

krovotoka v retinal'ny'h sosudah / L.Ya. Polyakova. – Tekst: neposredstvenny'j // Patologiya setchatki i zritel'nogo nerva. – M.: [B.i.], 1971. – S. 88–95.

4. *Нахабина, Т.П.* Клинико-статистические данные о расстройствах ретинального кровообращения / Т.П. Нахабина. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1974. – № 4. – С. 290–291.

Nahabina, T.P. Kliniko-statisticheskie dannye o rasstrojstvah retinal'nogo krovoobrashheniya / T.P. Nahabina. – Tekst: neposredstvenny'j // Oftal'mologicheskij zhurnal. – 1974. – № 4. – S. 290–291.

5. *Голычев, В.Н.* Функциональные исходы лечения больных с артериальной непроходимостью сетчатки / В.Н. Голычев, В.Д. Круглов. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1985. – № 5. – С. 314–315.

Goly'chev, V.N. Funkcional'ny'e ishody' lecheniya bol'ny'h s arterial'noj neprohodimost'yu setchatki / V.N. Goly'chev, V.D. Kruglov. – Tekst: neposredstvenny'j // Oftal'mologicheskij zhurnal. – 1985. – № 5. – S. 314–315.

Голычев Владимир Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8 (4822) 77–54–79; e-mail: cristina.demidova@yandex.ru.

Голычев Владимир Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8 (4822) 77–54–79; e-mail: cristina.demidova@yandex.ru.

УДК 616-003.821-02:616.92/93-056.7-06

В.А. Акопян, К.С. Степанян, О.В. Иванова

ОСЛОЖНЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Кафедра детских болезней
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России*

Обзор литературы посвящен осложнениям наиболее частого моногенного аутовоспалительного заболевания – семейной средиземноморской лихорадки или периодической болезни, обусловленной мутацией гена MEFV и поражающей в основном представителей отдельных этнических групп. Заболевание может привести к развитию таких осложнений, как анемия, спаечная болезнь и другие. Наиболее жизнеугрожающим осложнением является амилоидоз. Обсуждаются частота и факторы риска осложнений периодической болезни.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, осложнения, амилоидоз.

COMPLICATIONS OF FAMILY MEDITERRANEAN FEVER: LITERATURE REVIEW

V.A. Akopyan, K.S. Stepanyan, O.V. Ivanova

Tver State Medical University

The review is devoted to the complications of the most common monogenic autoinflammatory disease – familial Mediterranean fever or periodic disease, caused by MEFV gene mutation that occurs mainly in the representatives of certain ethnic groups. The disease can lead to the development of complications, such as anemia, adhesive disease and others. The most life-threatening complication is amyloidosis. The frequency and risk factors of periodic disease complications are discussed.

Key words: familial Mediterranean Fever, complications, amyloidosis.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) или периодическая болезнь (ПБ) представляет собой моногенное аутовоспалительное заболевание, распространенное среди определенного этнического состава населения [1–4]. Причиной болезни является мутация гена MFEV (Mediterranean Fever), локализованного на коротком плече 16-й пары хромосом. Заболевание развивается при наличии мутантных генов в обеих парных хромосомах [4, 5]. Указанный ген кодирует белок пирин, экспрессирующийся в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках и фибробластах. Ведущей гипотезой, объясняющей значение пирина в патогенезе ССЛ, является его участие в активизации ИЛ1β. Гиперпродукция

ИЛ1β является основным звеном в развитии ССЛ. Во время атаки заболевания у пациентов возрастают сывороточные уровни ИЛ6, ФНОα и других цитокинов, которые обуславливают развитие хронического воспалительного процесса [3].

В большинстве случаев клинические проявления заболевания обусловлены высокопенетрантными мутациями MEFV (p.M694V, p.F148Q, p.M680I, p.V726A, p.M694I), которые обнаруживаются у 70–80% пациентов [6]. В настоящее время считается, что при адекватном мониторинге и корректной терапии ССЛ является хорошо контролируемой патологией [7–9]. Однако в некоторых случаях развиваются серьезные осложнения, являющиеся причиной не

только снижения качества жизни пациентов с ССЛ, но и летальных исходов.

