



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/UA/intro>

Сімейна Середземноморська Лихоманка

Версія 2016

1. Про FMF

1.1 Що це означає?

Сімейна середземноморська лихоманка (FMF) є генетичним захворюванням. Пацієнти страждають від періодичних нападів лихоманки, яка супроводжується болями у животі, грудях або суглобах із припуханням суглобів. Хворіють особи, переважно, із Середземноморського регіону та Близького Сходу, особливо євреї (сефарди), турки, араби і вірмени.

1.2 Як часто зустрічається захворювання?

У популяціях із високим ризиком зустрічається приблизно від одного до трьох хворих на 1000 осіб. Серед інших етнічних груп трапляється рідко. Але з тих пір, коли був відкритий відповідальний ген, FMF діагностується набагато частіше навіть у популяціях, де її раніше вважали рідкісною, наприклад, у італійців, греків й американців.

FMF-напади починаються у близько 90% пацієнтів до 20 року життя. У більш ніж половини хворих хвороба починається впродовж перших десяти років життя. Хлопчики хворіють дещо частіше, ніж дівчатка (1,3: 1).

1.3 Що є причиною захворювання?

FMF є генетичним захворюванням. Відповідальний ген називають MEFV-геном. Він впливає на білок, який має важливу роль в природному припиненні запалення. Коли цей ген, як при FMF, несе

зміни (мутації), то регулювання є порушеним і пацієнти отримують лихоманку.

1.4 Чи захворювання є спадковим?

FMF, як правило, успадковується за так званим аутосомно-рецесивним типом успадкування. Це означає, що двоє батьків не мають, як правило, ніяких симптомів. При цьому типі успадкування обидві копії гена MEFV повинні бути зміненими (один від матері та один від батька) для того, щоб захворіти на FMF. Це означає, що обоє батьків є носіями (носій має тільки одну мутантну копію, але не хворобу). Коли хвороба зустрічається у родичів, то типовим є те, що хворіють рідний брат, двоюрідний брат/кузен, дядько/тітка або далекі родичі хворого. Якщо, проте, як це можна спостерігати в небагатьох випадках, один із батьків має FMF та інший є носієм гену, то існує 50% вірогідність, що хвороба виникне у дитини. У меншості пацієнтів одна або навіть обидві копії гена можуть бути непомітними.

1.5 Чому моя дитина захворіла на цю хворобу? Чи можна хворобу попередити?

Ваша дитина захворіла на цю хворобу, оскільки є носієм мутантного гена, що викликає FMF.

1.6 Чи це заразно?

Ні, FMF не є заразною.

1.7 Якими є основні симптоми?

Основними симптомами захворювання є періодична лихоманка, яка супроводжується болями у животі, грудях або у суглобах. Біль у животі є найчастішим і зустрічається в 90% хворих. Біль у грудях зустрічається в 20-40%, а біль у суглобах у 50-60% хворих. Як правило, діти повідомляють про особливий тип атаки, такий як періодичні болі в животі або лихоманка. Тим не менше, деякі пацієнти також можуть мати різні типи больових нападів, окремо чи в комбінації.

Ці напади є самообмежуючими (тобто вони проходять без лікування) і тривають від одного до чотирьох днів. Після закінчення нападу, пацієнт цілком одужує і не має ніяких скарг між цими епізодами. Деякі напади можуть бути настільки болючим, що пацієнт чи його родичі потребують медичної допомоги. Напади сильного болю у животі можуть виглядати як гострий апендицит, так що деяким пацієнтам проводять непотрібні абдомінальні хірургічні втручання, наприклад, як видалення апендиксу. Інші напади, що повторюються, навіть у того ж пацієнта, можуть перебігати легко, тому їх можна сплутати з банальним болем живота. Це одна з причин того, чому так важко розпізнати пацієнта з FMF. Під час болю у животі хвора дитина, як правило, страждає від закрепів, але зі зменшенням болю стілець знову стає м'яким.

Може бути, що під час нападу у дитини з'являється висока лихоманка, а при наступному загостренні з'являється тільки незначно підвищена температура. Біль у грудях, як правило, обмежується однією стороною тіла, і може бути настільки сильним, що пацієнт не може глибоко дихати. Біль, як правило, минає через декілька днів.

Як правило, пошкоджується тільки один суглоб (моноартрит), найчастіше гомілково-ступневий або колінний суглоб. Суглоб може так сильно припухати і боліти, що дитина не зможе ходити. Приблизно одна третина пацієнтів виявляє над ураженим суглобом червону висипку. Приступи болю у суглобах можуть тривати трохи більше часу, ніж інші періоди загострення, тривалість може коливатися від чотирьох днів до двох тижнів, допоки біль повністю не зникне. У деяких дітей рецидивуючий біль у суглобах і припухлість може бути єдиним проявом захворювання, що спричиняє хибну діагностику гострої ревматичної лихоманки або ювенільного ідіопатичного артриту.

