https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/RU/intro

Семейная Средиземноморская Лихорадка

Версия 2016

1. ЧТО ТАКОЕ ССЛ

1.1 Что это такое?

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является генетическим заболеванием, которое передается по наследству. Пациенты страдают от периодических приступов лихорадки, сопровождающейся болью в животе или в груди, либо болью и отеками суставов. Болезнь чаще поражает лиц, происходящих из Средиземноморья и Ближнего Востока, в частности евреев (особенно сефардов), турок, арабов и армян.

1.2 Как часто встречается это заболевание?

Частота заболевания в популяциях высокого риска составляет около 1-3 на 1000. В других этнических группах это заболевание встречается редко. Тем не менее, с момента открытия соответствующего гена, данное заболевание диагностируется чаще, даже среди групп населения, среди которых оно считалось очень редким, например, итальянцев, греков и американцев. Примерно у 90% пациентов первые приступы ССЛ начинаются в возрасте до 20 лет. Более чем у половины больных заболевание проявляется в течение первого десятилетия жизни. Мальчики страдают несколько чаще, чем девочки (1,3:1).

1.3 Каковы причины заболевания?

ССЛ является генетическим заболеванием. Ответственный за него ген называется MEFV. Он влияет на белок, который играет роль в

естественном разрешении воспаления. Если этот ген несет в себе мутацию, как это происходит при ССЛ, такое регулирование не может функционировать должным образом, и пациенты испытывают приступы лихорадки.

1.4 Является ли это заболевание наследственным?

Данное заболевание наследуется в основном как аутосомно-рецессивное, а это означает, что симптомы заболевания у родителей обычно отсутствуют. Этот тип передачи означает, что для того, чтобы человек имел ССЛ, нужно, чтобы обе копии гена MEFV, имеющиеся у человека (один от матери, а другой – от отца) были мутантными; таким образом, оба родителя являются носителями (носитель имеет только одну мутантную копию гена, но не болезнь). Если заболевание присутствует в большой семье, оно, вероятно, будет у брата, двоюродного брата, дяди или дальнего родственника. Однако, как прослеживается в небольшом проценте случаев, если у одного из родителей имеется ССЛ, а другой является носителем мутантного гена, то существует 50%-ная вероятность того, что их ребенок получит по наследству болезнь. У небольшой части пациентов одна или даже обе копии гена оказываются нормальными.

1.5 Почему мой ребенок заболел этой болезнью? Можно ли предотвратить данное заболевание?

Ваш ребенок имеет заболевание, потому что он является носителем мутантных генов, которые вызывают ССЛ.

1.6 Является ли это заболевание инфекционным?

Нет.

1.7 Каковы основные симптомы?

Основным симптомом заболевания является периодическое повышение температуры тела, которое сопровождается болями в животе, груди или в суставах. Наиболее распространены приступы боли в животе, которые наблюдаются примерно у 90% пациентов.

Приступы боли в грудной клетке отмечаются у 20-40%, а боль в суставах – у 50-60% больных.
Как правило, дети жалуются на приступы конкретного типа, такие как периодические боли в животе и лихорадка. Тем не менее, некоторые пациенты испытывают приступы различных типов – по отдельности или в комбинации.
Эти приступы носят саморазрешающийся характер (это означает, что они проходят без лечения) и длятся от одного до четырех дней. Самочувствие пациента к концу приступа полностью восстанавливается, и между приступами он чувствует себя хорошо. Некоторые приступы могут быть настолько болезненными, что пациент или семья обращается за медицинской помощью. Тяжелые приступы боли в животе могут напоминать острый аппендицит, и поэтому некоторые пациенты могут подвергаться ненужным операциям на брюшной полости, таким как аппендэктомия.
Тем не менее, некоторые приступы, даже у одного и того же пациента, могут проходить в легкой форме, достаточной для того, чтобы их приняли за небольшое расстройство желудка. Это одна из причин, почему ССЛ трудно распознать у пациента. При боли в животе у ребенка, как правило, отмечается запор, но когда боль отпускает, появляется более мягкий стул.
Ребенок может иметь очень высокую температуру в течение одного приступа и умеренное повышение температуры во время другого. Боль в груди, как правило, затрагивает только одну сторону и может быть настолько сильной, что пациент не в состоянии дышать достаточно глубоко. Это проходит в течение нескольких дней.
Как правило, в приступ поражается только один сустав (моноартрит). Это обычно бывает голеностопный или коленный сустав. Сустав может быть настолько распухшим и болезненным, что ребенок не может ходить. Примерно у трети пациентов кожа над пораженным суставом становится красной. Приступы, затрагивающие суставы, могут длиться несколько дольше, чем другие типы приступов: может пройти от четырех дней до двух недель, прежде чем боль полностью отступит. У некоторых детей единственным симптомом заболевания может быть периодическая боль в суставах и отек, что ошибочно диагностируется как острая ревматическая лихорадка или ювенильный идиопатический

