

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ КОЛХИЦИНОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА

В.А. Аствацатрян, А.Г. Саркисян, Т.Ф. Саркисян, И.Т. Арзуманян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра педиатрии N1, Центр мед. генетики НАН РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, генотип, фенотип, колхицин

Генетическими исследованиями периодической болезни (ПБ) выявлено, что ген, ответственный за развитие ПБ, находится на коротком плече 16-й хромосомы [10,15,18]. Он кодирует белок – пирин (маринострин), который состоит из 781 аминокислоты [19,20].

Клинически ПБ характеризуется приступообразно наступающими кратковременными приступами серозита (абдоминалгия, торакалгия, артралгия) с обязательным повышением температуры. Нами выявлено, что в 70% случаев манифестация заболевания происходит у детей в возрасте до семи лет [1,2,4]. Однако при нетипичных клинических проявлениях, поздней манифестации заболевания, отсутствии отягощенной наследственности диагноз ПБ нередко затруднителен. В связи с этим, изучение генных мутаций при ПБ становится особенно актуальным как в целях диагностики, так и тактики лечения.

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения ПБ является широко применяемая во всем мире колхициноterapia. Препарат обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антимиотическим действием [1,7,13,16,17,22]. Учитывая побочные эффекты колхициноterapia [3,6,8,9,12,14,23], крайне важен подбор оптимальных доз колхицина при разных формах ПБ.

В наших предыдущих работах [4,5] установлено, что колхициноterapia должна проводиться в соответствующих оптимальных дозах с учетом пола, возраста, клинической формы, наследственной отягощенности, срока манифестации, осложнений и индивидуальной реакции больного. Нами выработаны также оптимальные дозы колхицина исходя из массы больного.

Целью настоящей работы является изучение клинических особенностей ПБ в зависимости от генотипа, а также определение оптимальных доз колхицина, на основе разных мутаций ПБ.

Материал и методы

Определение оптимальных доз колхицина проводилась на кафедре педиатрии N1 Республиканского детского центра по изучению ПБ и на базе Детской республиканской клинической больницы. Проанализированы истории болезни, карты диспансерного наблюдения, где подробно представлены данные о месте проживания больного, манифестации заболевания, указан генеалогический

анамнез больного, клинические особенности, оптимальные дозы колхицина, а также побочные эффекты лечения, если они имелись. Эффективность колхицинотерапии изучена у 400 больных в возрасте от 9 месяцев до 15 лет.

Генетические исследования проводились у 139 больных (61% мальчиков, 39% девочек) в Центре медицинской генетики НАН РА. Все больные были армяне и только один – езид. Выявление мутации проводилось методом экстракции ДНК с последующей амплификацией с помощью PCR.

Результаты и обсуждение

Анализ генетических данных показал, что в армянской популяции ПБ у детей характеризуется как гомозиготными, так и гетерозиготными формами. Обследованные больные были разделены на 4 группы: I – гомозиготы, II – сложные гетерозиготы, III – гетерозиготы и IV – с наличием клинических проявлений ПБ, но не выявленными мутациями (табл. 1).

Таблица 1

Результаты генетических исследований у больных ПБ

| Мутации | Число больных | |
|-------------------------------------|---------------|-------------|
| | абс. | % |
| Гомозиготы, I гр. | 46 | 33,1 |
| M694V/M694V | 44 | 95,7 |
| M680I/ M680I | 2 | 4,3 |
| Сложные гетерозиготы, II гр. | 79 | 56,8 |
| M694V/V726A | 32 | 40,5 |
| M694V/ M680I | 25 | 31,6 |
| M680I/V726A | 14 | 17,7 |
| M694V/R761H | 4 | 5,1 |
| V726A/F479U | 2 | 2,5 |
| M694V/E148Q | 1 | 1,3 |
| M680I/R761H | 1 | 1,3 |
| Гетерозиготы – III гр. | 9 | 6,5 |
| M694V | 3 | 33,3 |
| V726A | 3 | 33,3 |
| M680I | 3 | 33,3 |
| Не выявлены мутации – IV гр. | 5 | 3,6 |

Как видно из данных табл. 1, из 139 обследованных больных у 46 выявились гомозиготные формы, у 79 – сложные гетерозиготы, у 9 – гетерозиготы и у 5 больных, несмотря на яркую клиническую картину ПБ, мутации обнаружить не удалось.

