



www.pediatric-rheumatology.printo.it

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (ССЛ)

Что это?

Семейная Средиземноморская Лихорадка (ССЛ) – это генетическое заболевание, характеризующееся периодическими приступами лихорадки, сопровождающимися болями в животе и/или в грудной клетке и/или в суставах с их припухлостью. Заболевание распространено преимущественно среди населения Средиземноморья и Ближнего Востока - евреев (преимущественно сефардов), турок, арабов, и армян.

Какова частота этого заболевания ?

Частота распространенности болезни в группах высокого риска - три на 1000. Оно редко встречается в других частях света. Однако, после открытия гена, ответственного

за развитие этого заболевания, оно диагностируется более часто, даже среди народов, где, как считалось ранее, оно было очень редким, таких как итальянцы, греки и американцы. Приблизительно у 90 % пациентов ССЛ дебютирует до 20-летнего возраста. Больше чем у половины из них болезнь появляется в первом десятилетии жизни. Мальчики заболевают немного чаще, чем девочки (13:10).

Каковы причины болезни?

ССЛ - это генетическое заболевание. Ответственный за его развитие ген условно называют геном MEFV Средиземноморской лихорадки, он кодирует белок, который играет роль в развитии заболевания. Если этот ген является мутантным, пациенты испытывают приступы лихорадки. По данным, проводимых в последние годы исследований, главным образом, на других генах, их мутация также может быть причиной развития болезни.

Как она наследуется?

Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Этот тип передачи означает, что, для развития ССЛ необходимо получить 2 мутантных гена – от обоих родителей, один от матери и другой от отца. Оба родителя должны являться носителями (носитель имеет только один мутантный ген, но не является больным). Болезнь в семье может обнаруживаться у широкого спектра родственников – например: у родного брата, кузена, дяди или у дальнего родственника. Однако, как замечено, в небольшом проценте случаев, если один из родителей имеет ССЛ и другой – является носителем, развитие заболевания возможно в 50 % случаев, так – только один ребенок из двоих будет больным.

Почему мой ребенок заболел этим заболеванием?

Ребенок заболел этим заболеванием, так как имеет набор мутантных генов, характерных для ССЛ. Важно знать, что родственные браки увеличат риск

объединения 2 носителей. Приблизительно у одной четверти пациентов родители имеют одно и то же генеалогическое дерево (потомки одних и тех же предков). Люди, входящие в группы высокого риска должны убеждаться не вступать в родственные браки.

Заразно ли но?

Нет.

Каковы основные симптомы?

Основные симптомы болезни – это периодическая лихорадка, сопровождаемая болями в животе, грудной клетке или суставах. Приступы болей в животе являются самыми частовстречающимися и имеются приблизительно у 90 % пациентов. Приступы с болями в грудной клетке имеются у 20-40 %, и болями в суставах у 50-60 % пациентов. Обычно дети жалуются на характерный тип приступа, в виде периодических болей в животе и лихорадки. Некоторые пациенты испытывают другие типы приступов, изолированных или комбинированных - таких как боли в животе и груди или боли в груди и суставах. Приступ обычно ограничен 1 - 4 днями. Пациенты восстанавливаются полностью в конце приступа и чувствуют себя полностью здоровыми в межприступный период. Некоторые приступы могут быть настолько болезненными, что пациент или родители вынуждены прибегать к медицинской помощи. Особенно тяжелые приступы болей в животе напоминают острый аппендицит, и поэтому некоторые пациенты могут подвергаться ненужному оперативному вмешательству, такому как аппендектомия. В то же время, другие приступы, даже у одного и того же ребенка, могут быть достаточно умеренными, и не напоминают острую патологию в брюшной полости. Это - одна из причин, по которым трудно распознать этих больных.

Во время приступа болей в животе, у ребенка обычно возникает запор, но после исчезновения боли в скором времени восстанавливается нормальный стул. Ребенок может иметь очень высокую лихорадку во время одного приступа, и умеренное увеличение температуры при другом.

Боль в грудной клетке чаще всего является односторонней. Она может быть настолько сильной, что пациент не может глубоко дышать. Эти симптомы бесследно исчезают в течение нескольких дней.