Наиболее частым осложнением ССЛ является микроцитарная анемия, связанная с персистирующим хроническим воспалением. Частота анемии достигает 53% у пациентов, которым впервые диагностировали ССЛ, и 31% – у больных, которые находились на терапии колхицином [10, 11]. Согласно результатам исследований К. Varut et al. [12], возникновение анемии у пациентов с ССЛ обусловлено генетически. Авторы выявили, что у 48% детей с персистирующей анемией обнаруживается мутация p.M694V в гомозиготном состоянии.

Другим осложнением, имеющим существенно меньшее значение для прогноза заболевания, является спаечная болезнь [4, 13]. По мнению Е.С. Федорова и др. [3], спаечная болезнь формируется у пациентов с ССЛ как исход повторяющихся эпизодов асептического перитонита или как результат часто необоснованных хирургических вмешательств (аппендэктомий, холецистэктомий и т. д.). Г.Г. Амарян [4] указывает на то, что большинство пациентов с ПБ имеют перитонеальные спайки, нередко осложняющие течение заболевания развитием спаечной (механической) тонкокишечной непроходимости.

В числе осложнений ПБ следует отметить и развитие спленомегалии, которая встречается у 10–60% пациентов [14, 15]. I. Ben-Zvi и A. Livnech [14] указывают также на высокую вероятность задержки роста у детей. Это может быть обусловлено снижением минеральной плотности костной ткани, которую S. Salah et al. [16] обнаружили у 22–30% пациентов с ССЛ.

По мнению ряда авторов, высокая воспалительная активность при ССЛ также может быть причиной невынашивания беременности, преждевременных родов и даже бесплодия [4, 10, 14]. Основными причинами infertility считают влияние колхицина на подвижность сперматозоидов у мужчин. У женщин колхицин снижает подвижность реснитчатого эпителия маточных труб. Бесплодие у женщин связывают с высокой воспалительной активностью заболевания, опосредованно влияющей на гормональный фон, а также спаечной болезнью вследствие рецидивирующих перитонитов [4, 9, 17].

Кроме того, I. Ben-Zvi и A. Livnech [14] отмечают у взрослых пациентов с ПБ повышенный риск развития сердечных заболеваний. По их наблюдениям, для больных ССЛ характерно также снижение качества жизни, депрессия и расстройства психики. Г.Г. Амарян [4] приводит данные о том, что и у нелеченных детей, особенно при ранней манифестации и частых приступах болезни, нередко выражены лабильность нервной системы, признаки полового инфантилизма, проявления нейроэндокринной недостаточности, а также отставание в физическом развитии, которые, однако, успешно корригируются колхицинотерапией.

Наиболее тяжелым и опасным осложнением ССЛ является амилоидоз, который влияет не только на

качество и продолжительность жизни пациентов с ССЛ, но может также привести к фатальному исходу [1, 2, 4, 14, 18]. Амилоидоз или амилоидная дистрофия представляет собой разнородные по происхождению нарушения белкового метаболизма, характеризующиеся внеклеточным отложением в тканях различных органов особого гликопротеида – амилоида [19]. Амилоид состоит из фибриллярных белков (F-компонент) и гликопротеидов плазмы крови (Р-компонент). В периферической крови повышается количество нейтрофилов и острофазовых белков: С-реактивного белка, сывороточного белка-амилоида А (SAA). Основу формирования фибриллярного компонента амилоида составляет SAA. Из сывороточного SAA-предшественника в тканях образуется AA-белок (белок амилоида А), который и является основой амилоидных фибрилл. Фибриллы амилоида и плазменных компонентов образуют комплексные соединения с хондроитинсульфатами ткани с участием гематогенных компонентов, среди которых основными являются фибрин и иммунные комплексы [11]. В роли амилоидобластов выступают в основном макрофаги-моноциты, а также плазматические клетки, фибробласты, ретикулоциты и эндотелиальные клетки. Макрофаги перерабатывают на своей поверхности AA-белок в полноценные амилоидные фибриллы и откладывают его в межклеточной ткани [1, 20]. Амилоид откладывается во внутренней и средней оболочках артериол и субэндотелиальных областях венул всех внутренних органов [21]. Супрессия хронической воспалительной активности посредством поддержания нормального уровня сывороточного белка амилоида А в межприступный период может предотвратить развитие амилоидоза, что особенно важно у пациентов с семейным анамнезом, отягощенным амилоидозом [7].

