

# Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина

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

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена анализу современного состояния проблемы самого частого аутовоспалительного заболевания – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ). Авторами приведены данные по распространенности ССЛ, генетических механизмах ее развития, влияния мутаций гена *MEFV* на манифестацию ССЛ и ее клинические фенотипы. Обсуждается полиморфизм мутированного гена *MEFV* в различных этнических популяциях. Особое внимание уделено сочетанию ССЛ с другими ревматическими процессами, прежде всего со спондилоартритами. Показано, что иммуновоспалительная коморбидность характерна для раннего дебюта ССЛ, более тяжелого течения этого заболевания, и определяется специфической генотипа пациента. В связи с этим подчеркивается важность генетического анализа не только для своевременной верификации ССЛ, но и для определения прогноза в плане риска развития спондилоартрита и амилоидоза. Анализ работ по фармакотерапии ССЛ, показал, что, хотя препаратом первой линии остается колхицин, в лечении пациентов с ССЛ активно применяются ингибиторы интерлейкина-1. Результаты мультицентровых исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность ингибитора интерлейкина-1 канакинумаба в лечении ССЛ и других аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых. В связи с этим при развитии колхицин-резистентности или при плохой переносимости колхицина ингибиторы интерлейкина-1 рассматриваются как оптимальная терапевтическая опция.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** семейная средиземноморская лихорадка, спондилоартриты, ингибиторы ИЛ-1, канакинумаб.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Current clinical aspects of familial Mediterranean fever

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

## SUMMARY

The article is devoted to the analysis of the current state of the problem of the most common autoinflammatory disease – familial Mediterranean fever (FMF). The authors provide data on the prevalence of FMF, the genetic mechanisms of its development, the influence of *MEFV* gene mutations on the manifestation of FMF and its clinical phenotypes. The polymorphism of the mutated *MEFV* gene in various ethnic populations is discussed. Particular attention is paid to the combination of FMF with other rheumatic processes, primarily with spondyloarthritis. It has been shown that immunoinflammatory comorbidity is characteristic of the early onset of FMF, a more severe course of this disease, and is determined by the specific genotype of the patient. In this regard, the importance of genetic analysis is emphasized not only for the timely verification of FMF, but also for determining the prognosis in terms of the risk of developing spondyloarthritis and amyloidosis. An analysis of works on the pharmacotherapy of FMF showed that although colchicine remains the first-line drug, interleukin-1 inhibitors are actively used in the treatment of patients with FMF. The results of multicenter studies demonstrate the high efficacy and safety of the interleukin-1 inhibitor canakinumab in the treatment of FMF and other autoinflammatory diseases in children and adults. In this regard, with the development of colchicine resistance or poor tolerability of colchicine, interleukin-1 inhibitors are considered as the optimal therapeutic option.

**KEYWORDS:** familial Mediterranean fever, spondyloarthritis, IL-1 inhibitors, canakinumab.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Определение. Эпидемиология

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) представляет собой наследственное аутовоспалительное заболевание, которое преимущественно поражает этнические группы, исторически проживавшие в географической зоне Восточного Средиземноморья. Аутовоспалительные синдромы относятся к редким, или орфанным, заболеваниям, но среди этих болезней ССЛ по праву считается самой частой нозологической формой. Частота регистрации этого заболевания у представителей отдельных этносов (евреев, армян, турков, арабов) колеблется от 1:200 до 1:1000. В связи с миграцией носителей мутированного гена в разные страны, ССЛ диагностируется у жителей Италии, Испании, Греции, Германии, Франции, Японии, Латинской Америки, США (преимущественно в штате Калифорния). Не описаны случаи ССЛ в странах Скандинавии, Южной Азии, странах Африки южнее Сахары

и в Индии [1, 2]. В России расчетное число пациентов с ССЛ согласно регистрируемой у предрасположенных к этому заболеваний этносов частоте мутаций гена *MEFV* и их численности составляет примерно 2500–3000 человек [3].

