

УДК 616-056:575.191+613.1

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

В.А.Аствацатрян, С.Г.Саргсян, Г.Г.Амарян, Т.Ф.Саркисян, С.С.Арустамян,  
А.Г.Саргсян, П.А.Казарян, Р.А.Петросян, А.Г.Закарян, Л.А.Кцюян,  
И.Т.Арзуманян

*/Ереванский государственный медицинский университет им М.Гераци, кафедра педиатрии N1/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова:* периодическая болезнь, эпидемиология, этиология, патогенез

Периодическая болезнь (ПБ) продолжает оставаться в центре внимания армянской медицины. Наблюдающийся рост числа больных, более раннее начало заболевания, изменение классической картины клиники, а также данные некоторых генетических исследований о высокой частоте носительства гена, ответственного за развитие ПБ, — все эти факты диктуют настоятельную необходимость продолжения исследований ПБ. С учетом того обстоятельства, что в большинстве случаев заболевание начинается в детском возрасте, особенно актуально изучение ПБ у детей [1].

В течение последнего десятилетия была полностью подтверждена генетическая природа патологии. Ген, вызывающий развитие ПБ, был картирован на коротком плече 16-й хромосомы [2]. Было показано, что ген кодирует белок длиной в 781 аминокислоту и весом 86 кДа. Белок, предположительно кодируемый этим геном, условно назван пирином или маренострином [3–5]. В настоящее время описано до 23 ассоциированных с ПБ мутаций, однако наиболее часто встречаются 5 типов [6,7]. Показаны этнические особенности типа мутаций [7–10].

Нами ранее также проводились исследования генетических аспектов ПБ, [11,12], которые получили дальнейшее развитие после обнаружения гена ПБ. Генотип больных, а также фенотип-генотипические корреляции были изучены нами у 139 больных детей (данный фрагмент выполнен совместно с генетическим центром АН РА). Выявление мутации проводилось методом экстракции ДНК с последующей амплификацией с помощью PCR. У 46 больных детей (33.1%) обнаружены гомозиготные формы, из них чаще встречался вариант М694V/М694 (44 больных) и значительно реже — М680I/М680 (2 случая). У 79 детей (56.8%) были обнаружены сложные гетерозиготы (М694/М680I, М694V/В726А, М680I/В726А и др.); у 8 больных (6.5%) — гетерозиготные формы и у 5 больных (3.6%), несмотря на наличие яркой клинической картины, мутаций обнаружить не удалось.

При гомозиготной форме ПБ чаще встречалась наследственная отягощенность (79%); заболевание манифестировало значительно раньше (89% случаев) — до 3-летнего возраста, наблюдалась исключительно смешанная форма ПБ. При сложных гетерозиготных формах частота наследственной отягощенности была достоверно меньше и колебалась от 35 до 56%. Достоверно был выше возраст манифестации. Торакальная форма превалировала при типе мутации М680I/В726А. Показано, что М694V как в гомозиготной, так и в гетерозиготной форме относительно чаще приводит к развитию амилоидоза. Знание варианта мутации позволяет в дальнейшем проводить корректировку колхицинотерапии.

Изучение распространенности ПБ всегда вызывало большой интерес, в частности отмечалось влияние средовых факторов на развитие и течение заболевания [13]. С целью изучения воздействия средовых факторов на развитие и течение ПБ различными методами (сплошной опрос, исследование обращаемости, анализ данных больничной регистрации) нами оценивалась частота патологии у детей из различных регионов Армении. Установлено, что распространенность ПБ в детской популяции различных регионов республики крайне неравномерна, колеблется от 1:700 до 1:5000. В частности, наибольшие

значения отмечены в Севанском регионе, а из бывших административных районов наибольшее значения были отмечены в высокогорном Арагацском районе республики. Относительно чаще болеют ПБ дети из сельских районов. С одной стороны, разница в частоте ПБ может быть объяснена историческим распределением мутаций. В то же время корреляционный анализ данных распространенности с рядом климато-географических характеристик регионов и районов республики показал высокую достоверную степень корреляции с такими факторами, как степень инсоляции, средняя скорость ветра и высота над уровнем моря. Множественный регрессионный анализ показал, что климатическими факторами может быть объяснено до 85% разности в распространенности ПБ в регионах республики [14].

