

Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни)

А. Р. Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Е. В. Калинина, к.м.н., доцент кафедры
А. Л. Емельянова, к.м.н., доцент кафедры
И. В. Лекарева, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Review of current recommendations for diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease)

A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, A.L. Emelyanova, E.V. Lekareva
 Volgograd State Medical University, Volgograd



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



А. Л. Емельянова

Резюме

В обзорной статье представлены современные представления о генетических и клинических аспектах проблемы семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), называемой ранее «периодической болезнью» и являющейся самой частой формой аутовоспалительных синдромов. Большое внимание уделено патогенным мутациям гена *MEFV*, ассоциированным с манифестацией и тяжестью проявлений ССЛ. Дана характеристика клинических проявлений заболевания, диагностических критериев, применяемых у детей и взрослых, а также классификационных критериев Eurofever / PRINTO (2019), включающих генетические маркеры в качестве основного признака ССЛ. В работе приведены рекомендации EULAR (2016) по ведению пациентов с ССЛ с анализом основных положений по традиционной терапии с применением колхицина и альтернативных препаратов из группы ингибиторов ИЛ-1. Дан краткий анализ результатов клинических наблюдений и рандомизированных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность канакинумаба в лечении резистентных форм ССЛ и вторичного амилоидоза почек.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, аутовоспалительные синдромы, амилоидоз, колхицин, канакинумаб.

Summary

In the presented article contemporary conceptions of genetics and clinical aspects of familial Mediterranean fever (FMF) used to termed 'Periodic disease' and being the commonest form of autoinflammatory syndrome have been discussed. Great attention is paid to gen *MEFV* pathogenic mutations, which are associated with sever FMF clinical manifestation. FMF characteristic clinical picture, criteria for diagnosis in children and adults as well as classification criteria Eurofever / PRINTO (2019) for FMF, considering genetic marker as major criterion, have been presented. Management of FMF according to EULAR recommendations (2016) based on traditional use of colchicine and alternative treatment with IL-1 inhibitors is analyzed. Brief review of clinical data and results of randomized trials have demonstrated high efficacy and safety of canakinumab in resistant FMF as well as in secondary amyloidosis treatment.

Key words: familial Mediterranean fever, *MEFV* gen, autoinflammatory syndrome, amyloidosis, colchicine, canakinumab.

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), называемая ранее «периодической болезнью», относится к группе заболеваний, классифицируемых как аутовоспалительные синдромы и характеризующихся системным воспалением в отсутствие аутоиммунных реакций [18]. ССЛ представляет собой самую частую форму аутовоспалительных синдромов, она поражает преимущественно те этнические группы, происхождение которых ограничено Восточным Средиземноморьем. ССЛ относится с моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1997 году была установлена связь между мутациями гена *MEFV*

(marenostin-encoding fever), расположенного в 16-й хромосоме, и развитием ССЛ [4, 15].

Особенностью фенотипа ССЛ, как и других периодических синдромов, являются эпизоды лихорадки, сочетающиеся с признаками полисерозита (чаще асептического перитонита и [или] плеврита) и повышением острофазовых маркеров воспаления. Клинические проявления ССЛ обусловлены биологическими эффектами пирин – белка, кодируемого геном *MEFV*. Мутированный пирин вызывает усиленный воспалительный ответ, реализуемый интерлейкином-1 (ИЛ-1). Следует отметить, что, наряду с эпизодами типичных либо атипичных атак ССЛ, возможно субкли-

ническое течение заболевания, которое, как и манифестные формы, может привести к наиболее тяжелому осложнению ССЛ – АА-амилоидозу, определяющему прогноз для жизни у лиц с этим аутовоспалительным синдромом [2].

В настоящее время установлено, что тяжесть течения ССЛ, острота клинической манифестации и риск развития вторичного амилоидоза в значительной степени зависят от генотипа пациента, вида патогенных мутаций *MEFV*. Более того, показано, что наличие неблагоприятных вариантов мутаций *MEFV* ассоциировано с недостаточным ответом пациентов на традиционную терапию колхицином. С учетом роли

Таблица 1
Частота обнаружения мутаций среди лиц соответствующих национальностей

Популяция	Частота носительства	Ссылка на источник
Армяне	1:5	Саркисян Т.Ф. и др., 2007
Турки	1:5	Bakkaloglu A., 2003
Евреи-ашкенази	1:4,5	Stoffman N. et al., 2000
Евреи-неашкенази	1:3,5	Stoffman N. et al., 2000; Sharkia R. et al., 2013
Арабы	1:4,3	Sharkia R. et al., 2013