Анализ клинических данных больных I группы показал, что из 44 больных с мутациями M694V в гомозиготной форме у 89% заболевание проявилось до трех лет. В 79% случаях отмечалась наследственная отягощенность по ПБ, у них была смешанная форма заболевания с превалированием абдоминалгии. У боль-

шинства детей этой группы наблюдалась кратковременная миалгия, артралгия или артрит. Установлено, что у больных с гомозиготной формой мутации М694V в 15,9% случаев отмечалась амилоидная нефропатия, 29,5% — гепатоспленомегалия, 20,4% — гепатомегалия, 6,8% — спленомегалия. Превалирование гепатомегалии над спленомегалией, на наш взгляд, можно объяснить сопутствующим поражением желудочно-кишечного тракта (холецистохолангит, дискинезия и т.д.).

Нами было выявлено, что у больных этой группы мутации М680I заболевание проявилось до трех лет. У них была смешанная форма ПБ, у одного имелась отягощенная наследственность (больной отец). У другого отмечалась транзиторная протеинурия, которая исчезла после колхицинотерапии (0,04 мг/кг).

Анализ клинических данных II группы (сложные гетерозиготы) показал, что процент наследственной отягощенности у больных с мутациями М694V/V726A, М694V/М680I выше, чем у М680I/V726A (табл. 2). Более ранняя манифестация заболевания, а также более выраженные клинические проявления смешанных и абдоминальных форм ПБ отмечались у больных, имеющих мутацию генотип М694V. Относительно большой процент гепатомегалии — 21% у больных с мутацией М680I/V726A, на наш взгляд, можно объяснить наличием сопутствующей патологии.

Таблица 2

Фенотипические проявления у сложногогетерозиготных больных (%)

| Критерии | М694V/V726A n=32 | М694V/М680I n=25 | М680I/V726A n=14 |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Отягощенная наследственность | 43 | 56 | 35 |
| Манифестация до 3 лет | 43 | 40 | 14 |
| Миалгия | 31 | 50 | 28 |
| Артрит | 15 | 24 | - |
| Смешанная форма | 89 | 60 | 28 |
| Абдоминальная форма | 11 | 28 | 28 |
| Торакальная форма | - | 12 | 42 |
| Гепатомегалия | 15 | 28 | 21 |
| Гепатоспленомегалия | 9,3 | 8 | - |
| Спленомегалия | - | 4 | - |
| Амилоидоз | 9,3 | 12 | - |

Необходимо отметить, что имеющиеся сложные гетерозиготы (М694V/М680I — 12%, М694V/V726A — 9,3%) с амилоидной нефропатией являются неоспоримым доказательством того, что мутация М694V как в гомозиготной, так и гетерозиготной формах является фактором риска для развития амилоидоза, в связи с чем лечение колхицином при наличии данной мутации необходимо проводить непрерывно: при гетерозиготных формах — 0,03–0,04 мг/кг, при гомозиготных формах — 0,05 мг/кг, а при амилоидной нефропатии необходимо назначать дозу колхицина 0,05 мг/кг; при необходимости можно повысить дозу, не доводя ее до токсической дозы — 0,1 мг/кг [11]. Таким образом, можно заключить, что прогностически важен не только характер генетического наследования (гомозигота или гетерозигота), но и вид отдельной мутации, входящей в генотип.

Проведенные исследования показали, что у одного больного с мутацией М694V/R761H отмечалась амилоидная нефропатия, при остальных сложных ге-

гетерозиготных формах (мутации V726A/F479U-2, M680I/R761-1, M694V/ E148Q) заболевание протекало либо легко, либо средней тяжести. Заболевание детей с этими мутациями проявилось после 3-4 лет. Клинически болезнь проявлялась чаще в виде торакалгии и отмечалась умеренной частотой. В таких случаях колхициноterapia назначается 0,02-0,03 мг/кг. Возможно также назначение колхицинотерапии только перед приступом, во время ауры.