Амилоидоз, развивающийся при ПБ, относится к группе вторичных поражений, протекающих на фоне ряда хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартроз, псориаз, псориатический артрит, язвенный колит, болезнь Крона, лимфогранулематоз, остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь и другие [4, 22]. Частота развития амилоидоза при ССЛ, по данным различных авторов, составляет от 10–40 до 60–70% [1, 11].

К настоящему времени установлено, что частота амилоидоза зависит от ряда факторов. Еще в конце прошлого века M. Shohat et al. [23] и A. Livnech et al. [24] убедительно показали, что значительную роль играет этническое происхождение пациента. В частности, у нелеченных пациентов турецкого происхождения частота амилоидоза достигает 60%, у евреев-сефардов – 75% [23, 24]. В Армении до начала широкого внедрения колхицинотерапии встречаемость амилоидоза у детей, страдающих ССЛ, достигала 16,5% [4]. В исследовании 470 пациентов из Израиля амилоидоз различной локализации был обнаружен в 26,9% случаев [25]. На зависимость частоты амилоидоза от этнической принадлежност-

ти пациентов указывают также А.В. Малкоч [11] и О.С. Лобанова, Е.В. Волошинова [1].

В 2001 году E. Ben-Chetrit и R. Backenroth обнаружили, что фактором риска амилоидоза является мутация M694V, особенно в гомозиготном состоянии [26]. По мнению M. Tunca et al. [27], основными факторами риска помимо высокопенетрантной мутации M694V, являются также более поздний возраст постановки диагноза ССЛ и наличие амилоидоза у родственников. Е.С. Федоров и С.О. Салугина [13] подчеркивают, что ген-модификатор течения болезни SAA1 является важным фактором риска: наличие генотипа а/а значительно повышает риск развития амилоидоза.

Существенное значение имеют также факторы окружающей среды. Так, у армян, евреев и турок, проживающих вне своих стран, частота амилоидоза существенно ниже, чем у представителей этих же этносов, проживающих на своей исторической родине, причем генетически они не отличаются друг от друга. По некоторым данным, страна проживания может быть даже более значимым фактором развития амилоидоза, чем генетические факторы [28].

В качестве клинического предиктора повышенного риска развития амилоидоза Н.А. Мухин и др. [29] называют наличие артрита.

Е.С. Федоров и др. [3] отмечают, что в доколхициновую эпоху, то есть до широкого внедрения в практику терапии колхицином, амилоидоз был основной причиной гибели пациентов с ССЛ. В настоящее время, согласно рекомендациям EULAR (2016), лечение колхицином должно быть назначено непосредственно сразу после установления клинического диагноза. Одной из задач лечения ПБ является подавление хронического субклинического воспаления и острофазовых показателей, в частности, сывороточного белка амилоида А, а также предотвращение развития вторичного амилоидоза и других долгосрочных осложнений [7].

Несмотря на то, что амилоидоз развивается в любом органе и ткани, амилоидное поражение почек играет определяющую роль для прогноза и жизни больного ССЛ. При развитии АА-амилоидоза почки поражаются в 100% случаев [1, 11, 20]. Г.Г. Амарян [4] указывает на то, что особенностью амилоидного поражения почек является его развитие у нелеченных или нерегулярно леченных пациентов в основном до 40-летнего возраста. В процессе отложения амилоида в почечной ткани и вызванного им поражения просматривается определенная стадийность. Выделяют 4 стадии амилоидоза почек: латентную (диспротеинемическую), протеинурическую, нефротическую (отечную) и уремическую (азотемическую) [4, 11]. Для подтверждения диагноза амилоидоза пациентам с ССЛ и протеинурией необходимо проведение нефробиопсии [7, 30]. При морфологическом исследовании почек при окраске биоптатов по Congo Red выявляются типичные амилоидные депозиты [4].