Таблица 2
Предполагаемая распространенность ССЛ среди населения Юга России

Регион	Численность населения, чел.	Национальный состав (армяне, азербайджанцы, турки)	Предполагаемое число пациентов с FMF
Астраханская область	1 017 514	13 600	28
Адыгея республика	454 762	17 026	34
Волгоградская область	2 521 276	47 500	95
Дагестан	3 063 885	136 112	273
Кабардино-Балкария	865 828	21 030 (вкл. 13 965 турков)	42
Краснодарский край	5 603 420	300 400	601
Карачаево-Черкессия	466 305	19 967	40
Саратовская область	2 462 950	43 409	87
Северная Осетия – Алания	701 765	35 546	71
Ставропольский край	2 803 573	171 805	344
Ростовская область	4 220 452	164 500	329

ИЛ-1 в реализации аутовоспаления при ССЛ в последние годы разработаны альтернативные подходы к терапии с включением ингибиторов ИЛ-1 и других антицитокиновых средств, позволяющих добиться более продолжительной ремиссии и уменьшить риск развития амилоидоза почек [8].

Эпидемиология ССЛ

Хотя единичные случаи ССЛ регистрируются у представителей разных этнических групп, это заболевание преимущественно поражает популяции ближневосточного происхождения, исторически населяющие территории Восточного Средиземноморья, – арабов, турков, евреев, армян, греков, итальянцев, иранцев, этнических евреев, проживающих в Северной Африке, Европе (евреи-сефарды, реже евреи-ашкенази). С учетом нарастающей миграции населения в последние десятилетия, специалистами отмечается рост числа случаев ССЛ в странах, далеких от региона Средиземноморья, в частности в США. Так, в специализированном центре по диагностике и лечению ССЛ при Калифорний-

ском университете в Лос-Анжелесе наблюдаются более 700 пациентов с этим заболеванием [20].

Вместе с тем «несредиземноморское» происхождение пациента не исключает диагноза ССЛ. Более того, описаны случаи с типичной клинической картиной ССЛ у лиц, идентифицируемых как «чистые» японцы, китайцы, европейцы. По данным Ben-Chetrit & Touitou [7], регистрируемая в японской популяции ССЛ, характеризующаяся генотипами M694I и E148Q, является следствием миграции носителей патогенных мутаций *MEFV* из Турции по Великому шелковому пути.

Эпидемиология ССЛ связана с носительством гена *MEFV* в разных популяциях. Как следует из представленных в таблице 1 данных, частота обнаружения мутаций этого гена достигает 20–25% среди лиц соответствующих национальностей. Что касается распространенности ССЛ в РФ, то в связи с отсутствием популяционных исследований и недостаточно полным статистическим учетом можно говорить о расчетных цифрах, базирующихся на численности целевого контингента в регионах РФ и средних показателях

частоты регистрации ССЛ в указанных этнических группах. В таблице 2 приведены данные по предполагаемой распространенности ССЛ среди населения Юга России. Как следует из представленного анализа, число пациентов в южных регионах РФ может быть более тысячи, а в целом по РФ – более 3 тысяч. Безусловно, для получения достоверных показателей истинной распространенности ССЛ необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования групп риска.

Этиология ССЛ

В настоящее время доказано, что развитие ССЛ обусловлено мутациями гена *MEFV*, кодирующего синтез белка пирина или маренострина (синоним пирина). Этот ген, локализованный в хромосоме 16.p13.3, состоит из 10 экзонов. Как следует из результатов молекулярно-генетического анализа, у лиц с ССЛ чаще регистрируются мутации в 10-м экзоне *MEFV*, причем выделены наиболее значимые патогенные мутации (их девять) и мутации неопределенного значения (их пять). К патогенным мутациям относятся M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I, тогда как вариантами неустановленного значения являются E148Q, K695R, P396S, F479L, I591T. Как показывают результаты молекулярно-генетического анализа, самая частая мутация – M694V, определяемая в популяциях армян, турков, арабов и евреев. Вторая по частоте мутация в турецкой популяции – это M680I, а у армян, арабов и евреев – V726A. При этом у лиц армянской национальности мутация M680I является третьей по частоте. Что касается генотипа M694I, то он преимущественно регистрируется у представителей арабской популяции. У пациентов с ССЛ в Японии чаще обнаруживается генотип E148Q, затем по частоте следуют M694I и L110P [7, 11].