## Этиология

Заболевание известно с начала XX века, наиболее полное описание было сделано в 40-е годы прошлого столетия. Этиология ССЛ установлена: это моногенное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлено мутацией одного гена – *MEFV* (margenostri-encoding fever), расположенного в 16-й хромосоме. Ген *MEFV* был открыт в 1997 году, он состоит из 10 экзонов, при этом наиболее часто мутации происходят в 10-м экзоне. Этот ген кодирует белок, который называется пиринном (по международной номенклатуре), или мареностринном

(по номенклатуре французского консорциума ССЛ). Пирин, состоящий из 781 аминокислоты и экспрессируемый различными клетками – нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами, дендритными клетками, фибробластами, играет ключевую роль в регуляции процессов воспаления и апоптоза. Исследованиями последних лет доказано, что пирин участвует в образовании супрамолекулярного сигнального комплекса – инфламмосомы, который реализует активацию иммунной системы. Инфламмосома образована паттерн-распознающим рецептором (pattern recognition receptor, PRR), белком-адаптером (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) и прокаспазой-1 (procaspase-1, Pc1). Образование пириновой инфламмосомы ведет к активации каспазы-1 и последующей активации интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). Семейство ИЛ-1, представленное 11 цитокинами, играет ключевую роль в регуляции иммунного и воспалительного ответа [3–5].

### Клинические фенотипы

ССЛ, как и другие периодические синдромы, характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и серозита, что проявляется болями в животе, груди, суставах, мышцах. Заболевание у 90% пациентов дебютирует в возрасте до 20 лет и может протекать в разных клинических вариантах.

Наиболее частым вариантом является *фенотип 1*, при котором возникают типичные эпизоды лихорадки в сочетании с серозитом, обычно перитонитом или плевритом, реже – перикардитом и даже менингитом. При этом выраженность симптомов и частота эпизодов может существенно различаться у отдельных пациентов, а продолжительность эпизодов обычно составляет от нескольких часов до 3 дней. Типичные атаки ССЛ характеризуются фебрильной лихорадкой, болью в животе (обычно по всему животу), болями в суставах с явлениями моноартрита крупных суставов нижних конечностей, болями в груди плеврального характера, периодом продромы длительностью до суток, в течение которого возникают такие предвестники, как общий дискомфорт, раздражительность, головокружение, слабость, нарушение вкусовой чувствительности, повышенный аппетит, различные вегетативные проявления [4, 7].

*Фенотип 2* протекает субклинически без характерных для ССЛ симптомов, но персистирующее латентное воспаление ведет к развитию АА-амилоидоза, который определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с ССЛ. Наиболее частой формой поражения при АА-амилоидозе вследствие ССЛ является амилоидоз почек. Зачастую у бессимптомных пациентов диагностируют так называемый идиопатический амилоидоз, но последующий генетический анализ позволяет установить генез поражения почек и рассматривать соответствующие терапевтические опции, применяемые при ССЛ. Вместе с тем следует отметить, что не все эксперты в области ССЛ разделяют позицию о существовании бессимптомного фенотипа. Так, по данным Melikoglu *et al.*, проспективное исследование за когортой пациентов с персистирующей протеинурией не позволило подтвердить диагноз ССЛ, в том числе у sibсов с клинически значимой протеинурией. Кроме

того, не обнаружено существенных различий в наиболее часто регистрируемых мутациях гена *MEFV* у пациентов с типичной картиной ССЛ и у лиц с субклиническим течением этого заболевания (Balci *et al.*, 2002). Однако в последние годы были получены новые доказательства ассоциации АА-амилоидоза с типичными для ССЛ мутациями гена *MEFV* [8, 9, 10].