С целью оценки влияния климата на течение ПБ нами проводился направленный сбор анамнестических и катamnестических данных у больных детей. Опрос 97 больных показал, что у 20.6% детей в анамнезе не было периода относительно длительного (более месяца) проживания в иной климатической зоне. Среди остальных детей ровно половина отметили изменение течения заболевания при переезде в иную климатическую зону. При этом практически у всех детей (за исключением одного ребенка) отмечена следующая закономерность: усиление тяжести и частоты приступов при перемещении в более солнечную, относительно более высокогорную зону и, наоборот, — ослабление приступов при переезде из такой зоны в более благоприятную. Выявление среднего влияния на манифестацию и течение ПБ позволяет рекомендовать больным ПБ, а также представителям группы риска выбор места жительства и отдыха с учетом климато-географической характеристики региона. Рекомендуется ограничивать пребывание больных детей под прямыми солнечными лучами и в условиях сильного ветра.

Нами были определены некоторые клинико-эпидемиологические характеристики у 523 больных ПБ детей. Заболевание у мальчиков встречается в 1.5 раза чаще, относительно чаще наблюдается торакальная форма ПБ. Поражение перикарда встречалось в 47% случаев, относительно чаще у мальчиков. Средний возраст манифестации заболевания у выборки в целом составил 3.75 лет. Почти в 60% случаев заболевание начиналось в течение первых трех лет жизни. ПБ у девочек манифестировала достоверно раньше. Различные стадии нефропатии наблюдались в 16.15% случаев; у девочек данное осложнение встречалось достоверно в 1.5 раза чаще. Анализ данных родословных больных детей (97 случаев) показал, что примерно в 28% случаев родители и предки больных детей (до 4-го поколения) были родом из одного села. В 42% случаев из одной местности предки были по одной — материнской или отцовской — линии. В 30% случаев не наблюдалось никакой закономерности. В родословных больных не отмечено превалирования какого-либо другого заболевания.

Использование ряда статистических многомерных методов анализа (корреляционный, многофакторный, кластерный), сравнение с данными контрольной группы позволило выявить ряд факторов, возможно, способствующих ранней манифестации заболевания и тяжелому течению ПБ. К ним относятся великовозрастность родителей (67.2%), особенно отца (47.1%), и большая разница в возрасте родителей (36.4%). Выявлено, что у детей, больных ПБ, достоверно больше был срок грудного вскармливания [15]. Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод, что некоторые средовые факторы имеют определенное значение в развитии и течении ПБ. Данная закономерность имеет место не при всех вариантах заболевания, вероятнее всего — при определенном типе мутаций, гетерозиготном варианте [16].

Одной из предполагаемых функций пирина является угнетение воспаления в нейтрофилах [5]. Некоторые особенности ферментативного спектра лейкоцитов описывались и ранее [17]. Нами по методике Р.П.Нарциссова [18] впервые определялись цитохимические характеристики лейкоцитов крови у детей. Исследовались такие показатели, как щелочная и кислая фосфатаза нейтрофилов крови, миелопероксидаза, кислая фосфатаза лимфоцитов и сукциндегидрогеназа. Было исследовано 85 больных ПБ и контрольная группа из 110 детей. Полученные результаты были обработаны с применением критериев достоверности Стьюдента; также были использованы многофакторный и дискриминантный анализ. В результате было показано, что в течении ПБ имеет место процесс