Интерес к полиморфизму генотипа, ассоциированного с ССЛ, вполне оправдан, поскольку установлена связь между тяжестью клинических проявлений ССЛ, частотой развития вторичного амилоидоза и наличием определенных мутаций *MEFV*. Так, большинство специалистов отмечают,

что у гомозиготных носителей M694V наблюдается клинически манифестная форма ССЛ с более частыми эпизодами обострения. Кроме того, наличие указанной мутации ассоциировано с более высоким риском амилоидоза почек. В противоположность этому мутация E148Q в экзоне 2 рассматривается как наиболее благоприятный вариант, сочетающийся с мягким течением болезни либо с ее субклиническим вариантом [15].

По данным N. Zadeh *et al.*, пять наиболее частых мутаций M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q ответственны за 85 % случаев классического течения ССЛ [20]. Вместе с тем авторы отмечают, что нередко случаи, когда у пациентов соответствующей этнической принадлежности с типичной картиной ССЛ обнаруживается мутация в одной аллели, что не может рассматриваться как подтверждающий ССЛ генотип, поскольку тип наследования заболевания – рецессивный. В связи с этим справедливо утверждение о том, что сомнительные или даже отрицательные результаты генотипирования не могут рассматриваться как исключающие ССЛ тесты. В таких случаях показан расширенный молекулярно-генетический анализ с секвенированием других участков ДНК.

Что касается российской популяции, то у лиц разных возрастных групп с клиническим диагнозом ССЛ чаще регистрировались мутации M694V, V726A, M680I, R761H [3].

Среди пациентов с мутациями в гене *MEFV* (67 человек) был проведен анализ их генотипов. Чаще всего у пациентов с ССЛ выявлялись мутации в состоянии компаунд-гетерозигот – 41,79 %. Мутации гена *MEFV* в гомо- и гетерозиготном состоянии встречались с практически одинаковой частотой – 29,85 и 28,36 % соответственно. Таким образом, 71,64 % больных с ССЛ – жителей Ростовской области имели две мутантные аллели в экзоне 10 гена *MEFV* [3]. Следует подчеркнуть, что эти результаты в полной мере согласуются с международными исследованиями и подтверждают связь клинически манифестной ССЛ с указанными патогенными мутациями гена *MEFV*.

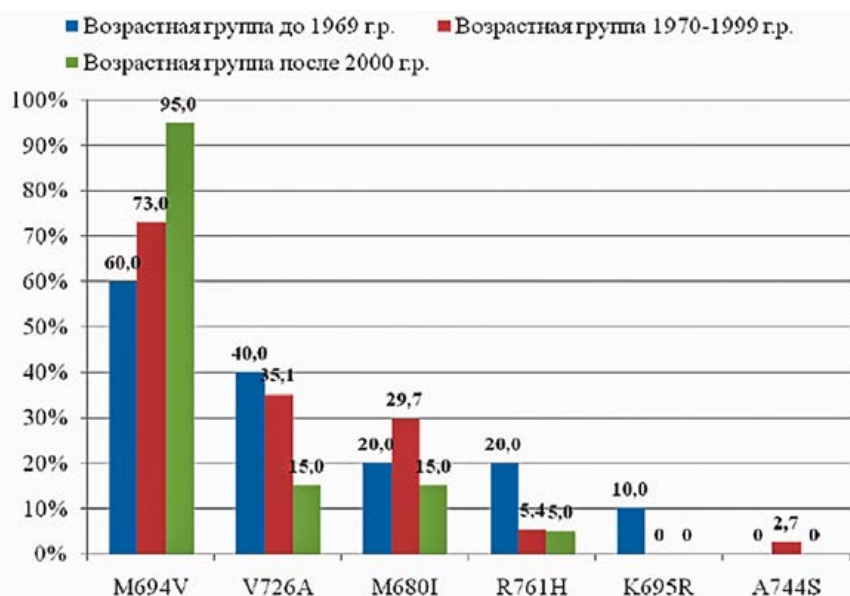


Рисунок. Частота регистрации мутаций среди жителей Ростовской области (по возрастным группам), у которых проведено секвенирование экзона 10 гена *MEFV*.

Патогенез ССЛ

Как следует из представленных данных молекулярно-генетического анализа, определенные мутации генов, ответственных за синтез ключевых факторов патогенеза ССЛ, определяют фенотипические особенности заболевания и риск развития его осложнений. Обсуждая патогенез ССЛ, необходимо подчеркнуть, что развитие аутовоспаления тесно связано с гиперпродукцией провоспалительных агентов, прежде всего интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Патогенные мутации *MEFV* определяют продукцию мутантного пирина, характеризующегося неингибируемой активностью. Следствием этого является неконтролируемый синтез интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β).