### Генотипы

Клинические аспекты генетики ССЛ включают в себя анализ взаимосвязи различных вариантов гена *MEFV* с развитием ССЛ, ее фенотипов и осложнений. В настоящее время описано более 310 отдельных вариантов гена *MEFV*, но далеко не все рассматриваются как маркеры ССЛ. Согласно данным Voort *et al.*, для клинических целей достаточно обнаружения наиболее частых мутаций и нет необходимости в полном секвенировании всего гена. В 2012 году группой экспертов-клиницистов и генетиков был достигнут консенсус, что максимальный спектр генетического анализа включает 14 вариантов гена *MEFV*. Этот спектр представлен девятью доказанными патогенными мутациями и пятью вариантами неустановленного значения. К числу патогенных мутаций относятся следующие: M694V, M694I, M680I, V726A, R 761H, A744S, I692del, E 167D, T267I. К мутациям неопределенного значения относятся следующие: E 148Q, K695R, P369S, F479L, I591T. У представителей этносов Восточного Средиземноморья распределение патогенных мутаций вполне сопоставимо: наиболее частой мутацией в турецкой, армянской, арабской и еврейской популяциях является M694V, второй по частоте среди турецкой популяции является мутация M680I, у армян она – на третьем месте, а на втором месте у армян, арабов и евреев стоит мутация V726A, мутация M694I регистрируется преимущественно у лиц арабского происхождения. В тех регионах, где ССЛ регистрируется очень редко, могут встречаться другие мутации. Так, в Японии у лиц с ССЛ наиболее часто выявляется мутация E 148Q, за ней следуют M694I и L110P [9–14].

### Генетический анализ

Современные алгоритмы обследования пациентов с ССЛ предусматривают проведение генетического анализа, хотя, согласно мнению большинства экспертов, достоверный диагноз ССЛ может быть установлен только на клинических критериях. Вместе с тем генотипирование является важным инструментом оценки неблагоприятного течения ССЛ и риска развития амилоидоза. Группой экспертов в области педиатрии и генетики были разработаны клинические рекомендации по проведению генетической диагностики ССЛ [9].

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 ИЛ-1 в реализации аутовоспаления при ССЛ, в последние годы разработаны альтернативные под-

ходы к терапии с включением ингибиторов ИЛ-1 и других антицитокиновых средств, позволяющих добиться более продолжительной ремиссии и уменьшить риск развития амилоидоза почек [15, 16].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по генетической диагностике ССЛ (рекомендации SHARE опубликованы в 2014 году), генетический анализ должен быть проведен не только для верификации ССЛ, но и для оценки прогноза и вероятности вторичного амилоидоза при этом заболевании [9]. Вместе с тем первый пункт гласит о том, что диагноз ССЛ является клиническим, он подтверждается генетическим тестированием, но не может быть исключен только лишь на основании отрицательных результатов теста! Обсуждаемые рекомендации содержат всего восемь пунктов с уровнем доказательности В по пяти положениям, их полный текст приведен ниже.

1. Диагноз ССЛ – клинический, который может быть подтвержден, но не исключен генетическим тестированием (В).
2. У пациентов-гомозигот по гену *M694V* наиболее вероятен неблагоприятный вариант ССЛ (В).
3. Носители двух частых мутированных аллелей (гомозиготных или компаунд-гетерозиготных), особенно мутаций *M694V* или мутаций в позициях 680–694 10-го экзона, должны рассматриваться как группа риска по тяжелому течению ССЛ (В).
4. Генетический вариант *E148Q* является частым, но его патогенетическое значение остается неустановленным. В связи с этим обнаружение только этого генетического маркера недостаточно для обоснования диагноза ССЛ в отсутствие других признаков (В).
5. Пациенты, гомозиготные по *M694V*, находятся в зоне риска по ранней манифестации ССЛ (С).
6. Лица, гомозиготные по мутированному *M694V*, но не имеющие симптомов, должны быть взяты на учет для мониторинга с целью решения вопроса о необходимости соответствующей терапии (А).
7. Для бессимптомных лиц с двумя патологическими мутациями, характерными для ССЛ, при наличии факторов риска АА-амилоидоза (географическая зона, семейный анамнез, персистирующий повышенный уровень маркеров воспаления, особенно сывороточного амилоида А), обязателен тщательный мониторинг с рассмотрением вопроса о целесообразности лекарственной терапии (В).
8. Консультация специалиста в области аутовоспалительных заболеваний целесообразна для определения показаний к генетическому тестированию и последующей интерпретации результатов анализа и верификации диагноза ССЛ (С).