Анализ клинических данных III группы (гетерозиготы) показал, что у 8 больных имеется явная клиническая картина с повышением температуры тела, абдоминалгией, торакалгией. У всех больных данной группы отмечалась манифестация после 3 лет, у трех выявилась наследственная отягощенность по ПБ, у двух отмечалась гепатоспленомегалия. Ни одного случая амилоидной нефропатии в данной группе не было. В таких случаях колхициноterapia назначалась либо перед приступом во время ауры, либо ежедневно - 0,02 мг/кг в сутки. Один из 9 больных с мутацией V726A - езид, отец которого болеет ПБ и получает колхициноterapia. Интересно отметить, что у одной больной (мутация M694V) с выраженной наследственной отягощенностью (две сестры, отец, тетя, дядя болеют ПБ) не было ни одного приступа ПБ. Вопрос, при каких обстоятельствах гетерозиготные мутации в одних случаях клинически проявляются, а в других нет, остается пока открытым, обуславливая необходимость дальнейших научных исследований. Возможно, проявление мутации гена при ПБ с невыявленными клиническими симптомами обусловлено наличием других генов-модификаторов и зависит от факторов окружающей среды [21].

Анализ клинических данных больных IV группы показал, что у всех больных этой группы отмечалась явная клиническая картина ПБ: повышение температуры, абдоминалгия, торакалгия и выявление асептического серозита с помощью ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки. Несмотря на наличие клинических симптомов ПБ, у двух больных отмечались и некоторые редко встречающиеся симптомы ПБ: диэнцефальный синдром, кожные проявления, вторичная коагулопатия. Назначение оптимальных доз колхицина у больных этой группы привело к стойкому эффекту колхицина.

Исходя из вышеизложенного, можно допустить, что генетическое отрицание мутации ПБ еще не является отрицанием ПБ вообще. Возможно, оно связано с еще необнаруженными мутациями, а также проявлениями таких заболеваний, как "Familial Hibernian Fever" и "Hyperimmunoglobulinemia D", которые пока не имеют четких диагностических критериев, что требует дальнейших научных исследований.

Таким образом, можно заключить, что наличие совокупности клинического диагноза с генетическим анализом при ПБ позволяет наметить пути для отбора оптимальных доз колхицинотерапии.

Поступила 19.02.02

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ՖԵՆՈՏԻՊԱՅԻՆ
ԳՐԱԵՎՈՐՈՒՄԸ ԵՎ ԿՈՆԽԵՑԻՆԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՕՊՏԻՄԱԼ ԳԵՂԱՉԱՓԵՐԻ
ՈՐՈՇՈՒՄԸ ԿԱՆՎԱԾ ԳԵՆՈՏԻՊԻՑ

Վ.Ա.Ասոփաձառյան, Հ.Գ. Մարգարյան, Թ.Ֆ. Մարգարյան, Ի.Տ. Արզումանյան

Պարբերական հիվանդության ՊՆ ուսումնասիրման կենտրոնում որոշվել է կոլիսիցինի արդյունավետությունը 9 ամս. մինչև 15 տարեկան երեխաների մոտ: Գենետիկական հետազոտությունները կատարվել են ՀՀ ԳԱ բժշկական գենետիկայի կենտրոնում: Ուսումնասիրված հիվանդներին բաժանել ենք 4 խմբի. Առաջին խումբը կազմել են հոմոզիգոտ

հիվանդները (M694V/M694V, M680I/M680I), երկրորդ խումբը կազմել են բարդ հետերոզիգոտները՝ 56,8% (M694V/V726A, M694V/M680I, M680I/V726A, M694V/R761H, V726A/F479U, M694/E148Q, M680I/R761), երրորդ խումբը՝ հետերոզիգոտ մուտացիա կրող հիվանդները - 6,5% (M694V, V726A, M680I), չորրորդ խումբը կազմել են այն երեխաները, որոնց մոտ որևէ մուտացիա չի հայտնաբերվել, սակայն ունեցել են ՊՆ այս կամ այն կլինիկական դրսևորումը:

M694V/M694V գենոտիպ ունեցող երեխաների մոտ հիվանդության վաղ մանիֆեստացիան մինչև 3 փարեկան հասակը դիտվել է 89% դեպքերում, ձգձգված ժառանգական անամնեզ՝ 79%, մեծ հաճախականությամբ են ընդգրկվել հիվանդության խառը ձևերը և հոդերի բորբոքումը, հեպատոսպլենոմեգալիան այս խմբի հիվանդների մոտ կազմել է 29,5%, երիկամների ամիոտիդ ախտահարումը՝ 15,9% և ընդունել են կոլիսիցինի բարձր դեղաչափեր (0,05 մգ/կգ) կշիռն: Մեր հետազոտությունները վկայում են, որ երկրորդ խմբի հիվանդների մոտ դիտվել են կլինիկական որոշ փարբերակումներ: Ներքոհիշյալ գործոնները առավելապես դրսևորվել են բոլոր այն դեպքերում, երբ առկա է գենոտիպում M694V մուտացիան: Վաղ մանիֆեստացիա, ՊՆ խառը ձևեր, ժառանգական գործոնի առկայություն, հեպատոսպլենոմեգալիա - 9,3%, 8%, ամիոտիդ նեֆրոպաթիա 12% համապարասխանաբար հետյալ մուտացիաներում (M694V/V726A), (M694V/M680I): Վերոհիշյալ խմբի երեխաների մոտ օգտագործել ենք կոլիսիցինի միջին դեղաչափեր (0,03-0,04 մգ/կգ): Երրորդ խմբի հիվանդների մոտ ՊՆ ունեցել է ուշ մանիֆեստացիա, ոչ հաճախակի նոսպաներ, գերակշռել է հիմնականում ՊՆ կրծքային ձևը, չեն դիտվել ամիոտիդոզի դեպքեր: Կոլիսիցինը տրվել է միջին դեղաչափերով (0,02 մգ/կգ), կամ ասուրայի շրջանում: Մեկ հիվանդ որևէ ունի արտահայտված ձգձգված ժառանգական անամնեզ, կրել է M694V մուտացիան, սակայն չի ունեցել որևէ կլինիկական դրսևորում: Չորրորդ խմբի երեխաների մոտ, չնայած մուտացիաների բացակայությանը դիտվել են ինչպես հիվանդության հիմնական կլինիկական ձևերը, այնպես էլ՝ արիթմիկ ձևեր՝ դիէնցեֆալ սինդրոմ, երկրորդային կոագուլոպաթիա և այլն: Նման հիվանդների մոտ կոլիսիցինի օպտիմալ դեղաչափերի կիրառումը տրվել է կայուն թերապևտիկ արդյունք: Այսինքն՝ մուտացիայի բացակայությունը դեռ չի բացառում ՊՆ առկայությունը: Ննարակոր է, որ այս մուտացիաների բացակայությունը պայմանավորում է այնպիսի հիվանդությունների առկայությունը ինչպիսին են Hyper IgD, Familial Hibernian Fever, որոնք դեռևս չունեն կայուն ախտորոշիչ ցուցանիշներ և կարիք ունեն հետազոտ գիտական հետազոտությունների: Այսպիսով, ՊՆ կլինիկական դրսևորումը և գենետիկական հետազոտությունների համադրումը նոր ճանապարհներ են մշակում կոլիսիցինային թերապիայի ճիշտ դեղաչափերի կիրառման համար:

PHENOTYPE CORRELATIONS OF FMF IN CHILDREN AND DOSES OF COLCHICINE THERAPY DEPENDENT ON THE GENOTYPE

V.A. Astvatsatrian, H.G. Sargsyan, T.F. Sarkisian, I.T. Arzumianian

In the FMF Center at Republic Children's Hospital we determined the clinical efficiency of colchicine therapy in different clinical forms of FMF in 400 patients aged from 9 months to 15 years old. Missense mutations investigation of MEFV gene was determined in the Genetic Center of RA. Our investigations have established, that there are significant differences in phenotypical characteristics between the patients with diverse mutations. The patients were distributed into four groups; in the first one were included homozygous - 33,1% MEFV mutations (M694V/M694V, M680I/M680I), in the second one compound heterozygous MEFV mutations (M694V/V726A, M694V/M680I, M680I/V726A, M694V/R761H, V726A/F479U, M694/E148Q, M680I/R761), in the third one there were included heterozygous MEFV mutations (M694V, V726A, M680I), in the fourth group there were included patients without any mutations, but with some clinical symptoms of FMF.