Существуют две гипотезы, объясняющие механизм влияния мутаций гена *MEFV* на развитие данного заболевания. Секвестрационная гипотеза, согласно которой мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу 1 – фермент, необходимый для превращения неактивного про-ИЛ-1 β в активную форму, что ведет к гиперпродукции ИЛ-1 β и развитию воспаления. Более популярной в последние годы является гипотеза пириновой инфламмы, согласно которой пирин участвует в формировании инфламмы – внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активизации прокаспазы 1, что ведет

к активизации системы ИЛ-1 β . В свою очередь, биологические эффекты ИЛ-1 β обуславливают эпизоды лихорадки с сопутствующим воспалением в брюшине, плевре и суставах [4, 15].

Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика ССЛ

Значение исследования генотипа пациента для верификации диагноза ССЛ, как и других моногенных периодических синдромов, подтверждается тем фактом, что наличие и варианты мутации гена *MEFV* включены в качестве классификационных критериев ССЛ согласно рекомендациям международных организаций Eurofever / PRINTO. При этом выделены подтверждающий и неподтверждающий генотипы ССЛ, однако даже при неподтверждающем генотипе диагноз ССЛ может быть установлен при наличии необходимого набора клинических признаков [9, 11].

Что касается клинической диагностики ССЛ, то у взрослых пациентов обычно применяются критерии Тель-Хашомера [13], а у детей – модифицированные критерии Yalcinskaaya-Ozen [19], представленные в соответствующих таблицах 3 и 4.

Для постановки диагноза требуется соответствие одному и более большим критериям, или двум и более малым критериям, или одному малому плюс пяти и более поддерживающим

Таблица 3
Критерии Тель-Хашомера как основа клинической диагностики FMF у взрослых

Критерии диагностики FMF	
Большие критерии	Типичные приступы 1. Перитонит (генерализованный) 2. Плеврит (односторонний) или перикардит 3. Monoarthritis (тазобедренного, коленного, голеностопного суставов)
Малые критерии	1–3. Неполный приступ с вовлечением ≥ 1 из следующих локализаций: 1. Живот 2. Грудь 3. Суставы 4. Боль в ногах при нагрузке 5. Хороший ответ на терапию колхицином
Поддерживающие критерии	1. Наличие случаев FMF в семейном анамнезе 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе 3. Возраст начала заболевания до 20 лет 4–7. Характеристики приступов 4. Тяжелый, приковывающий к постели 5. Спонтанное разрешение приступа 6. Наличие бессимптомных промежутков 7. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоциты, СОЭ, SAA или фибриноген 8. Эпизоды протеинурии/гематурии 9. Неудачная лапаротомия или удаление «белого» аппендикса 10. Кровнородственный брак родителей

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1879–85.

Таблица 4
Критерии Yalcinskaya-Ozen как основа клинической диагностики FMF у детей

Критерии	Описание
Лихорадка	Температура в подмышечной впадине $> 38^{\circ}\text{C}$, продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов
Боль в животе	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов
Боль в груди	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов
Артрит	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов; олигоартрит
Наличие случаев FMF в семейном анамнезе	

Yalcinskaya F, Özen S, et al. Rheumatology. 2009; 48: 395–8.

критериям, или одному малому критерию плюс четырем и более из первых пяти поддерживающих критериев.

Для постановки диагноза достаточно одного клинического критерия при наличии семейного анамнеза по ССЛ.

С учетом значения молекулярно-генетического анализа в верификации диагноза ССЛ, как отмечалось выше, были разработаны и предложены классификационные критерии Eurofever / PRINTO (2019) [10]. В качестве основного признака они включают генотип пациента. Обязательным условием соответствия пациента классификационным критериям ССЛ является обнаружение мутации гена *MEFV*. Возможны следующие варианты:

- 1) наличие подтверждающего генотипа гена *MEFV* и как минимум один из следующих критериев – продолжительность эпизода 1–3 суток, артрит, боли в грудной клетке, боли в животе;

- 2) наличие неподтверждающего генотипа гена *MEFV* и как минимум два из следующих критериев: продолжительность эпизода 1–3 суток, артрит, боли в грудной клетке, боли в животе.

Подтверждающий генотип *MEFV* характеризуется гомозиготными или транс- (или биаллельными) компунд-гетерозиготными мутациями. Неподтверждающий генотип *MEFV* диагностируется в том случае, когда имеет место мутация в компунд-гетерозиготном состоянии, где одна мутация в гене *MEFV* патогенная, а вторая является вариантом неопределенного значения, или оба биаллельных варианта неопределенного значения, или одна патогенная мутация в гетерозиготном состоянии [10, 11].