дегрануляции, который выражается резким снижением активности миелопероксидазы во время приступа (202.0 — 166.0,  $p < 0,001$ ). Данный процесс обратим, и равновесие восстанавливается в постприступный период. В ходе приступа отмечено выраженное снижение активности сукциндегидрогеназы (13.6 — 7.5;  $p < 0,001$ ), что говорит о больших энергетических затратах во время приступа. Другие показатели, как кислая и щелочная фосфатаза нейтрофилов, кислая фосфатаза лимфоцитов во время приступа, наоборот, достоверно ( $p < 0,005$ ) возрастают. Данная цитохимическая характеристика достоверно отличается от показателей контрольной группы, однако имеется определенное сходство с таковой при панкреатитах, что указывает на возможную патогенетическую общность этих заболеваний. Цитохимические показатели имеют определенные особенности при разных клинических вариантах ПБ — в частности, наибольшие сдвиги имели место при абдоминальной, а наименьшие — при торакальной форме патологии. Сдвиги имеют более выраженный характер у мальчиков; на их глубину достоверно действует длительность заболевания и частота приступов. Развитие амилоидных осложнений также адекватно отражается на цитохимических показателях, при этом глубина сдвигов не зависит от периода заболевания. Наличие сопутствующей патологии также отражается на степени изменения показателей, при этом наибольшие сдвиги отмечаются вновь при панкреатопатиях. Таким образом, проведенные исследования подтверждают достаточно своеобразный характер изменения цитохимических показателей при ПБ.

У больных ПБ был изучен спектр мембранных фосфолипидов (ФЛ), уровень активности фосфолипазы  $A_2$ , скорость перекисидации липидов (ПОЛ) эритроцитарных мембран (фрагмент выполнен совместно с Гематологическим центром МЗ РА). Данные показатели изучены у 98 больных детей в разные периоды заболевания, при наличии сопутствующей патологии, осложнений ПБ, на фоне колхицинолечения, а также комбинированного лечения ПБ колхицином и тиосульфатом натрия. Определение мембранных фосфолипидов проводилось методом тонкослойной хроматографии [19] в модификации П.А.Казаряна [20] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС. Активность фосфолипазы  $A_2$  определялась методом спектрофотометрии [21,22]. Активность ПОЛ определялась по выходу малонового диальдегида [23]. Полученные результаты были обработаны с применением критериев достоверности Стьюдента. Установлено значительное снижение содержания фосфатидилхолинов, полиглицерофосфолипидов и увеличение фосфатидных кислот. Выявлено, что при ПБ имеет место повышение концентрации цитотоксических веществ — лизофосфатидилхолинов, что в свою очередь способствует повышению активности фосфолипазы  $A_2$ . Отмечено также повышение активности скорости перекисидации липидов. Имеется прямая корреляция между повышением указанных показателей и степенью тяжести заболевания. При осложнении ПБ амилоидной нефропатией отмечены значительные нарушения метаболизма ФЛ, почти трехкратное увеличение активности фосфолипазы  $A_2$  и ПОЛ. Применение колхицина характеризуется определенной нормализацией уровня большинства фракций мембранных фосфолипидов, активности фосфолипазы  $A_2$  и ПОЛ, особенно при неосложненных формах ПБ. Полученные результаты свидетельствуют о значимом участии нарушений обмена фосфолипидов в патогенезе ПБ [24]. Об этом свидетельствует также и то, что применение колхицина приводит к нормализации указанных показателей [25].

С целью определения иммуногенетических характеристик крови при ПБ изучались различные системы крови, в частности эритроцитарные — O, A, B, AB, M, N; P, p, D, d, E, 4e, K, k, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup> и сывороточные — Gm<sup>a</sup>, Gm<sup>b</sup>, Gm<sup>x</sup>, Inv-антигены (фрагмент выполнен совместно с Гематологическим центром МЗ РА). В качестве контрольной группы были использованы данные В.М.Нерсисян по армянской популяции [26]. Иммуногенетические исследования проведены у 125 больных; эритроцитарные системы определялись непрямой реакцией Кумбса, а сывороточные — реакцией ингибиции гематглютининации. Исследования 6 эритроцитарных систем (ABO, MN, Rh-Hr, Pp, Kell-Chellano, Lewis) показали, что частота большинства эритроцитарных антигенов у больных ПБ практически не отличается от показателей общей популяции. Гетерозиготный фенотип АВ встречался в 2.5 раза чаще чем у здоровых (20.2% против 8.0% в контрольной группе;  $p < 0,001$ ). Достоверно чаще встречался также гетерозиготный MN фенотип: (73.6 против 58.5% в кон-