Как правило, суставное поражение имеет характер моноартрита (поражен только один сустав). Это - обычно голеностопный или коленный сустав. Сустав может быть столь опух и болезнен, что ребенок не может ходить. Приблизительно у одной трети этих пациентов имеется эритематозная сыпь над пораженным суставом. Приступы артрита могут длиться несколько дольше, чем другие формы приступов. Для полного их разрешения может потребоваться от 4 дней до 2 недель. У некоторых детей, единственным признаком болезни может быть длительная боль в суставах сопровождаемая их припухлостью, что может неправильно трактоваться, как острый ревматизм, или ювенильный ревматоидный артрит. В 5-10 % случаев артрит может стать хроническим и вызвать необратимые изменения в суставах. Существует характерная сыпь при ССЛ, называемая erysipelas-подобной эритемой, обычно наблюдается на нижних

конечностях и над суставами. Некоторые дети могут жаловаться на сильные боли в ногах.

Среди самых редких форм приступов - текущий перикардит (воспаление наружной оболочки сердца), миозит (воспаление мышц), менингит и орхит (воспаление оболочек яичка). У детей, больных ССЛ более часто встречаются редкие формы заболеваний характеризующихся воспалением сосудов – васкулитом – такие как пурпура Шейлейн - Геноха и узловатая эритема.

.Самое серьезное осложнение ССЛ - развитие амилоидоза. Амилоид – особый белок, который откладывается в таких органах как почки, кишечник, кожа, сердце и вызывает постепенное снижение их функции, особенно почек. Амилоидоз не является специфическим для ССЛ, он может осложнить другие хронические воспалительные заболевания, которые должным образом не лечатся, такие как ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, или туберкулез. Ключом к диагнозу может быть определение амилоида в кишке или почке. Дети, которые получают надлежащую дозу колхицина (см. терапию препарата) предохранены от риска развития этого опасного для жизни осложнения.

Действительно ли болезнь одинакова у всех детей?

Она не одинакова у всех детей. Кроме того, тип, продолжительность и выраженность приступов могут быть различны даже у одного и того же ребенка.

Отличается ли болезнь у детей, от болезни у взрослых?

В целом, ССЛ у детей напоминает заболевание взрослых. Однако имеются особенности болезни: так артрит (воспаление суставов) и миозит более характерны для детей и частота их с увеличением возраста пациента уменьшается. Орхит выявляется у мальчиков и не характерен для взрослых мужчин. Возраст начала ССЛ также важен.

Риск амилоидоза выше среди пациентов с ранним началом болезни.

Как оно диагностируется?

Нет никакого определенного исследования для диагностики ССЛ. Подход к диагностике должен быть следующим::

а) Клиническое предположение: Заподозрить ССЛ возможно только после того, как у ребенка имеет место, как минимум, 3 приступа. Детально должна анализироваться история этнического фона, так же как изучаться родственники с подобными жалобами, или почечной недостаточностью. Родителей нужно попросить дать детальное описание предыдущих приступов.

б) В дальнейшем: Ребенка с подозрением на ССЛ нужно тщательно обследовать прежде, чем будет поставлен достоверный диагноз. Пациент должен быть тщательно осмотрен и проведен ряд анализов с целью определения наличия воспалительного процесса. Вообще, эти изменения становятся более достоверными во время приступа и возвращаются к нормальным показателям или близки к норме после окончания приступа. Существуют критерии классификации, разработанные, чтобы помочь в диагностике, которые могут использоваться на этой стадии постановки диагноза. По различным причинам не всегда возможно видеть ребенка в течение приступа. Тогда родителей просят завести дневник и описать то, что

случается в течение этих приступов. Они могут также использовать местную лабораторию для анализов крови.

в) Ответ на прием колхицина : Детям с клиническими и лабораторными результатами, которые позволяют считать диагноз ССЛ очень вероятным, дают колхицин в течение приблизительно 6 месяцев, чтобы оценить ответ. Если пациент болен ССЛ приступы или прекращаются, или число, серьезность и продолжительность приступов будут значительно меньше, чем ожидалось.

Только после того, как вышеупомянутые шаги предприняты, пациенту будет диагностирована ССЛ и назначен пожизненный прием колхицина. Поскольку ССЛ поражает многие системы организма, для постановки диагноза и лечения ССЛ привлекаются различные специалисты. Это- общие педиатры, детские или взрослые ревматологи, которые занимается детьми с ревматическими заболеваниями, нефрологи (почечный специалист) и гастроэнтерологи.