артрит.
В 5-10% случаев суставное поражение становится хроническим и может привести к повреждению сустава.
В некоторых случаях появляется характерная для ССЛ сыпь на коже, которая называется «рожеподобная эритема». Как правило, она наблюдается на нижних конечностях и в области суставов. Некоторые дети могут жаловаться на боли в ногах.
К более редким формам приступов относятся рецидивирующий перикардит (воспаление наружной оболочки сердца), миозит (воспаление мышц), менингит (воспаление оболочек головного и спинного мозга) и периорхит (воспаление тканей вокруг яичка).

1.8 Каковы возможные осложнения?

У детей с ССЛ чаще отмечаются некоторые другие заболевания, которые характеризуются воспалением кровеносных сосудов (васкулит), такие как пурпура Шенлейна-Геноха и узелковый полиартериит. Наиболее тяжелым осложнением ССЛ при отсутствии лечения является развитие амилоидоза. Амилоид – это специальный белок, который откладывается в определенных органах, таких как почки, кишечник, кожа и сердце, и вызывает постепенное снижение функции, особенно почек. Амилоидоз не является специфическим для ССЛ; он является осложнением, развивающимся и при других хронических воспалительных заболеваниях, если они не получают правильного лечения. Белки в моче могут быть ключом к диагностике. Обнаружение амилоида в кишечнике или почках служит подтверждением диагноза. Дети, которые получают надлежащую дозу колхицина (см. раздел по лекарственной терапии), защищены от риска развития этого угрожающего жизни осложнения.

1.9 Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?

Заболевание проявляется у разных детей неодинаково. Кроме того тип, продолжительность и тяжесть приступов могут быть различными каждый раз, даже у одного и того же ребенка.

1.10 Отличается ли болезнь у детей от болезни у взрослых?

В целом, проявления ССЛ у детей сходны с теми, которые наблюдаются у взрослых. Тем не менее, некоторые особенности заболевания, такие как артрит (воспаление суставов) и миозит, чаще встречаются в детском возрасте. Частота приступов с возрастом обычно уменьшается. Периорхит чаще обнаруживают у мальчиков, чем у взрослых мужчин. Риск амилоидоза выше среди не получавших лечение пациентов, у которых заболевание началось в раннем возрасте.

2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

2.1 Как диагностируется данное заболевание?

Как правило, для диагностики используют следующий подход:

Клиническая настороженность: основания подозревать ССЛ появляются только после того, как ребенок перенесет, как минимум, три приступа. Необходимо рассмотреть подробную историю этнического происхождения, а также выяснить, имеются ли родственники с подобными жалобами или с почечной недостаточностью.
Родителей необходимо попросить дать детальное описание предыдущих приступов.

Последующее наблюдение: ребенок с подозрением на ССЛ должен находиться под тщательным наблюдением, прежде чем будет поставлен определенный диагноз. В течение этого периода наблюдения пациент должен, по возможности, посетить врача во время приступа для прохождения тщательного объективного обследования и сдачи анализов крови, чтобы оценить наличие воспаления. Как правило, эти анализы становятся положительными во время приступа и возвращаются к нормальным или практически нормальным показателям после того, как приступ отступает. Были разработаны критерии классификации, которые помогают распознать ССЛ. По различным причинам ребенка не всегда возможно наблюдать во время приступа. В связи с этим родителей просят вести дневник и описывать то, что происходит. Они также могут использовать местную лабораторию для анализов крови.

Ответ на прием колхицина: дети, результаты клинических обследований и лабораторных анализов которых дают основания с большой вероятностью предполагать диагноз ССЛ, получают колхицин в течение приблизительно шести месяцев, после чего симптомы анализируют повторно. В случае ССЛ приступы либо полностью прекращаются, либо их число, степень тяжести и продолжительность уменьшаются.
Только после того, как выполнение этих шагов будет завершено, пациенту может быть поставлен диагноз ССЛ и прописано пожизненное применение колхицина.
Поскольку ССЛ затрагивает целый ряд различных систем в организме, к диагностике и лечению ССЛ могут быть привлечены различные специалисты, включая педиатров, детских или взрослых ревматологов, нефрологов (специалистов по заболеваниям почек) и гастроэнтерологов (специалистов по заболеваниям пищеварительной системы).