По мнению У.Н. Ключковой и И.М. Важновой [31], в большинстве случаев амилоидоз почек

при ССЛ протекает бессимптомно, а пациенты обращаются в основном с жалобами, обусловленными основной патологией, то есть самой ПБ. Наиболее часто жалобы, обусловленные амилоидозом, являются признаками нефротического синдрома (НС). Считается, что гематурия и артериальная гипертензия для ССЛ не характерны [31].

Большинство исследователей подчеркивают, что АА-амилоидоз почек является основным осложнением ССЛ, определяющим прогноз заболевания [4, 7, 8, 32]. Он истощает адаптационные возможности организма, приводит к прогрессированию процесса и развитию терминальной почечной недостаточности (ХПН) и ранней смертности [1, 13, 29]. А.В. Малкоч [11] обращает внимание на клинические особенности ХПН при амилоидозе в отличие от ХПН в исходе других заболеваний. К ним относятся сохранение НС с массивной протеинурией, развитие артериальной гипотензии и большие размеры почек. Следует отметить, что большая часть пациентов с ССЛ и амилоидозом в конечном счете нуждается либо в диализе, либо в трансплантации почек [4, 7]. Однако в литературе описаны лишь единичные случаи успешной трансплантации почки при амилоидозе у пациентов детского возраста с ССЛ [33].

В популяционном исследовании в Турции было установлено, что АА-амилоидоз почек развивался у 12,9% пациентов с ССЛ [27]. Согласно результатам исследования Э.М. Эседова и др. [18], наблюдавших 21 взрослого пациента с ПБ, у 4 из них была диагностирована протеинурическая стадия амилоидоза почек.

Г.Г. Амарян [4] указывает на то, что у детей основное значение для развития почечного амилоидоза имеет сочетание определенных гомозиготных генотипов двух генов MEFV (M694V/M694V генотип) и SAA1 (а/а изоформы), то есть те же факторы риска, которые определяют развитие амилоидоза вообще. К другим факторам риска амилоидоза почек автор относит мужской пол, семейный анамнез, нерегулярную колхицинотерапию, рожеподобную эритему, затяжное течение артритов, спленомегалию и раннюю манифестацию ПБ.

По мнению А.В. Малкоч [11], развитие амилоидоза у детей в определенной степени зависит от количества перенесенных приступов ПБ. По наблюдению автора, амилоидоз почек наблюдался у тех пациентов, которые перенесли более 130–150 приступов ПБ, тогда как у детей с меньшим количеством атак данного осложнения не наблюдалось. Следует отметить, что дети с НС перенесли наибольшее число приступов – от 240 до 260. Однако подобная закономерность не является абсолютной, и у некоторых пациентов, несмотря на частые приступы ПБ, амилоидоз не развивался. Развитие амилоидоза в большей степени определяется особенностями строения белка-предшественника у данного пациента и генетической способностью макрофагов синтезировать амилоид [11].

Ряд авторов указывают на то, что несвоевременно поставленный диагноз ССЛ приводит к отсроченно-

му началу терапии, что увеличивает риск развития амилоидоза, и соответственно ХПН. Развитие почечного амилоидоза при ПБ можно предотвратить адекватной и регулярной колхицинотерапией, даже в случае резистентности к препарату и при продолжении приступов [3, 4].

Помимо почек, накопление амилоида при ПБ отмечается и в других в органах, где макрофаги занимают фиксированное положение – почках, печени, селезенке. По мнению Н.Т. Ватутина и др. [7], приблизительно в трети случаев амилоидный процесс затрагивает надпочечники, а также может поражать желудочно-кишечный тракт, сердце, яички, щитовидную железу [1, 5, 20, 34].