д) Генетический анализ: В последние годы пациентам выполняется генетический анализ для выявления мутаций, которые, как считается, являются ответственными за развитие ССЛ. Клинический диагноз ССЛ подтвержден, если у пациента имеется 2 мутантных гена - по одному от каждого родителя. Однако мутации, которые были описаны к настоящему времени, найдены приблизительно у 70-80 % пациентов с ССЛ. Это означает, что есть пациенты ССЛ не имеющие мутаций. Поэтому диагноз ССЛ все еще зависит от клинических признаков. Генетический анализ может быть не доступен во всех медицинском центре каждой страны.

Лихорадка и боли в животе - очень частые жалобы детского возраста. Поэтому не легко диагностировать ССЛ даже в группах риска. Иногда требуется несколько лет наблюдения, до того как диагноз будет поставлен. Эта задержка в постановке диагноза очень важна из-за увеличенного риска амилоидоза в недиагностированных случаях. Есть множество других болезней с длительными приступами лихорадки, болями в животе и суставах. Большинство этих болезней является также генетическим. Такие как ВИЧ, ТРАПС, синдром ПФАПА, синдром Бехчета, синдром Синка - объединяют с ССЛ некоторые клинические симптомы , однако каждое имеет его собственные различающие клинические и лабораторные особенности.

Какова важность лабораторных исследований?

Анализ крови

а) лабораторные исследования, как упомянуто выше, являются важными в диагностике ССЛ Исследования на скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, полный анализ крови, фибриноген позволяет в течение приступа определять степень активности. Они должны быть повторены после того, как приступ прекращается, для того, чтобы определить вернулись ли лабораторные показатели к нормальным или близким к норме цифрам. У приблизительно одной трети пациентов показатели возвращаются к нормальному уровню, однако у остальных двух третей, хотя уровень показателей значительно снижается, но остается на верхних пределах нормальных значений.

Небольшое количество крови также необходимо для генетического анализа. Дети, которые находятся на пожизненной терапии колхицином, должны сдавать кровь и мочу для исследования два раза в год.

б) Анализы мочи: Моча должна исследоваться на присутствие белка и красных клеток крови (эритроцитов). Могут иметь место временные изменения анализов мочи во время приступа. В то же время, у пациентов с наличием белка в моче возможно развитие амилоидоза. Это требует от врача производства расширенных исследований, чтобы убедиться, не является ли причиной этих изменений амилоидоз. Эти дополнительные исследования включают определение количества потери белка с мочой, и выполнении ректальной (конечный участок толстой кишки) или почечной биопсии.

в) Ректальная или почечная биопсия: Ректальная биопсия - удаление маленького кусочка ткани прямой кишки. Это очень легко выполняемая процедура ; если ректальная биопсия не показывает наличие амилоида, для подтверждения диагноза необходимо проведение почечной биопсии. После выполнения почечной биопсии ребенок должен провести ночь в больнице. Ткани, полученные при биопсии исследуются под микроскопом на отложение амилоида.

Можно ли вылечить это заболевание?

Доказано, что пожизненное использование колхицина позволяет считать ребенка практически здоровым. Хотя, фактически эта терапия – направлена не на излечение,

а скорее на предохранение ребенка от периодических приступов и риска развития амилоидоза. Однако, если пациент прекращает принимать препарат, приступы и риск развития амилоидоза возвращаются.

Какова профилактика?

Профилактика ССЛ проста, дешева и не имеет каких либо серьезных побочных эффектов. Сегодня колхицин - единственный препарат, который используется при профилактике ССЛ. После того, как диагноз поставлен, ребенок должен пожизненно получать препарат.

Если назначена адекватная доза, приступы прекращаются приблизительно в 60 %, частичный положительный ответ получен в 30 % и препарат признан неэффективным у 5-10 % пациентов. Эта профилактика не только прекращает приступы, но также и устраняет риск развития амилоидоза. Поэтому принципиально важным для доктора

является необходимость объяснять родителям и пациенту много раз, как жизненно важно принимать этот препарат каждый день в предписанной дозе. Здесь очень важным является согласие между врачом и пациентом. Доказано, что ребенок может жить полной жизнью и иметь нормальную ее продолжительность. Доза колхицина не должна быть изменена родителями, без консультации с врачом. Она не должна быть увеличена в течение уже развившегося приступа, так как это увеличение неэффективно. Не выявлено несовместимости каких либо других лекарственных препаратов с колхицином.