### Варианты наследования

Что касается типа наследования ССЛ, то традиционно это заболевание рассматривается как аутосомно-рецессивное. Вместе с тем значительная часть пациентов являются гетерозиготными по мутации гена *MEFV*. Исследованиями Marek – Yagel *et al.* было показано, что в некоторых случаях заболевание у гетерозигот протекает так же, как у гомозиготных пациентов, в связи с этим авторы полагают, что

ССЛ может рассматриваться как заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, но с низкой пенетрантностью мутированного гена. Наряду с этим возможно, что у гетерозигот ССЛ манифестирует при наличии мутации в других локусах гена либо при наличии мутаций гена, кодирующего сывороточный амилоид А (САА) [2, 4, 13]. Подтверждением роли мутированного гена САА в генезе амилоидоза у пациентов с ССЛ являются исследования Atoyán *et al.* [4]. В тяжести манифестации ССЛ определенную роль играют и факторы внешней среды. Так, частота развития амилоидоза зависела от того, в какой стране наблюдались пациенты с ССЛ. При сопоставлении данных, полученных из 14 стран, оказалось, что наиболее часто амилоидоз при ССЛ регистрировался в странах Восточного Средиземноморья и реже – в странах Западной Европы. Аналогичная картина наблюдалась при анализе тяжести клинических проявлений у детей – у этнических турков, проживающих в Германии, симптомы ССЛ были менее выраженными, чем у детей, проживающих в Турции [10, 11].

В последние годы активно изучается возможность доминантного наследования ССЛ. Различные мутации гена *MEFV* были ассоциированы с развитием ССЛ в странах Европы, Японии, Турции, причем дебют заболевания возможен в более позднем возрасте. Не исключается, что «неклассические» мутации, в частности р.*M694Vdel*, определяют доминантный тип наследования и клинические фенотипы заболевания. Следует отметить, что манифестация ССЛ зависит не только от генотипа пациента, но и от эпигенетических факторов, а также микробиоты пациента [10–13].

### Клинико-генетические особенности течения ССЛ

В последние годы появились ряд публикаций, посвященных особенностям клинических проявлений ССЛ [10, 12, 13, 17]. Интересные данные были представлены японскими авторами по сопоставлению наличия и характера мутаций с клиническими проявлениями ССЛ у 20 пациентов – этнических японцев, среди которых было 13 женщин и семь мужчин с дебютом заболевания в возрасте от 0 до 53 лет. Частота и выраженность клинических признаков ССЛ была проанализирована в трех группах пациентов. Первая группа состояла из лиц с типичной компаунд-гетерозиготной мутацией *MEFV* (*E148Q/M694I*) – три пациента, вторая состояла из лиц с атипичными мутациями в экзонах 1, 2, 3, 5, 9 (восемь пациентов), и третья группа включала пациентов с достоверным диагнозом ССЛ, но без мутаций гена *MEFV* (девять пациентов). Оказалось, что по клиническим и лабораторным показателям, включая уровень САА, анализируемые группы не различались. Ответ на колхицин был получен у представителей всех групп, за исключением двух пациентов из первой группы, у которых имела место плохая переносимость этого препарата, в связи с чем они были переведены на канакинумаб. Кроме того, в предыдущих работах (Migita *et al.*, 2018) было показано, что нетипичная мутация *E148Q* во втором экзоне имела место у 16–23 % лиц без ССЛ [12, 17].

Детальный анализ взаимосвязи между клинической картиной ССЛ и полиморфизмом гена *MEFV* был проведен группой турецких авторов (S. Yılmaz *et al.*, 2017). У 158 па-

циентов изучены клинические проявления ССЛ и проведен генетический анализ. Наряду с наиболее частой мутацией M964V (76,6%) у пациентов с ССЛ был обнаружен полиморфизм гена R202Q (60,8%). Частота других регистрируемых мутаций оказалась ниже (M680I – 19,0%; E148Q – 13,9%). Наиболее тяжелое течение ССЛ, наличие суставных проявлений, семейный анамнез по этому заболеванию были ассоциированы с генотипом M964V. Генотип E148Q чаще сочетался с орхитом в анамнезе. Было показано, что наиболее частой компаунд-мутацией оказалась M964V/R202Q (у 10%), она характеризовалась меньшей частотой миалгии и перитонита, а также хорошим ответом на колхицин [14].