Сердечный амилоидоз проявляется кардиомегалией и утолщением клапанов сердца, внутрижелудочковой перегородки и стенки левого желудочка. В миокарде развивается атрофия кардиомиоцитов вследствие смещения мышечной ткани накопившейся в строме амилоидной массой [35]. Несмотря на редкие случаи вовлечения сердца, ряд авторов рассматривает амилоидное поражение этого органа в качестве важного фактора, определяющего прогноз заболевания [5, 7, 19].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что течение ССЛ может осложняться многочисленными и разнообразными по своим клиническим проявлениям состояниями. Наиболее опасным осложнением является амилоидоз, который рассматривается большинством исследователей как жизнеугрожающее состояние, особенно в случае поражения почек. В связи с миграционными процессами и ростом числа межэтнических браков, ССЛ в 21-м веке уже не рассматривается как эндемичное заболевание, присущее только определенным этническим группам, проживающим на ограниченной территории. Увеличивающаяся частота ПБ обуславливает необходимость широкого ознакомления практических врачей различных специальностей с данным заболеванием, его осложнениями и факторами риска их развития.

Литература/References

1. Лобанова, О.С. Некоторые особенности течения средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза / О.С. Лобанова, Е.В. Волошинова. – Текст: непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 7–11.
2. Лыкина, О. S. Nekotory'e osobennosti techeniya sredizemnomorskoj lihoradki, oslozhnennoj razvitiem AA-amiloidoza / O.S. Lobanova, E.V. Voloshinova. – Текст: непосредственный // Arhiv` vnutrennej mediciny`. – 2015. – № 1. – С. 7–11.
3. Лыкина, О. S. Periodicheskaya bolezn': vozmozhnosti diagnostiki / O. Lykina, O. Vetchinnikova, I. Krejk. – Текст: непосредственный // Vrach. – 2014. – № 9. – С. 27–29.
4. Федоров, Е.С. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд

на проблему / Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.И. Кузьмина. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 24–30.

Fedorov, E.S. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka (periodicheskaya bolezn'): sovremenny'j vzglyad na problemu / E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.I. Kuz'mina. – Текст: непосредственный // Sovremennaya revmatologiya. – 2013. – № 1. – С. 24–30.

4. Амарян, Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей / Г.Г. Амарян. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 222–228.

Amaryan, G.G. Periodicheskaya bolezn' (semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka) u detej / G.G. Amaryan. – Текст: непосредственный // Medicinskij sovet. – 2017. – № 19. – С. 222–228.

5. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы / В.В. Рамеев, А.Х. Симонян, И.А. Саркисов [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиницист. – 2008. – № 2. – С. 6–15.

Amiloidoz i nasledstvenny'e periodicheskie avtovospalitel'ny'e sindromy` / V.V. Rameev, A.H. Simonyan, I.A. Sarkisov [i dr.]. – Текст: непосредственный // Klinicist. – 2008. – № 2. – С. 6–15.

6. Touitoui, I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever / I. Touitoui. – Text: visual // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49. – № 11. – P. 1781–1782.

7. Ватутин, Н.Т. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR, 2016 / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, М.А. Эль-Хатиб. – Текст: непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 6. – С. 5–11.

Vatutin, N.T. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka: obzor rekomendacij EULAR, 2016 / N.T. Vatutin, A.S. Smirnova, M.A. El'Xatib. – Текст: непосредственный // Arhiv` vnutrennej mediciny`. – 2016. – № 6. – С. 5–11.

8. Федоров, Е.С. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра) / Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.И. Кузьмина. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2017. – № 2. – С. 34–40.

Fedorov, E.S. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka v Rossii (opyt raboty Federal'nogo revmatologicheskogo centra) / E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.I. Kuz'mina. – Текст: непосредственный // Sovremennaya revmatologiya. – 2017. – № 2. – С. 34–40.

