

*На правах рукописи*



**Барсук Мария Вадимовна**

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

3.1.27. Ревматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Рамеев Вилен Вилевич**

**Официальные оппоненты:**

**Костик Михаил Михайлович** -доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры  
**Клименко Алеся Александровна** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт клинической медицины, кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» сентября 2026 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.38 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>  
Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

**Буланов Николай Михайлович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Периодическая болезнь (ПБ) является базовой клинической моделью аутовоспалительных заболеваний и наиболее частой среди моногенных аутовоспалительных лихорадок [Ben-Chetrit, 2009; Ozen, 2016]. Сформулированная М. McDermott и D. Kastner [McDermott, 1999] концепция аутовоспаления, получила развитие в фундаментальных работах, обобщающих молекулярные механизмы активации врожденного иммунитета [Masters, 2009; Havnaer, 2019]. Эта концепция имеет отношение к широкому кругу других распространенных воспалительных заболеваний – подагры [Martinon, 2006], псориаза [Erden, 2018], интерстициальных болезней легких [Hornung, 2008], перикардитов [Kees, 1997] и проч., что делает особенно актуальным изучение ПБ как наиболее чистой и распространенной модели аутовоспаления.

С момента открытия в 1997 году мутаций гена MEFV [Aksentijevich, 1997; Bernot, 1997], приводящих к ПБ, и принятия новых классификационных критериев Eurofever/PRINTO в 2019 году [Gattorno, 2019] произошло существенное изменение парадигмы диагностики заболевания. Широкое внедрение генетических методов позволило обнаружить значительное разнообразие клинических проявлений и выявить более широкий географический ареал распространенности ПБ за пределами Восточного Средиземноморья [Lainka, 2012; Matsumoto, 2023].

В основе заболевания лежит воспалительная реакция, эффективным методом оценки активности которой является изучение уровней С-реактивного белка и сывороточного амилоидного А-белка (SAA) [Duzova, 2003; Stankovic Stojanovic, 2017], которые одновременно коррелируют с риском вторичного АА-амилоидоза – главного фактора неблагоприятного прогноза. По данным О.М.Виноградовой (1973) амилоидоз диагностировали в тот период у 41,3% больных ПБ.

До недавнего времени существовал единственный эффективный метод лечения ПБ и предотвращения амилоидоза – колхицин [Goldfinger, 1972, О. М. Виноградова, 1994]. Препарат сохраняет свое значение как главный метод лечения по настоящее время, однако эффективен не у всех больных и нередко не способен предотвратить развитие амилоидоза [Zemer, 1986]. В условиях современных возможностей обоснования патогенеза ПБ и назначения средств антицитокиновой терапии [Benedetti, 2018; Hentgen, 2020] особую актуальность приобретает определение критериев и распространенности колхицинорезистентности.

### **Степень разработанности темы исследования**

Внедрение генетического тестирования изменило парадигму диагностики ПБ. Установлено, что заболевание может охватывать более широкий географический ареал и поражает популяции, ранее считавшиеся неэндемичными [Lainka, 2012; Matsumoto, 2023], более того распространенность мутаций может не ограничиваться рамками ПБ – их выявляют, особенно

нетипичные варианты, и при других ревматологических заболеваниях (синдром Стилла, псориаз, анкилозирующий спондилит и др.) [Erden, 2018; Oki, 2010].

В литературе обсуждаются вопросы критериев оценки эффективности терапии, в частности проблема колхицинорезистентности [Ben-Chetrit, 2008; Ozen, 2017; Ozen, 2021]. Однако отсутствуют масштабные исследования, оценивающие истинную 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 клинико-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 периодической болезни 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 наиболее оптимальной диагностики ПБ, от патогенетического обоснования диагноза к нозологической точности заболевания, что является важнейшей основой эффективного дифференциального диагноза ПБ. В диагностике ПБ четко показана ключевая роль предсказания и выявления колхицинорезистентности, сформулированы четкие практические критерии определения колхицинорезистентности. Показана принципиальная вариабельность течения ПБ, что может создавать иллюзию благоприятного прогноза ПБ. В этой связи важное значение имеет тщательный анализ анамнеза на протяжении многих лет заболевания, что не всегда легко выполнимо. 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 моноартритов, 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, включавшее ретроспективный анализ медицинской документации группы больных ПБ, диагностированной по старым критериям Тель-Хашомер, не предполагавшим применение генетических методов подтверждения диагноза, и проспективное исследование продолжительностью не менее 12 месяцев группы собственного наблюдения больных ПБ, диагностированной на основе применения современных классификационных критериев Eurofever/PRINTO с обязательным проведением генетического подтверждения. В группе собственного наблюдения проведен тщательный лабораторный мониторинг воспаления, что явилось основой для обоснования строгих критериев колхицинорезистентности. Статистическая обработка результатов основывалась преимущественно на методах элементарной непараметрической статистики с последующим построением многофакторных моделей.