Клиническая картина ССЛ

Следует отметить, что клиническая картина ССЛ характеризуется полимор-

физмом, который обусловлен не только генотипом пациента, но и влиянием средовых факторов. Классическое течение ССЛ представляет собой непродолжительные рецидивирующие атаки лихорадки (более трех эпизодов), сочетающиеся с болями в животе, в груди и (или) в суставах вследствие серозита либо синовита [1, 4]. Заболевание обычно манифестирует в детском или юношеском возрасте: у 80 % дебют в возрасте до 10 лет, у 90 % – до 20 лет. Продолжительность эпизодов – 24–72 часа, примерно половина пациентов отмечают короткую prodrome. Частота атак колеблется от еженедельных до чрезвычайно редких (раз в несколько лет). В среднем при клинически манифестных формах регистрируется одна атака в месяц. В ряде случаев пациенты отмечают связь обострения с вирусной инфекцией, физической нагрузкой либо эмоциональным стрессом, температурными перепадами, месячными у женщин.

При анализе клинической картины ССЛ необходимо учитывать вероятность нетипичных эпизодов ССЛ, так называемых неполных атак, отличающихся невыраженной температурной реакцией или ее отсутствием, более коротким эпизодом боли (реже удлинением периода болевого синдрома), меньшей интенсивностью боли, отсутствием перитонеальных знаков, наличием умеренной артралгии без явных признаков синовита [14].

Самая частая форма полисерозита – это асептический перитонит, проявляющийся резкой болью в животе, симптомами раздражения брюшины, что в сочетании с выраженными острофазовыми показателями [12] нередко служит основанием для оперативных вмешательств. Так, по данным Э.М. Эседова и соавт. [5], у 11 пациентов из 21 человека с клинически верифицированным диагнозом ССЛ были оперативные вмешательства, причем у 4 человек – неоднократные. Этот факт говорит о важности своевременной диагностики ССЛ и в плане предупреждения неоправданных аппендэктомий и других инвазивных вмешательств.

Другой типичной формой полисерозита является плеврит, чаще односторонний, с типичной плевральной

болью, одышкой, кашлем, шумом трения плевры. Реже наблюдается массивный выпот в зоне поражения. Перикардит, как проявление полисерозита, наблюдается значительно реже либо может перекрываться клиникой плеврита. Вместе с тем наличие ретростернальной боли, усиливающейся при глубоком вдохе либо в положении на левом боку, признаков сердечной недостаточности в сочетании с типичными изменениями на электрокардиограмме и эхо-кардиографическими признаками подтверждает диагноз перикардита. Важным признаком перикардита при ССЛ является его транзиторный характер.

Суставный синдром при ССЛ характеризуется рецидивирующим моно- или асимметричным олигоартритом с длительностью атаки в среднем 4–7 дней. Следует подчеркнуть, что чаще наблюдается артралгия в крупных суставах (коленном, тазобедренном, голеностопном, плечевом), нежели объективные признаки артрита, хотя современные методы визуализации могут подтвердить наличие избыточного выпота в суставах либо признаки синовита. Описаны случаи суставной боли в височно-нижнечелюстном суставе, грудинно-ключичном и илеосакральном сочленениях.

Поражения кожи при ССЛ встречаются реже и характеризуются розеоподобной (эризипелоидной) эритемой, как правило, расположенной на разгибательных поверхностях конечностей, размером от 10 до 35 см², сохраняющейся в течение нескольких дней. Пальпация пораженных участков болезненна, границы эритемы четкие. В отличие от рожистого воспаления, формирования булл не происходит.

Следует подчеркнуть, что в отсутствие лечения высок риск развития осложнений, приводящих к существенному снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности. Рецидивирующий асептический полисерозит с поражением органов брюшной полости и малого таза ведет к формированию спаек, нарушающих моторную функцию кишечника, а у женщин адгезивный процесс в области придатков матки может приво-

дить к бесплодию. Другим серьезным осложнением ССЛ является АА-амилоидоз с поражением внутренних органов, щитовидной железы, яичек. Распространенные отложения амилоида обнаруживаются у пациентов старше 40 лет. Самая частая клиническая ситуация, определяющая прогноз при осложненной ССЛ, – это амилоидоз почек, который развивается исподволь, субклинически, манифестируя лишь на стадии нефротического синдрома и (или) почечной недостаточности [2, 17]. Обнаружена связь между частотой развития амилоидоза почек и принадлежностью к определенным этническим группам. Так, установлено, что у евреев, проживающих на территории Северной Африки, у армян и турков с ССЛ чаще регистрируется амилоидоз почек, тогда как у евреев-ашкенази такое осложнение развивается редко [20]. Большинство экспертов объясняют высокий риск развития амилоидоза почек наличием неблагоприятного генотипа, характеризующегося гомозиготной мутацией М694V, хотя обсуждается и роль гена, кодирующего синтез сывороточного АА-амилоида (SAA), как фактора, влияющего на риск этого осложнения при ССЛ. Это предположение базируется на том факте, что SAA1 α-аллель у пациентов с ССЛ находится в тесной взаимосвязи с амилоидозом [14].