троле,  $p < 0.001$ ). Результаты изучения сывороточных систем у больных показали, что антиген Ipv выявлялся чаще (29.1 против 16.7% в контроле), однако разница была недостоверна ( $p > 0.05$ ). У больных достоверно чаще встречался антиген Gm<sup>ka+</sup> (39,11 против 18,2% в контроле;  $p < 0,001$ ). Кроме антигена Gm<sup>ka+</sup>, достоверно чаще встречался антиген Gm<sup>ka+bb+</sup> (29.3 против 11.7% в популяции;  $p < 0,02$ ). Таким образом, нами установлена специфичная иммуногенетическая картина систем крови при ПБ. Выявляемость указанных фенотипов может рассматриваться как иммуногенетический маркер предрасположенности к ПБ [27].

В ранее проведенных исследованиях отмечалось изменение активности катехоламинов в генезе воспаления при ПБ [28]. С целью определения характера нейроиммунных взаимоотношений и вегетативной системы при ПБ проведено изучение некоторых показателей иммунной системы у 78 детей — уровня Т-лимфоцитов, а также адренергической чувствительности лимфоцитов. Уровень Т-клеток определялся по методике Wojtm и Jondal [29,30]. Для определения адренорецепторной чувствительности полученные из крови больных Е-лимфоциты инкубировались со салбутамолом в концентрации  $10^{-5}$  и  $10^{-6}$  м. В результате исследований установлено, что в межприступном периоде и на высоте приступа относительное количество Т-лимфоцитов в крови не меняется (59.4 и 56.1% соответственно), а непосредственно после приступа их количество снижается до 53.5%.  $\beta_2$ -адреномиметик салбутамолом, в отличие от периода приступа, в межприступном периоде приводит к угнетению Е-розеткообразования. Ингибирующий эффект салбутамола взаимосвязан с некоторыми из клинических показателей — видом приступа, выраженностью лихорадки, полом ребенка и рядом других факторов. Применение колхицина приводит к нормализации адренорецепторной чувствительности Т-лимфоцитов к используемому адреномиметику. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о своеобразном типе взаимосвязей между иммунной (клеточной) и вегетативной системами при ПБ [31].

Лечение ПБ колхицином прочно вошло в практику современной медицины [32,33]. При условии одновременного назначения данного препарата особенно важен подбор оптимальных доз и катанестические наблюдения. Диспансерное наблюдение в республиканском детском центре ПБ, в частности анализ 234 случаев назначения колхицина детям в возрасте от 2 до 15 лет, показало, что стойкий эффект при назначении колхицина наблюдался в 65.8% случаев; в 32.4% случаев эффект можно было оценить как относительный (единичные abortированные проявления заболевания — кратковременная абдоминалия, лихорадка и др.); у 1.8% больных наблюдалась резистентность к колхицину. Суточная доза колхицина составила в расчете на кг массы 0.01—0.05 мг, а по возрастам — до 3 лет — 0.15—0.3; 3—7 лет — 0.3—0.6; 7—10 лет — 0.6—0.9; 10—15 лет — 0.9—1.2. В случае развития нефропатии доза составляла 1.2—1.8 мг. Побочные эффекты от назначения колхицина (диспептические явления, аллергическая сыпь, алопеция) наблюдались весьма редко. В случаях осложнения течения ПБ панкреатопатией эффективность лечения усиливалась при одновременном назначении колхицина и тиосульфата натрия [34,35].

В заключение следует отметить, что высокая частота ПБ в армянской популяции, пожизненное инвалидизирующее течение, возможность развития необратимой амилоидной нефропатии — все это обуславливает значение своевременной диагностики, патогенетически обоснованных оптимальных форм лечения и диспансерного наблюдения больных ПБ детей.