### **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.

### **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**

Достоверность полученных данных подтверждается применением комплексного методологического подхода к исследованию, репрезентативностью выборки (316 пациентов), использованием современных методов обработки данных в лицензионных программах IBM SPSS Statistics версия 23.0 (SPSS: An IBM Company, США) и Statistica версия 10 (StatSoft STATISTICA 10, США).

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).

### **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 сокращений и условных обозначений, список литературы. В диссертации представлено 37 таблиц, 17 рисунков. Список литературы включает 110 источников, в том числе 12 работ отечественных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Набор пациентов в когортное двунаправленное исследование проводился на базе университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета. Проспективная часть исследования (группа 1, n=130) проводилась в период с января 2019 года по февраль 2025 года, ретроспективная часть (группа 2, n=186) включала анализ медицинской документации пациентов, наблюдавшихся в клинике в 1999–2019 годы.

При включении в исследование собирали информацию о демографических данных пациентов (пол, возраст, национальность), результатах стандартного клинического обследования, анамнестическую информацию о течении и лечении заболевания распределяли по декадам возраста на протяжении всей жизни больных (возраст дебюта заболевания, установления диагноза, частота и характер приступов, отдельных проявлений, принимаемая терапия и т.д.), активность и тяжесть заболевания оценивали по шкалам ISSF, Pras, AIDAI, ADDI, MASIF.

Проспективная часть исследования включала наблюдение пациентов в течение 12 месяцев с регулярными контактами не реже 1 раза в 3 месяца во время очных визитов пациентов в клинику с использованием стандартных вопросов для сбора информации о перенесенных приступах ПБ, получаемой терапии, лабораторных показателях («С»)-РБ ежемесячно, креатинин, общий анализ крови, мочи).

В исследование включались мужчины и женщины  $\geq 18$  лет с установленным диагнозом ПБ, удовлетворяющим классификационным критериям Eurofever/PRINTO (2019) для группы 1 и клиническим критериям Тель-Хашомер для группы 2, а также подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным

этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 02-24 от 29.01.2024 г.). Пациента исключали из исследования в случае отказа от дальнейшего участия и отзыва информированного согласия.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics версия 23.0 и Statistica версия 10. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка и  $\chi^2$ . В связи с несоответствием большинства количественных параметров нормальному распределению использовали преимущественно непараметрические методы. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR), качественные – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Для сравнения количественных переменных использовали критерий Манна-Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (для зависимых групп). Сравнение качественных переменных проводили с помощью  $\chi^2$  Пирсона (при количестве наблюдений в группе  $\geq 10$ ) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе  $\leq 10$ ). Анализ связанных совокупностей качественных данных проводили с помощью теста МакНемара. Для построения факторной модели колхицинорезистентности, учитывая качественный характер большинства клинических параметров, использовали многофакторный метод анализа соответствий. Для разработки модели диагностических задач и оценки взаимосвязей между переменными применяли метод причинного моделирования структурными уравнениями SEPATH (Structural Equation PATH). Статистически значимыми считали результаты тестов при значении  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клиническая характеристика больных ПБ**

В исследование было включено 316 пациентов с ПБ. Группы исследования были сопоставимы по полу и возрасту. В группе 1 (проспективной,  $n=130$ ) соотношение мужчин и женщин составило 1,2 (71 мужчина, 59 женщин, 55% и 45% соответственно). В группе 2 (ретроспективной,  $n=186$ ) соотношение составило 1,7 (116 мужчин, 70 женщин, 62% и 38% соответственно).

За последние годы отмечается отчетливая тенденция к расширению этногеографического многообразия ПБ. В группе 1 (проспективной) наблюдали традиционную для ПБ этническую структуру с преобладанием армян ( $n=96$ , 73,8%, рисунок 1). Однако среди минорных этнических групп отмечалось значительное этническое многообразие: практически каждый шестой пациент ( $n=19$ , 14,6%) являлся представителем народов Северного Кавказа, также появились пациенты

русской национальности (n=3, 2,3%, таблица 1). В ретроспективной группе 2 доля представителей Северного Кавказа составляла лишь 5,9% (n=11), а русские пациенты отсутствовали.