Приблизно 5-10% випадків участі суглобів стають хронічними і можуть викликати їхнє пошкодження.

У деяких випадках при FMF розвивається типовий висип, що називається бешихоподібною еритемою, і, зазвичай, знаходиться на нижніх кінцівках і суглобах. Деякі діти скаржаться на болі в ногах.

Іноді напади проявляються рецидивуючим перикардитом (запаленням оболонки серця), міозитом (запаленням м'язів),

менінгітом (запаленням оболонки мозку) і периорхітом (запаленням яєчка).

1.8 Які зустрічаються ускладнення?

Діти з FMF часто страждають від інших захворювань, які є помітними через запалення кровоносних судин (васкуліт). До них належить, наприклад, пурпура Шенляйн-Геноха, вузликовий поліартеріїт. Найбільш серйозним ускладненням у нелікованих пацієнтів з FMF є розвиток амілоїдозу. Амілоїд є специфічним білком (протеїном), який відкладається в окремих органах, таких як, до прикладу, нирки, кишечник, шкіра і серце, і поступово призводить до втрати функції органу, зокрема, нирок. Амілоїдоз виникає не тільки при FMF, але й ускладнює недостатньо добре ліковані хронічні запальні захворювання. Якщо при обстеженні сечі виявлено білок (протеїн), то це може бути вказівкою на амілоїдоз. Діагноз виставляють на підставі виявлення амілоїду в кишечнику або нирках. Діти, які лікуються адекватними дозами колхіцину (дивись медикаментозна терапія) є захищеними від цього небезпечного для життя ускладнення.

1.9 Чи хвороба у кожної дитини перебігає однаково?

Ні, вона перебігає не завжди однаково. Вид, тривалість і ступінь важкості самого нападу у тієї ж самої дитини кожний раз можуть бути різними.

1.10 Чи відрізняється хвороба у дітей та дорослих?

Загалом, клінічна картина у дітей і підлітків є подібною до такої у дорослих. Тим не менше, деякі симптоми захворювання, такі як артрит (запалення суглобів) і міозит, є більш характерними для дітей, і з віком зустрічаються рідше. Периорхіт (запалення яєчка) в маленьких хлопців діагностують частіше, ніж у дорослих чоловіків. Ризик розвитку амілоїдозу в нелікованих пацієнтів є вищим при ранньому початку захворювання.

2. ДІАГНОЗ ТА ТЕРАПІЯ

2.1 Як захворювання діагностується?

Загалом, на підставі наступної процедури:

Клінічний попередній діагноз: Наявність FMF може розглядатися тільки тоді, якщо у дитини спостерігали щонайменше три напади. Необхідно провести докладне вивчення етнічного походження, і слід з'ясувати, чи є родичі, які страждають від таких самих симптомів або мають ниркову недостатність. Необхідно попросити батьків детально описати попередні напади.

Спостереження за перебігом: Перед виставленням остаточного діагнозу слід уважно спостерігати за дитиною, у котрої підозрюється FMF. Впродовж цього періоду спостереження слід проводити ретельний медичний огляд дитини під час нападу. Крім того, під час нападу повинні бути виконані аналізи крові, щоб визначити, чи присутнє запалення. Загалом, ці показники під час нападу є позитивними, а після закінчення нападу нормалізуються цілком або майже цілком. Були розроблені класифікаційні критерії, щоб допомогти виявляти FMF. З різних причин не завжди можливий лікарський огляд дитини під час нападу. Таким чином, слід попросити батьків вести щоденник, в якому вони повинні записувати всі події. Також можна проводити аналізи крові у місцевій лабораторії.

Відповідь на терапію колхіцином: Дітям, у яких після аналізу клінічного огляду та результатів лабораторних досліджень діагноз FMF є дуже ймовірним, призначають колхіцин приблизно на 6 місяців. Після цього знову переглядають наявність симптомів. Якщо дитина дійсно страждає від FMF, то напади цілком припиняться або зменшиться їхня кількість, або інтенсивність, або тривалість. Тільки тоді, коли всі вищеперелічені кроки пройдені, можна виставляти діагноз FMF і призначати пожиттєвий прийом колхіцину пацієнтам.

Оскільки FMF впливає на різні органи і системи в організмі, то участь у діагностиці та лікуванні FMF повинні брати різні фахівці. До них належать педіатри, дитячі ревматологи, нефрологи (фахівці у галузі хвороб нирок) і гастроентерологи (фахівці у галузі хвороб травної системи).