Есть немного исследований альтернативных обработок как Гамма интерферона, anti-TNF профилактика и талидомид. Однако нет никаких убедительных данных относительно эффективности и безопасности этих альтернативных препаратов.

Каковы побочные эффекты терапии препарата?

Для родителей не легко признать, что их ребенок должен принять эти таблетки всегда. Они обычно волнуются о потенциальных побочных эффектах колхицина. Это - безопасный препарат с незначительными побочными эффектами, которые обычно отвечают, чтобы дозировать сокращение. Самый частый побочный эффект - диарея. Некоторые дети не могут принимать необходимую им дозу из-за частого жидкого стула. У таких детей, доза должна быть уменьшена, пока эти явления не исчезнут, и затем медленно, с постепенным увеличением дозы возвращена к исходной. Другие побочные эффекты - тошнота, рвота, и брюшные судороги. У редких пациентов препарат может вызвать мышечную слабость. Число периферических клеток крови (белые и красные клетки крови и тромбоциты) иногда может уменьшиться, но восстанавливается с уменьшением дозы. Уменьшение в числе спермы очень редко в дозах обработки. Пациентки не должны прекращать принимать колхицин в течение беременности или грудного вскармливания.

Как долго должно длиться лечение?

Это – пожизненное профилактическое лечение.

Что относительно нетрадиционного / дополнительные терапии?

Такой терапии не существует.

Какие периодические исследования необходимы?

Детям, получающим колхицин, по крайней мере дважды в год должны производиться исследования крови и мочи.

Как долго будет длиться болезнь?

Это пожизненная болезнь.

Каков прогноз болезни?

Если диагноз поставлен своевременно и назначена адекватная доза колхицином, которую ребенок принимает пожизненно, дети с ССЛ живут нормальной жизнью. Однако, несвоевременно поставленный диагноз или поздно начатая терапия многократно увеличивают риск развития амилоидоза, что значительно ухудшает прогноз.

Дети, у которых развивается амилоидоз, могут нуждаются в пересадке почки. Замедление роста - не главная проблема в ССЛ. Некоторое отставание в развитии и росте детей во время половой зрелости (скачок роста) может быть предотвращено только после начала лечения колхицином

Возможно полностью вылечить?

Нет, потому что это - генетическая болезнь. Однако, пожизненная терапия колхицином дает возможность ребенку жить нормальной жизнью, без ограничений и риска развития амилоидоза.

Каждодневная жизнь

Как болезнь затрагивает ребенка и ежедневную жизнь семьи? Ребенок и семья испытывают основные проблемы прежде, чем болезнь диагностирована. Они должны взять ребенка в больницу часто из-за серьезного брюшной, грудь или объединенную болях в суставах. Некоторые дети подвергаются ненужной хирургии из-за misdiagnosis. После того, как диагноз поставлен, и ребенок и лидерство родителей почти нормальная жизнь. Некоторые даже забывают, что их ребенок страдает ССЛ. Это может быть опасным, потому что это может способствовать согласию. Единственной проблемой может быть психологическое бремя пожизненного приема лекарства. Это может быть преодолено с терпеливо-родительскими программами образования.

Что относительно школы?

Частые приступы вызывают проблемы с обучением в школе. Однако после того, как начата терапия колхицином, это - не больше является важной проблемой. Преподавателям нужно сообщить о болезни и что нужно делать в случае, если приступ начинается в школе.

Что относительно спортивных состязаний?

Пациенты с ССЛ, которые получают пожизненную терапию колхицином, могут заниматься тем видом спорта, которым пожелают. Единственной проблемой может быть длительно сохраняющиеся проявления артрита, которое может вызвать ограничение движения в пораженных суставах.

Существует ли специальная диета ?

Никакой определенной диеты не существует.

Может ли климат влиять на течение болезни?

Нет, это не может.

Может ли ребенок быть привит?

Да, ребенок может быть привит.

Что относительно сексуальной жизни, беременности, ограничения рождаемости?

До появления лечения колхицином у пациентов с ССЛ имелись проблемы детородной функции, однако с началом колхициновой эры эти проблемы исчезли. Препарат может приниматься в течение всей беременности.