Географическим особенностям манифестации и течения ССЛ посвящено исследование, выполненное совместно российскими и турецкими специалистами и представленное на конгрессе ЕУЛАР в 2021 году. Объектом исследования послужила популяция крымских татар, проживающих в разных географических регионах – в Крыму (18 пациентов) и на территории Турции (40 пациентов). Было установлено, что в крымской популяции чаще регистрировались более длительные эпизоды лихорадки, суставные и кожные проявления ССЛ, более выраженные лабораторные сдвиги, тогда как у крымских татар, проживающих в Турции, чаще отмечались боли в животе и груди как проявления асептического перитонита и плеврита. Что касается генотипа пациентов, то в крымской популяции несколько чаще выявлялся патологический ген *p.M694V*, при этом подавляющее число (83%) пациентов были гетерозиготными, тогда как в турецкой популяции гетерозиготы составили лишь 25%. Таким образом, факторы внешней среды влияют на клиническую манифестацию ССЛ, о чем говорят и ряд других работ [18, 19].

Особенности клинической картины ССЛ в различных возрастных группах – еще один аспект, представляющий практический интерес. В работе Ayaz *et al.* проведен сравнительный анализ демографических, клинических, лабораторных и генетических показателей в двух группах пациентов – детской (дебют ССЛ в возрасте до 18 лет – 178 пациентов) и взрослой (дебют ССЛ в возрасте после 18 лет – 117 человек). Было установлено, что в группе с ранним дебютом ССЛ заболевание протекало более манифестно, с высокой лихорадкой и лабораторными признаками воспаления при атаках. У пациентов взрослой группы чаще имели место иммуновоспалительная коморбидность в виде сакроилиита, а также амилоидоз и почечная недостаточность [20].

При анализе масштабной базы данных, накопленной за 10-летний период в ревматологическом центре при медицинском факультете Стамбульского университета, состоящей из 2180 пациентов с ССЛ, было показано, что ССЛ с поздним дебютом (группа пациентов, у которых диагноз был установлен после 40-летнего возраста) характеризуется достоверно меньшей частотой выявления гомозиготного генотипа M694V и более мягким течением заболевания [21].

Генетическую детерминированность ведущих клинических проявлений ССЛ подтверждают и другие исследования (Babaoglu *et al.*, 2019). По данным этих авторов, у взрослых пациентов с ССЛ в 15% случаев имеет место персистирующее воспаление с частыми эпизодами лихо-

радки, поражением суставов, мышц, кожи, плевральной болью. У большинства пациентов с персистирующим воспалением ССЛ дебютировала в детстве и ассоциирована с гомозиготным генотипом M694V. У представителей данной группы чаще имели место осложнения и неполный ответ на колхицин [22].

По данным Tezcan *et al.*, может быть выделен мышечно-скелетный вариант ССЛ, для которого характерны такие проявления спондилоартрита, как артралгия/миалгия, артрит, энтезит, сакроилеит. Наличие хотя бы одного из этих проявлений позволяет отнести пациента к указанному варианту ССЛ. У пациентов с мышечно-скелетным вариантом имели место более высокие показатели тяжести ССЛ, чаще регистрировались атаки, а среднесуточная доза колхицина оказалась достоверно выше. На основании приведенного исследования авторы выдвигают положение о том, что спондилоартрит может быть отдельной клинической формой ССЛ [23]. Аналогичный подход к анализу костно-мышечных проявлений ССЛ предлагают и другие турецкие исследователи, которые показали, что суставной синдром регистрируется у 40% пациентов, а манифестный артрит – у 12% лиц с ССЛ. Асимметричный моно-олигоартрит крупных суставов нижних конечностей, боль в бедре, провоцируемая физической нагрузкой, боль в нижней части спины – наиболее частые костно-мышечные проявления ССЛ, сочетающиеся с объективными признаками сакроилиита и спондилопатии. Среди лиц с указанным вариантом ССЛ 12% оказались HLA-B-27-позитивными. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о необходимости включения ССЛ в алгоритм дифференциального диагноза при хронической боли в спине у лиц с подозрением на спондилоартрит [24].