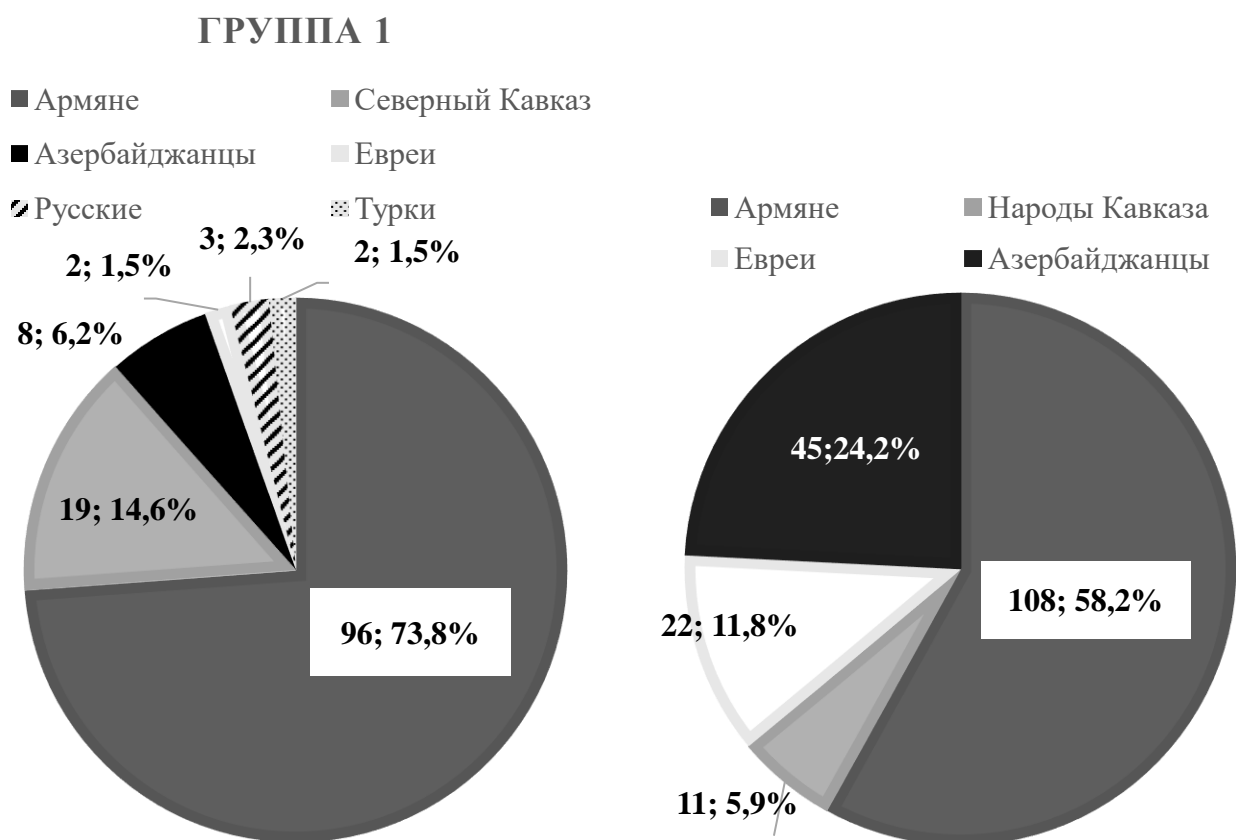


Рисунок 1 – Национальности, представленные среди больных с ПБ

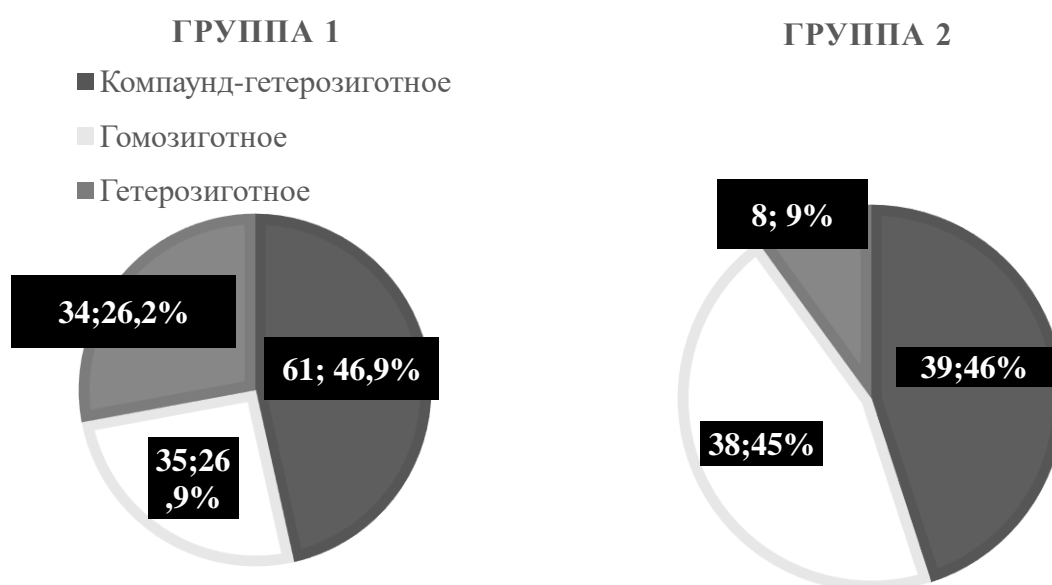


Рисунок 2 – Тип носительства мутаций в гене MEFV

Закономерно изменилась и генетическая структура. При сохранении M694V как доминирующей мутации, мы наблюдали достоверное увеличение доли гетерозигот – с 9% (8