Рекомендации EULAR (2016) по ведению пациентов с ССЛ

Согласно консенсусу, достигнутому экспертами из разных стран, были сформулированы рекомендации, одобренные Европейской противоревматической лигой [16].

1. Диагностикой и лечением FMF должны заниматься врачи, имеющие опыт ведения пациентов с такой патологией.
2. Конечной целью лечения FMF является достижение полного контроля над неспровоцированными приступами и минимизация субклинического воспаления в межприступный период.
3. Лечение колхицином должно быть начато сразу после установки клинического диагноза.
4. Прием препарата может быть как однократным, так и в разделен-

ных дозах, в зависимости от толерантности и приверженности к лечению.

5. Персистирование приступов или субклинического воспаления является показанием для увеличения дозы колхицина.
6. Пациентов, не дающих ответа на максимально допустимую дозу колхицина, необходимо считать резистентными. Таким больным показано лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
7. Лечение FMF должно быть интенсифицировано при наличии у пациента амилоидоза АА посредством использования максимально допустимых доз колхицина и, при необходимости, генно-инженерных биологических препаратов.
8. Периоды физического либо эмоционального стресса могут представлять собой триггерные факторы для развития новых приступов, по этой причине допустимо временное увеличение дозы колхицина.
9. Ответ на лечение, токсичность препарата и приверженность к терапии должны мониторироваться каждые 6 месяцев.
10. Пациентам с ССЛ, получающим колхицин, должен проводиться регулярный мониторинг уровня печеночных ферментов. Если их уровень повышен более чем в два раза от верхней границы нормы, доза колхицина должна быть уменьшена.
11. У пациентов со сниженной функцией почек отмечается возрастание риска побочных эффектов колхицина, что может потребовать снижения дозы препарата.
12. Токсичность колхицина является серьезным осложнением. Необходим тщательный подход к распознаванию и предотвращению ее развития.
13. В случае когда возникает приступ, в обязательном порядке должны быть рассмотрены другие возможные причины данного состояния. Во время приступа должен быть продолжен прием обычной дозы колхицина в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами.

14. Прием колхицина не должен быть прекращен во время зачатия, беременности или лактации – имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не подтверждает необходимость выполнения амниоцентеза.
15. В целом мужчины не должны прекращать прием колхицина во время зачатия, однако в редких случаях азооспермии или олигоспермии, связанных с приемом препарата, допустимо временное уменьшение его дозы либо отмена.
16. Пациентам с ССЛ и хроническими артритам в ряде случаев необходимо назначение дополнительных медикаментозных средств, к примеру болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, внутрисуставных инъекций стероидов или генно-инженерных биологических препаратов.
17. При затяжной фебрильной миалгии назначение глюкокортикоидов приводит к разрешению симптомов заболевания. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов интерлейкина-1 также может быть рассмотрено. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты предложены для лечения болей в ногах, обусловленных физической нагрузкой.
18. Для пациентов с отсутствием приступов в течение 5 лет и нормальным уровнем острофазовых показателей должна быть рассмотрена необходимость снижения дозы препарата после консультации опытного специалиста при условии длительного мониторинга состояния.

В рекомендациях EULAR подчеркивается, что целью лечения является достижение контроля над острыми атаками, минимизация хронического и субклинического воспаления, предупреждение осложнений и обеспечение приемлемого качества жизни.

Кроме того, в рекомендациях указано, что колхицин является базовым медикаментозным средством для лечения ССЛ. В целом он обеспечивает достаточно эффективный контроль