Поступила 06.09.00

**ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱԴՈՒԹՅԱՆ  
ՀԱՄԱՃԱՐԱԿԱՐԱՆՈՒԹՅԱՆ, ԾԱԳՈՒՄՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ  
ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՀԱՐՑԵՐԸ**

**Վ.Ա.Աստվածատրյան, Ս.Գ.Սարգսյան, Գ.Գ.Ամարյան, Թ.Ֆ.Սարգսյան,  
Ս.Ս.Առուստամյան, Հ.Գ.Սարգսյան, Պ.Ա.Ղազարյան, Ռ.Ա.Պետրոսյան, Ա.Հ.Չաքարյան,  
Լ.Ա.Կժոյան, Ի.Տ.Արզումանյան**

Ներկայացվող աշխատանքի նպատակն է եղել բացահայտել պարբերական հիվանդության (ՊՆ) ժամանակ գենոտիպ-ֆենոտիպային կորելացիաները, արտաքին ազդակների հնարավոր մասնակցությունը ՊՆ զարգացման մեջ, ինչպես նաև ցույց տալ ախտածնության որոշ օրակների դերը, ինչպես նաև ներկայումս կիրառվող բուժման ձևերի արդյունավետությունը: ՊՆ տառապող 139 երեխաների գենոտիպի վերլուծությունը

ցույց է տվել, որ նրանց մոտ հանդիպում են հետևյալ տարբերակները 44 երեխաների մոտ նկատվել է հոմոզիգոտ M694V մուտացիա, 79 հիվանդի մոտ մեկ բարդ հետերոզիգոտ մուտացիա, 8-ը եղել են հետերոզիգոտ մեկ մուտացիայի առումով, իսկ 5-ի մոտ մուտացիա չի նկատվել: M694V մուտացիայի դեպքում նկատվել է հիվանդության առավել ծանր ընթացք և հիվանդության վաղ սկիզբ, առավել հաճախ հանդիպել է ընտանեկան անամնեզ: ՊՆ կրծքային ձևով հիվանդների շրջանում հարաբերականորեն գերազանցում էր M680I/V726A երկակի մուտացիա:

ՊՆ հաճախականության հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՊՆ հայաստանի տարբեր շրջանների երեխաների մոտ հանդիպում է տարբեր հաճախականությամբ: 1:5000-ից մինչև 1:700: Կորելացիոն վերլուծության արդյունքում ի հայտ են եկել դրական ստույգ կորելացիաներ որոշ կլիմայական գործոնների հետ, որոնցից են արևափայլի քառու միջին արագությունը և տվյալ գոտու բարձրությունը ծովի մակերեսից: ՊՆ հարաբերականորեն առավել հաճախ հանդիպել է գյուղական վայրերում բնակվող երեխաների շրջանում, իսկ հարցված 97 երեխաների ծնողներից պարզվել է, որ 28 դեպքերում էջվել է, որ իրենց նախնիները մինչև 4-րդ սերունդ ծագումով նույն գյուղից են եղել: ՊՆ ժամանակ որոշ ռիսկի գործոնների նշանակության հետազոտությունը ցույց է տվել, որ այդպիսին կարող են համարվել ծնողների բարձր տարիքը, ծնողների տարիքային տարբերությունը, կրծքի կաթով կերակրման քանակությունը:

Ներկայումս ենթադրվում է, որ պիրինը հանդիսանում է նեյտրոֆիլներում բորբոքման ինհիբիտոր: ՊՆ ժամանակ լեյկոցիտների հատիկագերծման գործընթացը գնահատելու նպատակով իրականացվել են ցիտոքինիական հետազոտություններ: Հաստատվել է նեյտրոֆիլների հատիկագերծման մասնակցությունը ՊՆ ախտաձևության մեջ: ՊՆ տառապող երեխաների մոտ ուսումնասիրվել են թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների սպեկտրը, ֆոսֆոլիպազա Ա<sub>2</sub>-ի մակարդակը, լիպիդների գերօքսիդացման արագությունը էրիթրոցիտային թաղանթներում: Հաստատվել է նշված ցուցանիշների, մասնավորապես ֆոսֆոլիպազա Ա<sub>2</sub>-ի մասնակցությունը ՊՆ ախտաձևության մեջ: ՊՆ տառապող հիվանդների մոտ առաջին անգամ համակցված ձևով ուսումնասիրվել են արյան իմունագենետիկ համակարգերը: Արդյունքում հայտնաբերվել է դրական փոխկապակցություն ՊՆ և էրիթրոցիտային հետերոզիգոտ AB և MN ֆենոտիպերի՝ և շիճուկային Inv (1), Gm<sup>\*\*</sup> և Gm<sup>\*\*\*</sup> հակաձիմների միջև: Գենետիկորեն սյայնաձևավորված արյան հակաձիմները կարող են հանդիսանալ հիվանդության իմունագենետիկ ցուցիչ:

ՊՆ իմունային և նյարդային համակարգերի փոխկապակցվածությունը գնահատելու նպատակով երեխաների արյան T-լիմֆոցիտները ինկուբացվել են սալյուրամոլի հետ: Այսպեսով է, որ օգտագործվող Բ-ադրենոմիմետիկը ՊՆ միջնադասական շրջանում ցուցաբերում է Ե-վարդակազոյացում ընկճող ազդեցություն ի տարբերություն նույնպիսի: Որոշ կլինիկական արտահայտությունները ազդում են սալյուրամոլի վարդակազոյացման հարկության վրա: Սրացված տվյալները վկայում են ՊՆ ժամանակ գոյություն ունեցող ուրույն նյարդախնունային համագործակցության մասին: Բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով վերլուծվել է կոլիսիցինի կիրառման կլինիկական արդյունավետությունը 2-15 տարեկան 234 հիվանդների մոտ:

#### MODERN ISSUES ON EPIDEMIOLOGY, ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN CHILDREN

V.A.Astvatsatryan, S.G.Sargsyan, G.G.Amaryan, T.F.Sargsyan, S.S.Arustamyan, H.G.Sargsyan, P.A.Kazaryan, R.A.Petrosyan, A.H.Zakaryan, L.A.Ktsoyan, I.T.Arzumanyan

The aim of the presented studies was to analyze the genotype-phenotype correlation in Armenian children and to establish the role of external factors in FMF. We have also investigated some pathogenetic mechanisms in FMF and analyzed the efficacy of colchicine therapy. The genetic analysis of 139 children with FMF has shown that 44 patients are homozygote for M694V mutations, 79 patients are double heterozygotes; 8 heterozygotes for one of the mutation and in five cases no mutation is identified. Homozygotes for M694V have the highest severity of disease, highest percentage of positive family history and earliest age of onset: thoracic form of have FMF relatively dominated among patients with double heterozygote mutation M680I/V726A.

The study of the prevalence of FMF in children showed on unequal geographic distribution of the disease in Armenia: the prevalence rates range from 1:5000 to 1:700. The correlative analysis of prevalence rates with some climatic factors have shown on positive and significant correlation with average rate of wind speed, duration of sunny days and the altitude above sea level. The incidence of FMF, relatively higher in children from rural areas and 28% of 97 interviewed patients noted, that the origin of their families up to forth generation is one village. The study of some risk factors for FMF showed the positive correlation with the old age of

parents, difference in father's and mother's age and the duration of breastfeeding. So, presented data testify to the influence of external factors on the penetrance of genetic disorders.

Recently it has been suggested that pyrin is a down-regulator of inflammation in neutrophils. The investigation of cytochemical characteristics of leukocytes revealed the significant change of them. Trends of cytochemical changes in neutrophils approved the role of degranulation of neutrophils in FMF pathogenesis. The spectrum of membrane phospholipids, activity of phospholipase A<sub>2</sub> and peroxydation of lipids in children with FMF were studied also. The change of the activity of phospholipase A<sub>2</sub> related to the severity and form of disease were revealed. The study of erythrocyte and serum antigenic systems in patients with FMF showed positive relation between FMF and incidence of erythrocyte antigens AB, MN and serum genotypes Inv (1), Gm<sup>+</sup> Gm<sup>++</sup>. Genetically determined systems of blood antigens are believed to be markers of FMF.