Генетический анализ: в последнее время стало возможным выполнять генетический анализ у пациентов, чтобы выявить наличие мутаций, которые, как считается, отвечают за развитие ССЛ.
Клинический диагноз ССЛ подтверждается, если у пациента устанавливается носительство 2 мутантных генов, по одному от каждого родителя. Однако мутации, которые были описаны до сих пор, выявляются у 70-80% больных ССЛ. Это означает, что имеются больные ССЛ с одной мутацией или даже вообще без мутации; поэтому диагноз ССЛ все еще зависит от клинической оценки. Проведение генетического анализа возможно не в каждом лечебном центре
Лихорадка и боль в животе являются очень частыми жалобами у детей. Поэтому иногда не так просто диагностировать ССЛ даже в группах высокого риска. Может пройти несколько лет, прежде чем ССЛ будет распознана. Эту задержку в постановке диагноза следует свести к минимуму, поскольку у не получающих лечение пациентов высок риск амилоидоза.
Имеется целый ряд других заболеваний, характеризующихся периодическими приступами лихорадки и приступами боли в брюшной полости и в суставах. Некоторые из этих заболеваний

также являются генетическими и имеют некоторые общие клинические признаки, однако каждое из них имеет свои отличительные клинические и лабораторные характеристики.

2.2 В чем значимость тестов?

Лабораторные тесты очень важны в диагностике ССЛ. Такие тесты, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка, общий анализ крови и анализ на фибриноген важны в период приступа (в течение максимум 24-48 часов после начала приступа), чтобы оценить степень воспаления. Эти анализы повторяются, когда у ребенка проходят симптомы, чтобы проконтролировать, пришли ли в норму анализируемые показатели. Примерно у трети пациентов результаты анализов возвращаются к нормальному уровню. У оставшихся двух третей уровни значительно снижаются, но остаются выше верхней границы нормы.

Небольшое количество крови необходимо также для генетического анализа. Дети, которые находятся на пожизненной терапии колхицином, должны регулярно, дважды в год, сдавать анализы крови и мочи для контроля их состояния.

Анализ мочи также имеет целью определить присутствие в ней белка и красных клеток крови. Во время приступов возможны временные изменения, но стойкое повышение уровней белка в моче может указывать на амилоидоз. Врач может затем взять биопсию прямой кишки или почек. Ректальная биопсия предполагает взятие очень маленького кусочка ткани из прямой кишки, что очень легко выполнить. Если ректальная биопсия не показывает амилоида, для подтверждения диагноза необходима биопсия почек. Для биопсии почек ребенок должен провести ночь в больнице. Ткани, полученные путем биопсии, окрашивают и затем проверяют на предмет выявления отложений амилоида.

2.3 Можно ли лечить / излечить данное заболевание?

ССЛ не может быть излечена, но ее можно контролировать путем пожизненного применения колхицина. Таким образом, периодические приступы могут быть предотвращены или уменьшены, и развитие амилоидоза может быть предотвращено.

Если пациент прекращает принимать препарат, приступы и риск развития амилоидоза будут возобновляться.

2.4 Каковы методы лечения?

Лечение ССЛ является простым, недорогим и не сопряжено с какими-либо серьезными побочными эффектами, если препарат принимать в правильной дозе. Сегодня натуральный препарат – колхицин является препаратом выбора для профилактического лечения ССЛ. После того, как диагноз поставлен, ребенок должен принимать лекарство в течение всей оставшейся жизни. Если препарат принимать правильно, то приступы исчезают примерно у 60% пациентов, частичный эффект достигается у 30%, а у 5-10% пациентов лечение оказывается неэффективным.

Эта терапия не только контролирует приступы, но также устраняет риск развития амилоидоза. Поэтому необходимо, чтобы врачи неоднократно объясняли родителям и пациенту, как важно принимать этот препарат в предписанной дозе. Четкое соблюдение рекомендаций врача является очень важным. При четком соблюдении этих рекомендаций ребенок может жить нормальной жизнью и болезнь не окажет влияния на продолжительность его жизни. Родители не должны изменять дозу препарата, не проконсультировавшись с врачом.

Дозу колхицина не следует увеличивать во время уже активного приступа, поскольку такое увеличение неэффективно. Важной задачей является предотвращение приступов.