пациентов) в ретроспективной группе до 26,2% (34 пациента) в современной ( $p<0,001$ ; рисунок 2). Доминирующей мутацией оставалась М694V (63% в группе 1, 86,6% среди обследованных в группе 2, таблица 1).

Таблица 1 – 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
Другие мутации	24 (18,5)	8 (9,4)

В группе 1 реже обнаруживали типичные признаки ПБ по сравнению с группой 2, соответственно частота лихорадки составила 85% против 98% ( $p<0,001$ ), перитонита – 82% против 96% ( $p<0,001$ ), торакалгий – 39% против 63% ( $p<0,001$ ), острого моноартрита – 38% против 63% ( $p<0,001$ , таблица 2).

Таблица 2 – 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)	

Таким образом, в настоящее время периодическая болезнь отличается более выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Меньшая клиническая определенность острой атаки усложняет диагностику ПБ, а также дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.

### Особенности течения ПБ. Нетипичные формы

Несмотря на выявленные клинические отличия ПБ на современном этапе, по-прежнему сохраняется выраженная периодичность ее течения. Исследование анамнеза заболевания по декадам жизни показало, что совокупная продолжительность декад, в течение которых у пациентов наблюдали проявления симптомов, не превышала 75%, а чаще варьировала в диапазоне 50-60% (таблица 3). Таким образом, до половины времени от всей продолжительности заболевания симптомы не наблюдались. Длительность спонтанных ремиссий составляла 10-20 лет, а по некоторым проявлениям (например, кожным) достигала 40 лет.

Таблица 3 – Продолжительность симптомов и ремиссии по основным проявлениям ПБ в группе 1

Клиническое проявление	Суммарная доля декад, в которые наблюдали симптом, от общей продолжительности, Ме [IQR], %	Длительность ремиссий, Ме [IQR], лет
Абдоминалгии	75 [50-87,5]	10 [5-20]
Перитониты	50 [33,3-80]	20 [10-30]
Лихорадка	63,35 [50-80]	20 [10-30]
Торакалгии	66,7 [40-83,3]	30 [10-40]
Артралгии	66,7 [46,45-90,8]	20 [5-40]
Острые моноартриты	50 [33,3-87,5]	35 [20-40]
Кожные проявления	50 [25-83,3]	44 [30-50]

Возраст дебюта ПБ в сравниваемых группах был приблизительно одинаковым: в группе 1 медиана составила 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 связи с чем отличия были значимы ( $p < 0,001$ ; рисунок 3). В группе 1 симптомы 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). Возраст установления диагноза в обеих группах был сопоставим: медиана составила 25 лет (в группе 1 – 25 [13-34] года, в группе 2 – 25 [17-32] года). В среднем длительность установления диагноза ПБ от момента первых проявлений заболевания в обеих группах составила 8,5 лет. Обычно длительность установления диагноза связывают с низкой информированностью врачей, однако данные исследования показывают, что среди 94 больных с ранним дебютом болезни в возрасте до 5 лет перитониты наблюдали только у 4%, у остальных же были неясные абдоминалгии и

лихорадка, что существенно затрудняло точную диагностику ПБ. По-видимому, полнота клинических проявлений периодической болезни предполагает определенную возрастную (гормональную и метаболическую) зрелость организма. С этими же факторами связана частота и длительность клинических ремиссий. Таким образом, выраженная периодичность течения является типичной характеристикой болезни, что диктует необходимость длительного наблюдения и объективно затрудняет диагностику.