9. Абрамян, Р.А. Особенности течения беременности и ведения беременных при периодической болезни / Р.А. Абрамян, Г.С. Авагян, Л.Р. Абрамян. – Текст: непосредственный // Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 164–170.

Abramyan, R.A. Osobennosti techeniya beremennosti i vedeniya beremenny'h pri periodicheskoy bolezn'i / R.A. Abramyan, G.S. Avagyan, L.R. Abramyan. – Текст: непосредственный // Vestnik RUDN. Medicina. Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – № 5. – С. 164–170.

10. The anemia of familial Mediterranean fever disease / T. Celkan, M. Celik, O. Kasapcopur [et al.]. – Text: visual // Pediatr. Hematol. Onco. – 2005. – Vol. 22. – № 8. – P. 657–665.

11. Малкоч, А.В. Периодическая болезнь и почечный амилоидоз у детей / А.В. Малкоч. – Текст: электронный // Лечащий врач. – 2008. – URL: <https://www.lvrach.ru/2008/01/4758443> (дата обращения: 16.11.2019).

Malkoch, A.V. Periodicheskaya bolezn' i pochechnyy amiloidoz u detej / A.V. Malkoch. – Текст: электронный // Lechashhij vrach. – 2008. – URL: <https://www.lvrach.ru/2008/01/4758443> (data obrashheniya: 16.11.2019).

12. Familial Mediterranean Fever in childhood: a single-center experience / K. Barut, S. Sahin, A. Adrovic [et

al.]. – Text: visual // *Rheumatol. Int.* – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 67–74.

13. Федоров, Е.С. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема / Е.С. Федоров, С.О. Салугина. – Текст: непосредственный // *Современная ревматология.* – 2018. – № 3. – С. 61–69.

Fedorov, E.S. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka (periodicheskaya bolezni): istoriya ili real'naya problema / E.S. Fedorov, S.O. Salugina. – Tekst: neposredstvennyj // Sovremennaya revmatologiya. – 2018. – № 3. – S. 61–69

14. Ben-Zvi, I. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy / I. Ben-Zvi, A. Livneh. – Text: visual // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7. – № 2. – P. 105–112.

15. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению / М.М. Костик, О.В. Жогова, Н.В. Лагунова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 371–381.

Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu / M.M. Kostik, O.V. Zhogova, N.V. Lagunova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2018. – T. 17. – № 5. – S. 371–381.

16. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever / S. Salah, S.A. El-Masry, H.F. Sheba [et al.]. – Text: visual // *Iran. Med. J. Sci.* – 2016. – Vol. 41. – № 1. – P. 2–8.

17. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? / E. Ben-Chetrit, A. Ben-Chetrit, Y. Berkun, E. Ben-Chetrit. – Text: visual // *Arthritis Care Res.* – 2010. – Vol. 62. – № 2. – P. 143–148.

18. Эседов, Э.М. Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане / Э.М. Эседов, Р.А. Меджидова, Ф.Д. Ахмедова. – Текст: непосредственный // Вестник ДГМА. – 2019. – Т. 31(30). – С. 61–66.

E`sedov, E`M. Problema diagnostiki i lecheniya semejnoy sredizemnomorskoj lihoradki v Dagestane / E`M. E`sedov, R.A. Medzhidova, F.D. Ahmedova. – Tekst: neposredstvennyj // Vestnik DGMA. – 2019. – T. 31 (30). – S. 61–66.

19. Кузьмичев, Д.Е., Скребов, Р.В., Чирков, С.В., Вильцев, И.М. Амилоидоз. – Текст: непосредственный // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* – 2016. – № 1. – С. 59–64.

Kuz`michev, D.E., Skrebov, R.V., Chirkov, S.V., Vil`cev, I.M. Amiloidoz – Tekst: neposredstvennyj // Zdravoohranenie Yugry: opyt i innovacii. – 2016. – № 1. – S. 59–64.