У больных, резистентных к колхицину, используются биологические препараты.

2.5 Каковы побочные эффекты лекарственной терапии?

Непросто принять, что ребенок должен принимать таблетки всегда. Родители часто беспокоятся о возможных побочных эффектах колхицина. Этот препарат является безопасным; он вызывает лишь незначительные побочные эффекты, которые обычно купируются при снижении дозы. Наиболее частым побочным эффектом является диарея.

Некоторые дети не в состоянии придерживаться приема заданной дозы из-за частого водянистого стула. В таких случаях доза

должна быть уменьшена, пока она не будет хорошо переноситься ребенком, а затем медленно, с небольшим шагом, должна повышаться снова до соответствующей дозы. Содержание лактозы в диете может также быть уменьшено в течение 3 недель, и желудочно-кишечные симптомы часто исчезают.
Другие побочные эффекты включают тошноту, рвоту и спазмы в животе. В редких случаях препарат может вызывать мышечную слабость. Количество клеток периферической крови (белых и красных клеток крови и тромбоцитов) может иногда уменьшаться, но при снижении дозы эти показатели восстанавливаются.

2.6 Как долго должно продолжаться лечение?
При ССЛ требуется пожизненное профилактическое лечение.

2.7 Как насчет нетрадиционной или дополнительной терапии?
Дополнительная терапии при ССЛ неизвестна.

2.8 Какие периодические осмотры необходимы?
Дети, которые проходят лечение, должны сдавать анализы крови и мочи, по крайней мере, два раза в год.

2.9 Как долго будет продолжаться болезнь?
ССЛ является заболеванием, которое остается на всю жизнь.

2.10 Каков долгосрочный прогноз заболевания (ожидаемый исход и течение заболевания)?
При правильном пожизненном применении колхицина дети с ССЛ живут нормальной жизнью. В случае задержки с диагностикой или несоблюдения режима лечения существует риск развития амилоидоза, при котором прогноз неутешителен. Детям, у которых развивается амилоидоз, может потребоваться пересадка почки. Замедление роста не является значительной проблемой при ССЛ. У некоторых детей развитие роста во время полового созревания

восстанавливается только после лечения колхицином.

2.11 Возможно ли полное излечение?

Нет, потому что это генетическое заболевание. Тем не менее, терапия колхицином, продолжающаяся на протяжении всей жизни, дает пациенту возможность жить нормальной жизнью, без ограничений и без риска развития амилоидоза.

3. ПОВСЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ

3.1 Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?

У ребенка и его семьи значительные проблемы возникают еще до того, как болезнь будет диагностирована. Ребенок нуждается в частых консультациях из-за тяжелых болей в брюшной полости, грудной клетке или в суставах. Некоторые дети подвергаются ненужному хирургическому вмешательству из-за неправильного диагноза. После того, как диагноз поставлен, цель лечения должна состоять в том, чтобы как ребенок, так и его родители могли жить почти нормальной жизнью. Больные ССЛ нуждаются в длительном регулярном лечении, поэтому могут быть нарушения режима приема колхицина. Несоблюдение же режима приема препарата может подвергнуть пациента риску развития амилоидоза.

Существенной проблемой является психологическое бремя пожизненного лечения. Программы психологической поддержки и просвещения могут быть большим подспорьем для пациентов и их родителей.

3.2 Как насчет школы?

Частые приступы взывают серьезные проблемы с посещением школы, и лечение колхицином позволяет уменьшить эту проблему. Информирование учителей о болезни может быть полезным, в частности, чтобы они знали, как поступать в случае приступа.

3.3 Как насчет спорта?

Пациенты с ССЛ, которые пожизненно получают колхицин, могут заниматься любым видом спорта по своему желанию. Единственной проблемой могут быть затяжные приступы воспаления суставов, которые способны привести к ограничению движения в пораженных суставах.

3.4 Как насчет диеты?

Никаких особых диетических рекомендаций нет.

3.5 Может ли климат влиять на течение болезни?

Нет, не может.

3.6 Можно ли ребенку делать прививки?

Да, ребенок может быть привит.

3.7 Как насчет половой жизни, беременности, контрацепции?

У больных ССЛ могут возникнуть проблемы с фертильностью до лечения колхицином, но как только колхицин прописан, эта проблема исчезает. При используемых для лечения дозах уменьшение количества сперматозоидов встречается очень редко. Пациентки не должны прекращать прием колхицина во время беременности или кормления грудью.