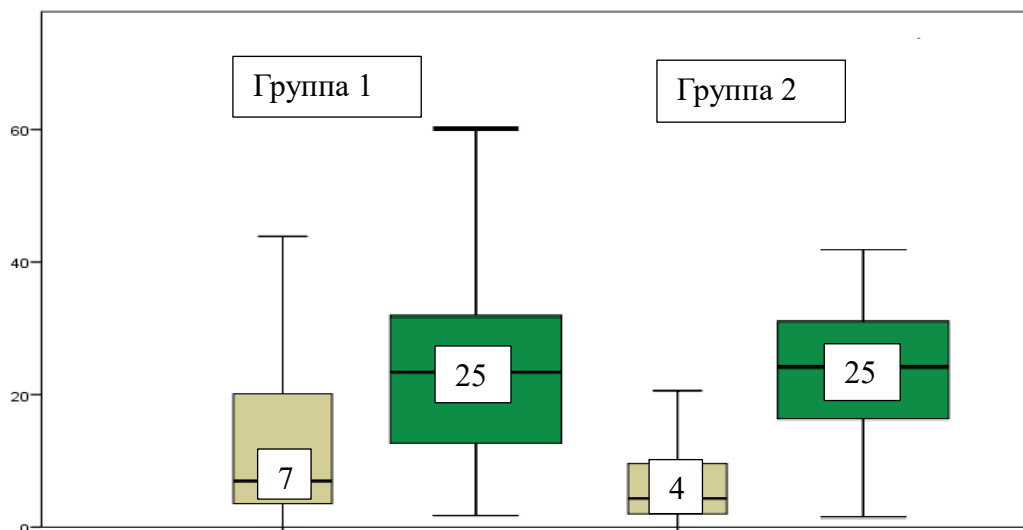


Рисунок 3 – Возраст дебюта болезни и установления диагноза

Клинические проявления острой атаки ПБ могут существенно меняться на протяжении многолетнего течения заболевания. В общей сложности у 35 пациентов (26,9%) отмечались нетипичные формы болезни – либо на всем ее протяжении, либо в течение длительных периодов, нетипичные клинические маски ПБ могли имитировать другие заболевания (таблица 4). Таким образом, каждый четвертый пациент имел нетипичное течение ПБ. Наиболее частыми формами-масками были: псевдоподагрическая форма (n=6, 4,6%), эризипелоидно-лихорадочная форма (n=3, 2,3%), изолированная лихорадочная форма (n=1, 0,8%), истинно атипичное течение (n=14, 10,8%), в том числе бессимптомное (n=2, 1,5%).

Таблица 4 – 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)

Длительные ремиссии (таблица 5) также, как и нетипичное течение ПБ (таблица 6) не сопровождалось, однако, снижением риска амилоидоза. Более того, у пациентов с амилоидозом ремиссии по ключевым симптомам (перитонитам, торакалгиям, экссудативным артритам) были даже достоверно продолжительнее, а частота амилоидоза при нетипичном течении была даже выше (37,5%) по сравнению с больными с типичным течением ПБ (19,8%,  $p=0,062$ ). Таким образом, отсутствие острых типичных атак вплоть до ремиссии также, как и изменение фенотипа ПБ не является фактором снижения тяжести ее течения и косвенно указывает на необходимость тщательного отслеживания субклинической активности заболевания.

Таблица 5 – 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]	$p=0,08$
Перитониты	37,5 [10-45]	20 [10-30]	$p=0,002^*$
Лихорадка	20 [10-32,5]	17,5 [10-30]	$p=0,28$
Торакалгии	37,5 [30-50]	30 [10-40]	$p=0,002^*$
Артралгии	20 [10-40]	20 [5-40]	$p=0,75$
Экссудативные артриты	40 [30-50]	30 [20-40]	$p=0,006^*$
Кожные проявления	50 [40-50]	40 [30-50]	$p=0,002^*$

Таблица 6 – Частота амилоидоза в подгруппах разного течения ПБ (n=130)

	Типичные полисерозиты, n (% по столб.)	Приступы без перитонита и торакалгий, n (% по столб.)	Атипичное течение ПБ, n (% по столб.)
Нет амилоидоза	85 (80,2)	5 (50)	10 (71,4)
Амилоидоз	21 (19,8)	5 (50)	4 (28,5)
		5+4=9 (37,5), $p=0,062$	

Тем не менее, на потенциальную эффективность такого мониторинга при современных возможностях антицитокиновой терапии указывает общее снижение частоты амилоидоза (в группе 1 – у 30, 22%) в три раза по сравнению с предыдущим периодом наблюдения (в группе 2 у 111, 60%,  $p<0,001$ ).

#### **Проблема колхицинорезистентности и оценки эффективности лечения**

Изменение клинического фенотипа ПБ в современных условиях диагностики ставит в качестве важнейшей диагностической задачи выявление колхицинорезистентных больных,

причем свойство колхицинорезистентности, как оказывается, непосредственно связано с применяемой системой диагностических критериев самой ПБ.