заболевания, не вызывая серьезных нежелательных явлений. Общепринятые схемы лечения колхицином предусматривают стартовую дозу от 0,5 мг у детей до 1,0–1,5 мг у взрослых, хотя некоторые специалисты предпочитают применять низкие стартовые дозы и у взрослых. Более высокие дозы (выше 1,5 мг) могут быть применены на старте при высокой активности и наличии амилоидоза. В последующем происходит эскалация дозы под контролем маркеров воспаления (СРП, SAA) до максимальной – 2 мг/сут у детей и 3 мг/сут у взрослых. Залогом успешной терапии является приверженность пациентов и хорошая переносимость высоких доз колхицина. Вместе с тем, по данным литературы, не менее 5% пациентов не отвечают на лечение колхицином и столько же прерывают лечение из-за плохой переносимости этого препарата. В связи с этим ингибиторы ИЛ-1 рассматриваются как препараты второй линии в случае недостижения цели лечения либо непереносимости колхицина [8, 16].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о возможности повышения эффективности и безопасности лечения ССЛ с помощью ингибиторов ИЛ-1. Целый ряд клинических наблюдений, результаты открытых проспективных исследований, а также рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний показали высокую эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ-1 [8]. Так, полный ответ на лечение был получен в 76,5% случаев при применении анакинры и в 67,5% – при применении канакинумаба [6]. По результатам исследования CLUSTER, канакинумаб в дозе 150 мг раз в 4 недели продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо в достижении разрешения индексного обострения к 15-му дню и отсутствие новых обострений в течение 16 недель лечения. Кроме того, в этом же исследовании была показана эффективность канакинумаба в лечении других аутовоспалительных синдромов.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в реальной прак-

тике. Быстрая и стойкая ремиссия заболевания у пациентов с ССЛ была достигнута через 2–3 месяца – как клиническая (у 79% пациентов через 2 месяца лечения) так и серологическая (у 92% пациентов после 3 месяцев лечения). Важно отметить, что под влиянием терапии канакинумабом произошло достоверное снижение уровня SAA, причем более чем у половины пациентов достигнуто значение SAA ниже 20 мг/мл после 40 недель лечения [6]. Этот факт говорит о возможности коррекции риска развития амилоидоза у пациентов с ССЛ.

Особый интерес представляет возможность применения ингибиторов ИЛ-1 в лечении осложненных форм ССЛ, прежде всего при амилоидозе почек с нарушением их функции. В таких случаях применение колхицина в целевых дозах ограничено сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Единственным средством болезнь-модифицирующей терапии остается ингибитор ИЛ-1, опыт применения которого представлен в публикации В. Sazeri et al. [17]. Авторами дано описание клинического случая ССЛ у подростка 14 лет с гомозиготным генотипом M694V и морфологически доказанным амилоидозом почек, у которого, несмотря на высокую дозу колхицина 2 мг/сут, рецидивировали ежемесячные тяжелые атаки ССЛ и прогрессировал мочево-й синдром. Лечение канакинумабом привело к полному купированию клинических и лабораторных признаков воспаления уже через месяц, а последующая терапия в течение 2 лет позволила достичь стойкой ремиссии и существенного уменьшения протеинурии.

В материалах конгресса EULAR – 2020 были представлены данные по сравнительной эффективности канакинумаба в лечении АА-амилоидоза. При лечении канакинумабом 17 пациентов полный ответ получен у 49,1% (нормализация креатинина, белок до 1 г/сут), частичный ответ – у 6,2% (снижение протеинурии на 50,0%), прогрессирование – у 21,7%, смертность составила 8,7% в группе пациентов с фильтрацией

ниже 60 мл/мин. Полученные результаты позволяют обсуждать возможность применения канакинумаба в лечении вторичного АА-амилоидоза у пациентов с колхицин-резистентной ССЛ.

Таким образом, клинические и генетические аспекты ССЛ тесно взаимосвязаны и являются основанием для разработки патогенетически обоснованных терапевтических подходов. Несмотря на то что ССЛ не относится к числу распространенных ревматических заболеваний, информированность врачей общей практики, специалистов разного профиля об этом аутовоспалительном синдроме чрезвычайно важна. Современная правильная диагностика ССЛ позволит не только избежать необоснованного применения антибиотиков и предотвратить хирургические вмешательства, но и применить рекомендованную тактику лечения с целью достижения ремиссии и предупреждения фатальных осложнений.