20. Guidelines for the management and treatment of periodic fever aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome / M.T. Terreri, W.M. Bernardo, C.A. Len [et al.]. – Text: visual // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2015. – Vol. 56. – № 1. – P. 52–57.

21. Шамоу, И.А. Семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь) / И.А. Шамоу. – Текст: непосредственный // *Клиническая медицина.* – 2014. – № 3. – С. 31–34.

Shamov, I.A. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka (paroksizmal'nyj poliserozit, semejnyj recidiviruyushhij poliserozit, periodicheskaya bolezni) / I.A. Shamov. – Tekst neposredstvennyj // Klinicheskaya medicina. – 2014. – № 3. – S. 31–34.

22. Пименов, И.А. Амилоидоз как осложнение семейной средиземноморской лихорадки / И.А. Пименов. – Текст: электронный // *Альманах «Пространство*

и время». – 2019. – Т. 17. – № 1. – URL: [https:// orcid.org/0000-0003-1707-2409](https://orcid.org/0000-0003-1707-2409) (дата обращения: 03.01.2020).

Pimenov, I.A. Amiloidoz kak oslozhenie semejnoy sredizemnomorskoj lihoradki / I.A. Pimenov. – Tekst: e`lektronnyj // Al`manah «Prostranstvo i vremya». – 2019. – T. 17. – № 1. – URL: https://orcid.org/0000-0003-1707-2409 (data obrashheniya: 03.01.2020).

23. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis / M. Shohat, N. Magal, T. Shohat [et al.]. – Text: visual // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 7. – № 3. – P. 287–292.

24. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever / A. Livneh, P. Langevitz, Y. Shinar [et al.]. – Text: visual // *Amyloid.* – 1999. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–6.

25. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of literature / E. Sohar, J. Gafni, M. Pras, H. Heller. – Text: visual // *Am. J. Med.* – 1967. – Vol. 43. – № 2. – P. 227–253.

26. Ben-Chetrit, E. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene / E. Ben-Chetrit, R. Backenroth. – Text: visual // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – № 2. – P. 146–149.

27. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide multicenter study / M. Tunca, S. Akar, F. Onen [et al.]. – Text: visual // *Medicine (Baltimore).* – 2005. – Vol. 84. – № 1. – P. 1–11.

28. Country as the Primary Risk Factor for Renal Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever / I. Touitou, T. Sarkisian, M. Medlej-Hashim [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – № 5. – P. 1706–1712.

29. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, В.В. Рамеев [и др.]. – Текст: непосредственный // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2014. – Т. 23. – № 5. – С. 40–44.

Faktoy` riska razvitiya amiloidoza pri periodicheskoy bolezni / N.A. Muhin, L.V. Kozlovskaya, V.V. Rameev [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – 2014. – T. 23. – № 5. – S. 40–44.

30. Случай поздней диагностики периодической болезни, осложненной АА-амилоидозом / С.И. Щаднева, Е.Е. Устинова, Л.В. Белозерцева [и др.]. – Текст: непосредственный // *Клиницист.* – 2018. – Т. 12. – № 2. – С. 37–42.

Sluchaj pozdnej diagnostiki periodicheskoy bolezni, oslozhennoj AA-amiloidozom / S.I. Shhadneva, E.E. Ustinova, L.V. Belozerceva [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Klinicist. – 2018. – T. 12. – № 2. – S. 37–42.

31. Клочкова, У.Н. Периодическая болезнь у детей. Клинический случай / У.Н. Клочкова, И.М. Важнова. – Текст: непосредственный // *Педиатрическая фармакология.* – 2010. – Т. 7. – № 1. – С. 85–87.

Klochkova, U.N. Periodicheskaya bolezni u detej. Klinicheskij sluchaj / U.N. Klochkova, I.M. Vazhnova. – Tekst: neposredstvennyj // Pediatricheskaya farmakologiya. – 2010. – T. 7. – № 1. – S. 85–87.

32. Lidar, M. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements / M. Lidar, A. Livneh. – Text: visual // *Neth. J. Med.* – 2007. – Vol. 65. – № 9. – P. 318–324.