Если раньше неполную эффективность колхицина связывали с низкой комплаентностью пациентов, то в настоящее время достаточную приверженность лечению, оцененную по шкале MASIF, мы наблюдали у 104 (80%) из 130 пациентов группы 1, принимавших колхицин. Такая высокая приверженность лечению в первую очередь объясняется способностью препарата вызывать клиническое улучшение: на фоне лечения колхицином достоверно снизились частота абдоминалгий (с 87,5% до 55,4%,  $p < 0,001$ ), лихорадки (с 84,8% до 31,3%,  $p < 0,001$ ), торакалгий (с 46,4% до 25,9%,  $p < 0,001$ ), а также длительность и частота приступов (таблица 7). К моменту завершения исследования 112 из 130 пациентов принимали колхицин более 6 месяцев, и у этих больных была проведена оценка колхицинорезистентности.

Таблица 7 – 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%)	$p = 0,006^*$
Эксудативный артрит	36 (32,1%)	31 (27,7%)	$p = 0,063$

Несмотря на высокую клиническую эффективность колхицина, его эффект не всегда сопровождается подавлением субклинической активности, в частности, может наблюдаться повышенная продукция воспалительных маркеров, в т.ч. сывороточного предшественника амилоида – SAA-белка. В этой связи были использованы наиболее строгие критерии колхицинорезистентности – любое повышение уровня С-реактивного белка в 4 из 6 ежемесячных исследований или сохранение даже редких приступов ПБ (1 раз в год и чаще) на фоне максимально переносимой дозы колхицина.

Таблица 8 – 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	

Согласно этим критериям, 58 пациентов из 112 (51,8%), т.е. каждый второй, были признаны резистентными к лечению колхицином (таблица 8). Из них у 43 больных (38,4%) наблюдались более редкие и короткие приступы с доминированием экссудативного артрита, а у 15 (13,4%) приступы отсутствовали, но сохранялось субклиническое воспаление.

Клинически резистентные пациенты отличались в три раза большей частотой острых моноартритов (57% против 21%,  $p=0,0002$ ; таблица 9) и вдвое большей частотой артралгий (63% против 34%,  $p=0,003$ , таблица 9). Генетический анализ показал, что среди резистентных преобладают гомозиготы по мутации M694V – у 38% ( $n=21$ ) против 6% ( $n=3$ ) среди чувствительных ( $p=0,0001$ ).

Важным обоснованием применению выбранных критериев колхицинорезистентности была повышенная частота АА-амилоидоза в подгруппе колхицинорезистентных больных 41% ( $n=23$ ), в то время как среди чувствительных к колхицину — только 8% ( $n=4$ ,  $p=0,0001$ ).

Таблица 9 – 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)	$p=0,0001$ *

### Многофакторная модель предсказания колхицинорезистентности

Методом анализа соответствий выявленные факторы колхицинорезистентности были соотнесены в рамках единой адекватной многофакторной прогностической модели с высокой объяснительной способностью — 79,3% ( $\chi^2=392,774$ ,  $p<,001$ , рисунок 4). Подтверждена тесная связь колхицинорезистентности с наличием в период наблюдения или в анамнезе острого моноартрита. Вторым по значимости, но более удаленным и не абсолютным, был фактор гомозиготности по наиболее типичной мутации M694V. Однако широкая распространенность этой мутации в условиях изменчивой пенетрантности снижала влияние этого параметра на

колхицинорезистентность. Атипичные абдоминалгии в этой модели выступали лишь в качестве модификатора, усиливающего прогностическое значение первых двух факторов.

Таким образом, практическому врачу достаточно обратить внимание на три указанных основных параметра (острый моноартрит, гомозиготность M694V, атипичные абдоминалгии), чтобы уже на раннем этапе отнести пациента в группу высокого риска колхицинорезистентности и обеспечить тщательное наблюдение за этим больным.