The study of peculiarities of the neuro-immune interactions in FMF was done also. Peripheral T-lymphocytes were incubated with  $\beta_2$ -adrenoagonist salbutamole. E-rosette formation inhibition by trailed doses of salbutamole was observed in children with FMF in remission versus period of attacks. There was revealed the correlation between some clinical manifestations of FMF and salbutamole effect on the E-rosette formation. The prospective study of colchicine therapy in children has shown its high efficacy.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
2. Pras E., Aksentievich L., Gruberg L. et al. New Engl. J. Med., 1992. 326:1509-13.
3. French FMF Consortium. Natur Genet., 1997; 17:25-31.
4. International FMF Consortium. Cell. 1997; 90: 797-807.
5. Samuels J., Aksentievich I., Torosyan Y. et al. Medecine, 1998, 77:268-297.
6. Kastner D., Aksentievich I., Torosyan Y. et al. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 17.
7. Touitou I. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000; 23.
8. Caseneuve C., Sarkisyan T., Peuchoux C. et al. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 32.
9. Shanti HE EI, Majeed H.A., Khateeb M. A.. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 33
10. Yalcinkaya F. Abstracts of II International Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 34.
11. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Мед. наука Армении НАН РА, 1995, 1, с 32.
12. Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей в Армении: тип наследования, этиопатогенетические подходы и моделирование клинического течения. Автореф. докт. дисс., Ереван, 1996.
13. Armenian H. Trop. Geogr. Med., 1982, 34:183.
14. Саргсян С.Г. Эпидемиологические аспекты периодической болезни у детей в Армении. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1996.
15. Aroustamyán S, Astvatsaryan V. Abstracts of II International Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 94.
16. Astvatsaryan V.A., Sargsyan S.G. Abstracts of II International Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 94.
17. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Комиссарова И.А. и др. Тер. архив, 1983, с 51.
18. Нарциссов Р.П. Цитохимия лейкоцитов в педиатрии. Автореф. докт. дисс. М., 1970.
19. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. М., 1983.
20. Казарян П.А., Элюян Д.В. Хроматографические методы (распределительная и адсорбционная хроматография). М., 1982.
21. Grass M, Maerlering H. Annal. Chem., 1969, 243: 416-423.
22. Stocks J., Dormandy T. Brit J. Haemat., 1971; 20:95-111.
23. Ланкин В.З., Гуревич С.М., Бурлакова Е.Б. В кн.: Биоокислители. М., 1975, с 73.
24. Саркисян А.Г. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1998.
25. Sargsyan H., Kazaryan P., Astvatsaryan V. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 103.
26. Нерсисян В.М., Акопян Л.Т., Мартиросян И.Г. и др. Иммунология, 1984, 5, с. 15.

27. *Закарян А.Г., Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г. и др.* Сб. научных статей и тезисов, посвященных 50-летию Республиканского гематологического центра. Ереван, 1998, с. 188.
28. *Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Абрамян М.К. и др.* Журнал эксп. и клин. мед. НАН РА, 1982, XXIII, 6, с. 560.
29. *Bojum A.B. Seand J.* Clin.Lab.Invest., 1968, 21, 27: 77.
30. *Jondal M., Holn Q., Wigzell H. J.* Exp. Med., 1972, 136, 207.
31. *Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А.* Мед. наука Армении, 1997, XXXVII, 1-2, с.101.
32. *Zemer D., Livneh A., Danon Y. et al.* Arthritis Rheum., 1991; 34: 973.
33. *Tunca M.* Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 50.
34. *Astvastaryan V., Sargsyan H., Arzumanyan I.* Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 103.
35. *Казарян П.А., Антонян Ф.Х., Саркисян А.Г.* Сб.: Научные труды и сообщения НИЗ. Ереван, 1997, с 241.