R. Function and mechanism of the pyrin inflammasome / R. Heilig, P. Broz // European Journal of Immunology. – 2018. – Vol. 48. – № 2. – P. 230–238.

80. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever / A. Erden, E.D. Batu, E. Seyhoğlu, [et al.] // Upsala Journal of Medical Sciences. – 2018. – Vol. 123. – № 1. – P. 1–5.

81. Is neutrophilic dermatosis a manifestation of familial Mediterranean fever? / M. Delplanque, S. Ducharme-Bénard, P. Moguelet, [et al.] // Scandinavian Journal of Rheumatology. – 2022. – Vol. 51. – № 1. – P. 42–49.

82. Joint Manifestations in Children with Familial Mediterranean Fever in Armenia: Clinical and Genetic Characteristics / G. Amaryan, G. Khloyan, T. Sarkisian, [et al.] // International Journal of Immunology. – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. 22.

83. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / P.E. Stevens, S.B. Ahmed, J.J. Carrero, [et al.] // Kidney International. – 2024. – Vol. 105. – № 4. – P. 117–314.

84. Late-Onset Familial Mediterranean Fever: Single-Center Experience And Literature Review / O. Aydin, E.B. Han, H. Ozdogan, [et al.] // Internal and Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 17. – № 5. – P. 1301–1306.

85. Majeed, H.A. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study / H.A. Majeed, Z. Quarbazard, Z. Hijazi // An International Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 278. – № 16. – P. 607.

86. Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature / E. Sohar, J. Gafni, M. Pras, [et al.] // Am J Med. – 1967. – Vol. 43. – № 2. – P. 227–253.

87. Meningitis associated with familial Mediterranean fever / I. Karachaliou, G.

Karachalios, A. Charalabopoulos, [et al.] // International Journal of Clinical Practice. – 2005. – Vol. 59. – № 1. – P. 60–61.

88. Merlini, G. Molecular Mechanisms of Amyloidosis / G. Merlini, V. Bellotti // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349. – № 6. – P. 583–596.

89. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents / G. Twig, A. Livneh, A. Vivante, [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – Vol. 73. – № 4. – P. 704–709.

90. Moskovitz, B. Acute orchitis in recurrent polyserositis / B. Moskovitz, M. Bolkier, O. Nativ // Journal of Pediatric Surgery. – 1995. – Vol. 30. – № 10. – P. 1517–1518.

91. Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan / Y. Endo, T. Koga, M. Ishida, [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–7.

92. Peritoneal Adhesions and Intestinal Obstructions in Patients with Familial Mediterranean Fever—Are They More Frequent? / Y. Berkun, E. Ben-Chetrit, A. Klar, [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2007. – Vol. 36. – № 5. – P. 316–321.

93. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Canakinumab, a Human Anti-Interleukin-1 β Monoclonal Antibody / A. Chakraborty, S. Tannenbaum, C. Rordorf, [et al.] // Clinical Pharmacokinetics. – 2012. – Vol. 51. – № 6. – P. 1–18.

94. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever / H. Nabil, A. Zayed, O. State, [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2012. – Vol. 32. – № 8. – P. 756–759.

95. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever / A. Kilic, M.A. Varkal, M.S. Durmus, [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 1–9.

96. Results from a multicentre international registry of Familial Mediterranean fever: Impact of environment on the expression of a monogenic disease in children / S. Ozen, E. Demirkaya, G. Amaryan, [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – Vol. 73. – № 4. – P. 662–667.

97. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever / A. Duzova, A. Bakkaloglu, N. Besbas, [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2003. – Vol. 21. – № 4. – P. 509–514.

98. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever / S. Ugurlu, B. Ergezen, B.H. Egeli, [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2020. – Vol. 59. – № 12. – P. 3892–3899.

99. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever / P. Langevitz, A. Livneh, D. Zemer, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 1997. – Vol. 27. – № 2. – P. 67–72.

100. Siegal, S. Benign paroxysmal peritonitis / S. Siegal // *Annals of Internal Medicine*. – 1945. – Vol. 23. – № 1. – P. 1–21.

101. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization / V. Hornung, F. Bauernfeind, A. Halle, [et al.] // *Nature Immunology*. – 2008. – Vol. 9. – № 8. – P. 847–856.

102. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever / H.A. Majeed, A.K. Al-Qudah, H. Qubain, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2000. – Vol. 30. – № 2. – P. 138–143.

103. The Comparison of Pediatric Patients with Familial Mediterranean Fever Originated from Turkey and Crimea / M. Kostik, U.A. Kaya, O.V. Zhogova, [et al.] // *Turkish Archives of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 57. – № 5. – P. 551–557.

104. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis / T. Kaşifoğlu, C. Çalışır, D.Ü. Cansu, [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2009. – Vol. 28. – № 1. – P. 41–46.

105. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study / V.P. Papadopoulos, S. Giaglis, I. Mitroulis, [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 72. – № 6. – P. 752–761.

106. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease / O. Schnappauf, J.J. Chae, D.L. Kastner, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 1–15.

107. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever / S. Grandemange, I. Aksentijevich, I. Jeru, [et al.] // *Genes and Immunity*. – 2011. – Vol. 12. – № 7. – P. 497–503.

108. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review / V. Hentgen, C. Vinit, A. Fayand, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–11.

109. Tillett, W.S. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus / W.S. Tillett, T. Francis // *Journal of Experimental Medicine*. – 1930. – Vol. 52. – № 4. – P. 561–571.

110. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes / M. Piram, I. Koné-paut, H.J. Lachmann, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 12. – P. 2168–2173.