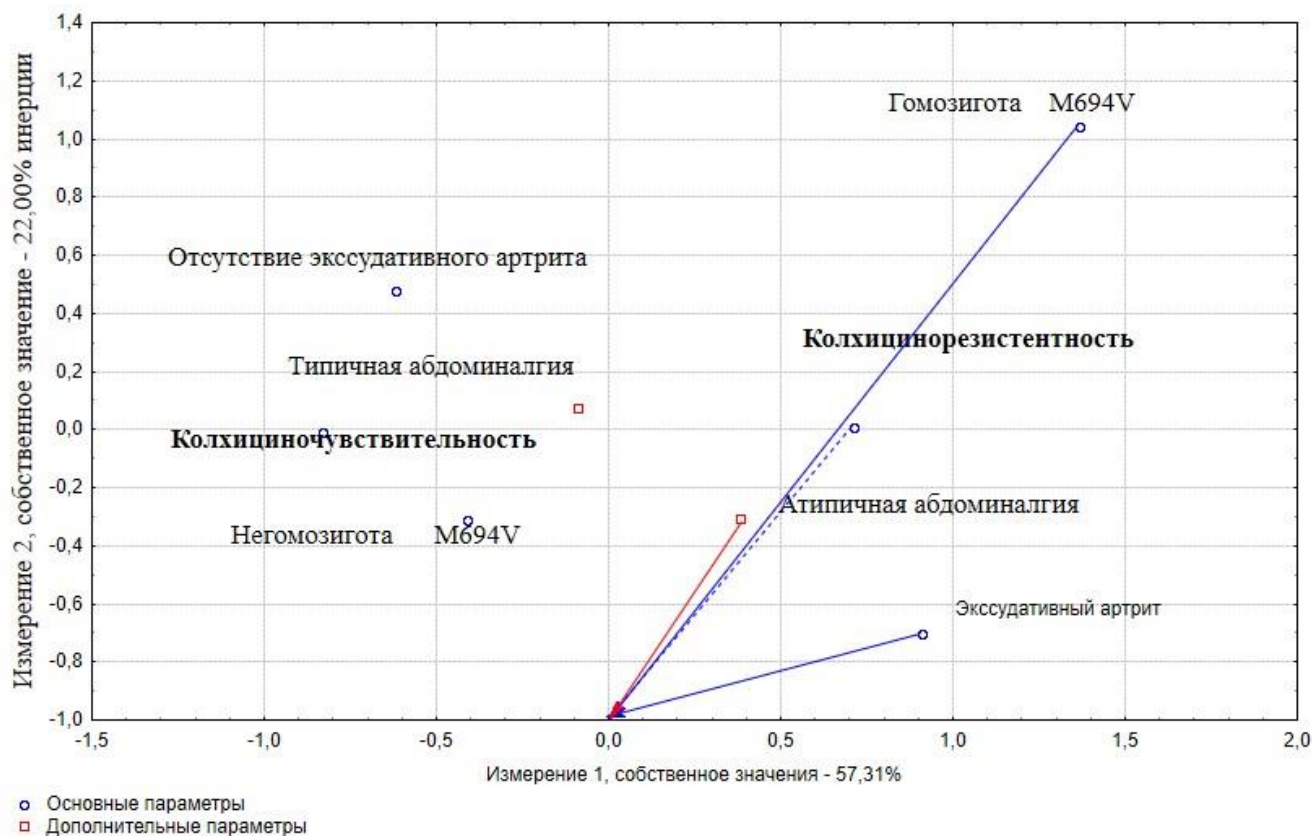


Рисунок 4 – Вектор собственных значений многофакторной модели колхицинорезистентности. 1-е измерение –  $\chi^2=225,087$ , долевого вклада в общую инерцию 57,307%, 2-е измерение –  $\chi^2=86,4251$ , долевого вклада в общую инерцию 22,0038% (суммарно с 1-м измерением – 79,3108%)

### Подходы к оптимизации диагностики ПБ

По итогам проведенного исследования для решения совокупности диагностических задач нами сформирована единая диагностическая система которая позволила расположить эти задачи в порядке их оптимальной последовательности и установить их облигатную взаимосвязь. С этой целью, учитывая качественный характер большинства переменных, нами использован метод моделирования структурных уравнений SEPATH, основанный на нейросетевом подходе «черного ящика». Согласно такому подходу, по ряду известных входных и выходных параметров сформировано оптимальное решение диагностических задач.

Полученная диагностическая система продемонстрировала высокую степень соответствия эмпирическим данным:  $p=0,439$  (рисунок 5). Значение  $p>0,05$  указывает на отсутствие статистически значимых различий между диагностической системой и исходными данными, т.е. предложенная структура взаимосвязей не отличается от реальных клинико-диагностических закономерностей, наблюдаемых в исследованной выборке пациентов.



Рисунок 5 – Графическая схема диагностической системы ПБ, полученная методом причинного моделирования структурными уравнениями SEPATH. Полная сходимость модели достигнута за 4 итерации, не было найдено избыточных параметров ( $NRP=0$ ), ограничений ( $NRC=0$ ,  $NAIC=0$ ), использован обобщенный метод наименьших квадратов с функцией несогласия 0,0203, значение максимума косинуса остатков близкое к нулю ( $=0,0000296$ ) указывает на успешность проведенных итераций. Близость к нулю значений  $ICSF (-0,0145)$  и  $ICS (0,0145)$  свидетельствует об устойчивости модели. На соответствие построенной модели исходным данным указывает низкое значение статистики  $\chi^2$  Пирсона  $=2,70338$  с уровнем  $p=0,439653$ . Низкое значение индекса  $RMS=0,0412$  доказывает хорошую подгонку модели

В соответствии с предлагаемой диагностической системой диагноз ПБ предполагает прохождение трех этапов диагностики:

Первый этап — по результатам применения критериев Eurofever/PRINTO подтверждение аутовоспалительной инфламмасомопатии в основе заболевания. Этот этап является решающим при патогенетическом обосновании в дальнейшем назначения современных методов антицитокиновой терапии.