Генетичний аналіз: Нещодавно стало можливим проведення генетичного аналізу, щоб підтвердити наявність мутацій, які пов'язані з розвитком FMF.

Клінічний діагноз FMF вважають підтвердженим, якщо пацієнт є носієм двох мутацій, по одній від кожного з батьків. Однак мутації, описані до теперішнього часу, виявляють тільки у приблизно 70-80% хворих на FMF. Це означає, що існують пацієнти з FMF, у яких є тільки одна мутація, або не виявляють жодної. З цієї причини діагноз FMF завжди повинен встановлюватися у поєднанні з результатами клінічних досліджень. Генетичні аналізи можуть бути виконані не в кожному лікувальному центрі.

Лихоманка і біль у животі є дуже поширеними скаргами у дитячому віці. Тому часто буває важко, навіть у групах високого ризику, встановити діагноз FMF. Встановлення діагнозу може зайняти кілька років, перш ніж хвороба буде виявлена. Цю затримку у діагностиці слід якомога скоротити, оскільки у нелікованих хворих ризик розвитку амілоїдозу збільшується.

Існує низка інших захворювань, які характеризуються періодичними нападами лихоманки і болів у животі та у суглобах. Деякі з цих захворювань є також генетичними і мають окремі спільні клінічні ознаки. Однак, всі вони мають відмінні прояви у клінічних та лабораторних даних.

2.2 Яке значення мають лабораторні обстеження/-тести?

Лабораторні обстеження відіграють важливу роль у діагностиці FMF. Такі дослідження, як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка, повний аналіз крові і рівень фібриногену проводять під час нападу (не пізніше, ніж через 24-48 годин після початку нападу), вони можуть бути використані для визначення ступеня запалення. Якщо дитина є знову без симптомів, ці тести повторюють, щоб визначити, чи показники повернулися до нормальних або майже нормальних значень. Приблизно у однієї третини пацієнтів значення повертаються до нормального рівня. У решти двох третин значення суттєво знижуються, але, як і раніше, перевищують нормальний рівень.

Крім того, необхідна невелика кількість крові для проведення генетичного аналізу. У дітей, які отримують позитивне лікування

колхіцином, необхідно двічі на рік моніторувати аналіз крові та сечі.

Аналіз сечі тестують на наявність білка, а також еритроцитів. Це можуть бути тимчасові зміни під час нападів, але виявлення постійно підвищеного рівня білка у сечі може вказувати на амілоїдоз. У цьому випадку лікар повинен виконати біопсію прямої кишки або нирки. При ректальній біопсії видаляють дуже маленький шматочок тканини з ректуму (прямої кишки). Це дуже проста процедура. Якщо в біоптаті прямої кишки відсутні докази існування амілоїдозу, то слід провести біопсію нирки для підтвердження діагнозу. Для проведення біопсії нирки дитина повинна залишитися у лікарні впродовж однієї ночі. Видалену для біопсії тканину фарбують, а потім обстежують на амілоїдні відкладення.

2.3 Чи хвороба виліковується чи може бути лікованою?

FMF невиліковна, але її можна лікувати впродовж усього життя з використанням колхіцину. У такий спосіб можна попередити повторні напади або зменшити їх частоту і попередити амілоїдоз. Якщо пацієнт перестає приймати ліки, то відновлюються напади і ризик розвитку амілоїдозу.

2.4 Яке лікування існує?

Лікування FMF є простим, недорогим і без серйозних побічних ефектів від медикаментів, якщо вони приймаються у правильному дозуванні. В даний час натурпродукт колхіцин є препаратом вибору для профілактичного лікування FMF. Якщо встановлений діагноз FMF, дитина повинна приймати ліки все своє життя. При правильному прийомі напади зникають у 60% пацієнтів і часткова відповідь спостерігається в 30% хворих. Однак у 5-10% хворих лікування виявляється неефективним.

Це лікування не тільки контролює напади, але також зменшує ризик амілоїдозу. Тому дуже важливо, щоб лікарі пояснювали батькам і пацієнтам, яким життєвоважливим є прийом ліків у призначеній дозі. Дуже важливо, щоб пацієнт дотримувався лікарських інструкцій (комплаєнс або прихильність). Якщо це буде досягнуто, то дитина зможе вести нормальний спосіб життя і мати

нормальну його тривалість. Батьки не повинні змінювати дозування без попереднього узгодження з лікуючим лікарем. Доза колхіцину не повинна збільшуватися під час нападу, оскільки збільшення дози буде неефективним. Головним є попередження нападу.

Пацієнтам, котрі не відповідають на колхіцин, призначають біологічні препарати.