33. Living Kidney Transplantation between Brothers with Unrecognized Renal Amyloidosis as the First Manifestation of Familial Mediterranean Fever: A Case Report / R. Peces, S. Afonso, C. Peces [et al.]. – Text: visual // *BMC Medical Genetics.* – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 97–102.

34. Autoinflammatory syndromes / M. Galleazzi, G. Gasbarrini, A. Ghirandello [et al.]. – Text: visual // *Clin. Exp. Rheum.* – 2006. – Vol. 24, Suppl. 40. – P. 79–85.

35. Амбарцумян, С.В. Системный амилоидоз при периодической болезни / С.В. Амбарцумян. – Текст: непосредственный // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 71–73.

Ambarcumyan, S.V. Sistemny'j amiloidoz pri periodicheskoj bolezni / S.V. Ambarcumyan. – Tekst: neposredstvenny'j // Medicinskie novosti. – 2012. – № 8. – S. 71–73.

Иванова Ольга Валентиновна (контактное лицо) – д. м. н., профессор, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. + 7-903-802-00-28; e-mail: iov_60@mail.ru.

УДК 618.396-036-092

Л.В. Гуреева^{1,2}, О.М. Чистякова^{1,2}, О.В. Радьков¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

¹ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
²ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной»

В статье приведен анализ современных данных, касающихся патогенеза преждевременных родов. Преждевременные роды – ключевая проблема акушерства во всем мире. В обзор включены отечественные и зарубежные публикации, найденные в PubMed по данной теме за последние 10 лет, проанализированы основные звенья патогенеза преждевременных родов. Показано, что знание патогенеза поможет в дальнейшем выявить специфические прогностические маркеры преждевременных родов и провести адекватную терапию в зависимости от причины.

Ключевые слова: преждевременные роды, причины, патогенез.

CURRENT DATA ON CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF PREMATURE BIRTH

L.V. Gureeva^{1,2}, O.V. Chistyakova^{1,2}, O.V. Radkov¹

¹Tver State Medical University
²Regional clinical perinatal center named after E.M. Bakunina

The article presents an analysis of current data on the pathogenesis of preterm birth. Preterm birth is a key obstetric problem worldwide. The review includes domestic and foreign publications found in PubMed on this topic over the past 10 years, and analyzes the main links in the pathogenesis of preterm birth. It is shown that knowledge of pathogenesis will help in the future to identify specific prognostic markers of preterm birth and conduct adequate therapy depending on the cause.

Key words: preterm birth, causes, pathogenesis.

Преждевременные роды (ПР) происходят в срок с 22-й по 37-ю полную неделю гестации (259 дней от начала последней менструации). В настоящее время являются важной демографической и медико-социальной проблемой, поскольку это основная причина неонатальной смертности и заболеваемости новорожденных во всем мире [1]. Частота ПР за последние десятилетия не снижается и колеблется от 5% до 18% [2]. В России этот показатель составляет в среднем 7%. Перинатальная смертность напрямую зависит от срока гестации и массы тела новорожденного. Самый высокий показатель перинатальной смертности у детей с экстремально низкой массой тела от 500 до 800 г. На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смерти, а заболеваемость среди недоношенных детей в 3–4 раза выше, чем у доношенных. В течение

двух лет после выписки из отделения патологии новорожденных 2–5% детей умирают от причин, связанных с недоношенностью. Мертворождение при ПР наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных родах [3]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение и совершенствования новых диагностических и лечебных мероприятий.

В настоящее время ПР входят в группу больших акушерских синдромов, учитывая общий патогенетический механизм и удельный вес в структуре перинатальной смертности и заболеваемости [4] с участием плодовых, материнских, отцовских и эпигенетических факторов [5–6]. Считается, что только взаимодействие множественных факторов способно вызвать начало родовой деятельности [7].

Для удобства клиницистов С. Lockwood et al. в 2005 г. выделили четыре основные группы причин