Patients with M694V/M694V genotype were found to have an earlier age manifestation (until three years), hereditary factors, a higher frequency of mixed forms and joint involvement, hepatosplenomegaly, amyloidosis and higher colchicine dose – (0,05mg/kg). That patients of the second group have had some differences: earlier manifestation, higher hereditary factors and mixed forms in those who have M694V genotype, hepatosplenomegaly, amyloidosis (M694V/V726A), hepatosplenomegaly, amyloidosis (M694V/M680I). We used average doses of colchicine in the second group (0,03-0,04mg/kg). Patients of the third group have had later age manifestation, lower frequency of attacks, mainly thoracic pain and no amyloidosis. Doses of colchicine in this group are averagely 0,02mg/kg given before attacks of FMF. One patient in this group carried a single mutation M694V without any clinical manifestation, maybe it depended on some climatic factors. In the fourth group the optimal doses of colchicine therapy have had a stable therapeutic effect. The absence of mutations in this group possibly condition either unknown mutations, or such diseases as Hyper IgD, Familial Hibernian Fever, which are clinically expressed as FMF, but are not diagnosed in Armenia yet, and demand future scientific research.

Thus, we have established that genotype-phenotype correlations are important for determination of the optimal doses for colchicine therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
2. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Медицинская наука Армении, НАН РА, 1995, 1–2, с.30.
3. Кочубей Л.Н., Татевосян К.Г. Ревматология, 1985, 2, с.61.
4. Саркисян А.Г. Лечение периодической болезни у детей и коррекция метаболизма мембранных фосфолипидов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1998.
5. Astvatsatryan V., Sargsyan H., Arsumanian I. Colchicine treatment with the children suffering from Familial Mediterranean Fever (FMF), FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.103.
6. Ben-Chetrit E., Levy M. Semin. Arthritis. Rheum., 1991, 20, 4, p.241.
7. Ben-Chetrit E., Levy M. Lancet, 351:28, 1998, p.659.
8. Caraco Y., Putterman C., Rahaminov R., Ben-Chetrit E. J. Rheumatol., 1993, 19, 3, p.494.
9. Fradkin A., Yahav J., Zemer D., Jonas A. Isr. J. Med.Sci., 1995, 31, 10, p.616.
10. Gruberg L., Aksentijevich I., Pras E. et al. Am. J. Reprod. Immunol., 1992, 28, 3-4, p.241.
11. Harpey J.P. Ann. Med. Enterne (Paris), 1981, 132, 7, p.490.
12. Levy M., Spino M., Read S.E. Pharmacotherapy, 1991, 11, 3, p.196.
13. Majeed H.A., Barakat M. Eur. J. Pediatr., 1989, 148, p.636.
14. Peters RS., Lehman TJ., Schwabe AD. West. J. Med., 1983, 138, 1, p.43.
15. Pras E., Aksentijevich I., Levy E., Gruberg L. et al. Hum. Genet., 1994, 94, 94, p.576.
16. Pras M. FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.8.
17. Putterman C., Ben-Chetrit E., Caraco Y., Levy M. Semin. Arthritis Rheum., 1991, 21, 3, p.143.
18. Shohat M., Bu X., Shohat T. et al. Am. J. Med. Genet., 1992, 51, 6, p.1349.
19. The French FMF Consortium. Nat.Genet., 1997, 17:25.
20. The International FMF Consortium. Cell, 90:797.
21. Tolun A. FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.15.
22. Tunca M. FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.50.
23. Zemer D., Livneh A., Danon Y.L. et al. Arthritis Rheum., 1991, 34, 8, p.973.