2.5 Які побічні ефекти медикаментозної терапії існують?

Важко усвідомити те, що дитина повинна приймати таблетки впродовж усього свого життя. Батьки часто стурбовані потенційними побічними ефектами колхіцину. Тим не менше, цей препарат є безпечним, викликає лише незначні побічні ефекти, які зазвичай реагують на зниження дози. Найбільш поширеним побічним ефектом є діарея.

Деякі діти не переносять рекомендоване дозування, що проявляється частими водянистими випорожненнями. У таких випадках слід зменшити дозування до переносимого, а потім маленькими кроками, поволі, знову збільшувати дозування до досягнення відповідної дози. Інший шлях зменшити шлунково-кишкові порушення полягає у обмеженні споживання лактозовмісних продуктів впродовж приблизно 3 тижнів. Іншими побічними ефектами є нудота, блювання і спазми в животі. У рідкісних випадках зустрічається м'язова слабкість. Іноді спостерігають зменшення кількості клітин крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів), але зі зменшенням дози відновлюються їхні нормальні рівні.

2.6 Як довго потрібно поводити лікування?

FMF потребує пожиттєвого профілактичного лікування.

2.7 Чи існує альтернативне/додаткове лікування?

При цьому захворюванні немає інших варіантів лікування

2.8 Як регулярно слід проводити контрольні обстеження?

У дітей, які отримують лікування, необхідно щонайменше двічі на рік проводити обстеження крові та сечі.

2.9 Як довго триває захворювання?

FMF є захворюванням на все життя.

2.10 Як виглядає віддалений прогноз (передбачуваний перебіг та наслідки) захворювання?

Якщо діти, які хворіють на FMF, будуть впродовж усього життя приймати колхіцин, то зможуть вести нормальне життя. Якщо є затримка в діагностиці, або відсутність прихильності до лікування, то зростає ризик розвитку амілоїдозу. У цих випадках прогноз є поганим. Діти, які розвивають амілоїдоз, можуть потребувати трансплантації нирки.

Затримки росту при FMF не є основною проблемою. У деяких дітей тільки після початку прийому колхіцину у періоді пубертату відбувається надолуження росту.

2.11 Чи може пацієнт стати цілком здоровим?

Ні, оскільки йдеться про генетичне захворювання. Однак позитивний прийом колхіцину дає можливість пацієнту вести нормальне без обмежень життя, та не мати ризику розвитку амілоїдозу.

3.ПОВСЯКДЕННЕ ЖИТТЯ

3.1 Як впливає захворювання на повсякденне життя дітей та їхніх близьких?

Дитина та її близькі часто борються з проблемою захворювання суглобів та кісток ще до встановлення діагнозу. Через наявність сильних болей у животі, грудях та суглобах дитина повинна регулярно обстежуватися лікарем. У деяких пацієнтів можуть бути проведені непотрібні операції через встановлення помилкового діагнозу. Після постановки діагнозу необхідно визначити мету лікування для того, щоб дитині та батькам дати можливість

нормально жити. Пацієнти з FMF повинні довготривало та регулярно отримувати лікування. Якщо колхіцин не буде регулярно вживатися, то виникає ризик розвитку амілоїдозу.

Головною проблемою є психологічне навантаження через необхідність пожиттєвого прийому лікування. Можуть допомогти психосоціальна підтримка і навчальні програми для пацієнтів і батьків.

3.2 Як щодо навчання у школі?

Часті напади можуть призводити до багатьох пропусків занять у школі, однак застосування лікування колхіцином зменшує цю проблему.

Добре було би поінформувати школу про хворобу, в тому числі, зокрема, всіх задіяних у навчальному процесі про те, що робити у випадку нападу.

3.3 Як бути із заняттями спортом?

Пацієнти з FMF, які отримують колхіцин впродовж усього життя, можуть займатися будь-яким видом спорту, яким захочуть. Єдиною проблемою може бути напад з тривалим запаленням у суглобі, що може призвести до обмеження рухів у суглобі.

3.4 Як щодо харчування?

Не існує жодної дієти.

3.5 Чи може клімат впливати на перебіг захворювання?

Ні, це неможливо.

3.6 Чи дитина може бути вакцинованою?

Так, дитина може і повинна бути вакцинованою.

3.7 Яких рекомендацій слід дотримуватися у сексуальному житті, вагітності та для контролю за народжуваністю?

До лікування колхіцином хворі з FMF могли мати проблеми з фертильністю, які, однак, зникають зі застосуванням колхіцину. Зниження кількості сперматозоїдів рідко спостерігається при застосуванні терапевтичних доз. Застосування препарату не слід припиняти під час вагітності або годування груддю.