Список литературы

1. Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В. и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (3): 339–344.
2. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза. Архив внутренней медицины. 2015; № 21. С. 7–11.
3. Лянгасова О.В., Машкина Е.В., Луценко Е.В. и др. Исследование спектра мутаций гена MEV в популяции Ростовской области. Живые и биокосные системы. 2014. № 8. С. 13.
4. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013. № 1. С. 24–30.
5. Э.М. Эседов, Р.А. Меджидова, Ф.Д. Ахмедова Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала). Вестник ДГМА. 2019. Т. 31 (30). С. 61–66.
6. Benedetti FD et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018; 378: 1908–19.
7. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. Arthritis Rheum 2009; 16: 1447–1453.
8. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, et al. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever: a systematic review. Rheumatol Int 2015. DOI: 10.1007.
9. Federici S et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis 2015; 74: 799–805.
10. Gattorno M, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1025–1032.
11. Giancane G et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Pediatr Rheumatol Online J. (2014) 12 (Suppl. 1): 241.
12. Korkmaz C. et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 79–81.
13. Livneh A, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40: 1879–85.
14. Marek-Yagel D. et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum (2009) 60 (6): 1862–6.
15. Ozen S. Familial Mediterranean Fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Frontiers in Immunology 2017; 8: 253.
16. Ozen S, et al. EULAR recommendations for management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016; 75: 644–651.
17. Sazeri et al. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. Molecular et Cellular Pediatrics 2016; 3: 33.
18. Ter Haar et al. Recommendations for management of autoinflammatory diseases Ann Rheum Dis 2015; 74: 1636–44.
19. Yalcinskaya F, Ozen S, Ozcasar Z et al. A new set of criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology 2009; 48: 395–8.
20. N. Zadeh et al. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genetics in Medicine 2011; 13: 263–269.

Для цитирования: Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Емельянова А.Л., Лекарева И.В. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Медицинский алфавит. 2020; (31): 9–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-9-15>.

For citation: Babaeva A.R., Kalinina E.V., Emelyanova A.L., Lekareva E.V. Review of current recommendations for diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease). Medical alphabet. 2020; (31): 9–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-9-15>.

Применение метотрексата в сочетании с rhTNFR:Fc эффективно предотвращает структурные повреждения суставов

Авторы недавно проведенного рандомизированного контролируемого открытого исследования, результаты которого опубликованы в *Scientific Reports*, пришли к выводу, что применение метотрексата (MTX) в сочетании с биоаналогом этанерцепта rhTNFR:Fc (гибридного белка рекомбинантного рецептора фактора некроза опухоли-α II и Fc-фрагмента IgG человека) может эффективно предотвращать развитие структурных повреждений суставов у пациентов с активной формой ревматического артрита (РА).

Исследователи изучали эффективность и безопасность применения метотрексата в комбинации с поддерживающей терапией или отменой rhTNFR:Fc у пациентов с активной формой РА. В исследование включили 89 пациентов с активным РА. Через 52 недели пациентов распределили в следующие группы терапии: MTX в сочетании с rhTNFR:Fc в течение 52 недель (32 пациента), MTX в сочетании с rhTNFR:Fc в течение 24 недель (31 пациент) или MTX в качестве монотерапии (26 пациентов).

Основной конечной точкой было повреждение суставов, оцениваемое с помощью общего индекса Шарпа в модификации ван дер Хайде (mTSS). В группе MTX в сочетании с rhTNFR:Fc24 утрачен контакт для последующего наблюдения с одним пациентом. На 24-й и 52-й неделях показатель mTSS, по сравнению с исходным уровнем, был ниже в объединенной группе применения rhTNFR:Fc, чем в группе монотерапии MTX (см. рис.).

Более того, у пациентов в объединенной группе rhTNFR:Fc наблюдалась более высокая частота ответа ACR 50 и ACR 70 по сравнению с пациентами в группе монотерапии MTX.

Согласно результатам исследования, применение комбинации MTX и rhTNFR:Fc позволяет предотвратить по-

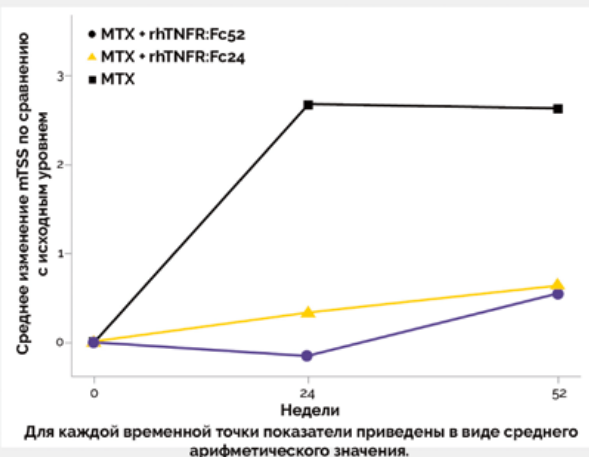


Рисунок. Показали конечные точки (изменение mTSS по сравнению с исходным уровнем) через 24 и 52 недели в трех группах.

вреждение суставов у пациентов с активной формой РА. Кроме того, комбинированная терапия MTX и rhTNFR:Fc хорошо переносится.

Однако в будущем необходимо проведение крупномасштабного проспективного исследования в когортах для изучения влияния поддерживающей терапии rhTNFR:Fc или ее отмены в ходе лечения РА на рентгенологическое прогрессирование заболевания.

Источник: Scientific reports