Второй этап — проведение верификации нозологической принадлежности ПБ по результатам применения критериев Тель-Хашомер. Этот этап критически важен для дифференциальной диагностики с другими аутовоспалительными синдромами, особенно в случаях неопределенных или не подтверждающих генотипов.

Необходимость первого и второго этапов обоснована в первую очередь установкой на решение задачи третьего этапа – установления колхицинорезистентности. Необходимость этого этапа четко вытекает из диагностической системы, в которой колхицинорезистентность является единственной независимой переменной. Таким образом, на этом этапе определяется окончательная тактика ведения пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что внедрение современных классификационных критериев ПБ Eurofever/PRINTO, наряду с широким охватом населения генетическими исследованиями и применением антицитокиновой терапии, привело к изменению клинического фенотипа заболевания. Это выражается в расширении этногеографического многообразия ПБ, увеличении доли гетерозиготных носителей среди больных, а также в снижении частоты типичных проявлений приступа в пользу менее определенных проявлений болезни.

Указанные изменения связаны с различиями в подходах к диагностике. Если ранее по критериям Тель-Хашомер основанием для диагностики было выявление стереотипных приступов перитонита в сочетании с лихорадкой, то в настоящее время достаточным основанием для проведения генетического теста является наличие любых абдоминалгий, артралгий или субфебрилитета. Для установления диагноза, даже в случае нетипичных мутаций, достаточно 2-3 симптомов. Это закономерно расширяет круг дифференциального диагноза с другими ревматологическими заболеваниями, при которых сочетание таких проявлений является обыденным клиническим фактом.

Совокупность клинических и генетических критериев в шкале Eurofever/PRINTO становится методом диагностики аутовоспалительной инфламмасомопатии в целом, что позволяет обосновать методы патогенетической терапии. Нозологическую же определенность ПБ обеспечивает сопоставление симптомов с клиническими критериями Тель-Хашомер. Решение этих двух диагностических задач с необходимостью ставит вопрос о наиболее важной клинической задаче – диагностике колхицинорезистентности.

Поскольку лечение колхицином у 40% больных не приводит к полному исчезновению приступов и у каждого десятого пациента, даже при отсутствии клинических проявлений, выявляется повышение маркеров острой фазы воспаления, у таких колхицинорезистентных

пациентов сохраняется высокий риск амилоидоза. В этой связи наиболее обоснованными в клинической практике представляется применение наиболее строгих критериев колхицинорезистентности – сохранение даже редких приступов ПБ и любое, даже минимальное, повышение СРБ по итогам тщательного многомесячного мониторинга.

Для такого наблюдения рекомендуется проводить отбор группы риска по критериям разработанной модели предсказания колхицинорезистентности: наличие острых моноартритов, в меньшей степени – гомозиготному носительству мутации М694V, в особенности у лиц с атипичными абдоминалгиями. Наблюдение за этой группой риска позволит уже на раннем этапе оптимизировать терапевтическую тактику и перевести пациента на терапию ингибиторами ИЛ-1. Ценность предложенной предсказательной модели особенно велика по сравнению с общепринятыми шкалами оценки тяжести ПБ, т.к. позволяет выявить колхицинорезистентность задолго до осложнения ПБ амилоидозом.

## 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 перитонита в нетипичные абдоминалгии, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. [Scopus]

2. 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.

3. Лечение колхицинорезистентной 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.

4. Клинический случай периодической болезни, осложненной развитием Бехчета-подобного синдрома / А. В. Новиков, С. М. Тимиршин, **М. В. Барсуک**, В. В. Рамеев // Сборник тезисов всероссийской конференции «XIX Общероссийская конференции РДО и XXIII Северо-Западная нефрологическая школа» (31 мая – 01 июня 2024 г.) / Нефрология и диализ. – 2024. – № 2. - Санкт-Петербург, 2024. – С. 251-252.

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

6. Трудности диагностики периодической болезни : акцент на нетипичных клинических проявлениях / **М.В. Барсук**, А.В. Новиков, Т.А. Михалина, В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская) // Терапевтический архив. – 2024. – № 6. – С. 622–627.

7. 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ABZ	Аутовоспалительное заболевание
ИЛ-1	Интерлейкин-1
ПБ	Периодическая болезнь
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	«С»-реактивный белок
ADDI	Индекс повреждения при аутовоспалительных заболеваниях
AIDAI	Индекс активности аутовоспалительных заболеваний
IQR	Интерквартильный размах
ISSF	Международная шкала тяжести периодической болезни
MASIF	Шкала приверженности к лечению у пациентов с ПБ
PRINTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organisation
SAA	Сывороточный предшественник амилоида
SEPATH	Structural Equation PATH