В последние годы активно изучается и влияние ССЛ на качество жизни пациентов. В серии исследований было установлено, что пациенты с ССЛ демонстрируют достоверное снижение показателей качества жизни по опроснику SF-36, причем это снижение имело место даже у тех пациентов, которые находились в стойкой ремиссии. При анализе зависимости тревоги и депрессии от тяжести заболевания было показано, что с активностью коррелирует выраженность тревоги, но не депрессии. Авторы подчеркивают, что на качество жизни пациентов с ССЛ существенное влияние оказывают психологические расстройства в виде депрессии и синдрома хронической усталости даже в отсутствие рецидивирующих атак [19, 25].

Особый интерес вызывает анализ клинической картины ССЛ у беременных, а также анализ течения беременности у женщин с подтвержденным диагнозом ССЛ. На фоне беременности частота атак ССЛ в среднем составила 3,6 в год со средней продолжительностью эпизода 15 часов. Ведущими проявлениями были лихорадка, боль в животе, боль в груди (в 93,3, 96,1 и 88,4% случаев соответственно), тогда как артрит наблюдался лишь в 11,5% случаев. Было показано, что спонтанные аборт на ранних сроках имели место в 10,5% из 38 беременностей, в 7,8% случаев были преждевременные роды, а в 81,5% случаев – срочные роды с рождением здорового плода. Операция кесарева сечения была проведена у четырех пациентов. С учетом того, что ССЛ дебютирует в молодом возрасте, беременность требует

особого внимания у женщин с этим заболеванием. Авторы отмечают, что ведение пациенток с ССЛ и беременностью требует более взвешенного подхода к применению традиционной и биологической терапии [26].

### Коморбидность при ССЛ

Сочетание ССЛ с другими ревматическими процессами и риск развития иммуновоспалительных заболеваний у лиц с ССЛ активно изучаются в последние годы. На конгрессах ЕУЛАР и в ведущих зарубежных изданиях приведены исследования, которые демонстрируют более высокую частоту развития ИВРЗ у детей и взрослых на фоне ССЛ. По данным турецких специалистов, в большой выборке пациентов с ССЛ (1999 человек, из которых треть составляли дети) иммуновоспалительная коморбидность была выявлена у 32,8%. Наиболее частой сопутствующей патологией оказались такие РЗ, как АС, геморрагический васкулит, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), узелковый полиартериит (УА), системный склероз (ССД) и болезнь Бехчета. Все указанные заболевания регистрировались у лиц с ССЛ достоверно чаще, чем в общей популяции, при этом частота обнаружения ССД и УА превышала популяционную в 3,3 и 110,0 раза соответственно! При этом частота выявления СКВ в когорте пациентов с ССЛ оказалась ниже, чем в целом в популяции [25]. Наряду с этим было показано, что в семьях пациентов с ССЛ чаще регистрируются такие патологии, как болезнь Бехчета, аллергический ринит и сахарный диабет [27].

Сравнительному анализу клинических проявлений заболевания ССЛ, в зависимости от сочетания с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), посвящено исследование Kiraci *et al.* (2021), в котором было показано, что ассоциация ССЛ и аксСпА характеризовалась более поздним дебютом, чаще наблюдалась у женщин и чаще вела к развитию амилоидоза. Эти результаты говорят о том, что ССЛ повышает риск ИВРЗ, а наличие коморбидной патологии повышает риск вторичного амилоидоза, значимо ухудшающего прогноз [28]. В систематическом обзоре литературы по анализу ассоциации ССЛ и СпА было показано, что частота выявления СпА у пациентов с ССЛ варьирует от 7,5 до 13,0%. Следует отметить, что у лиц с верифицированным СпА в 15–35% случаев выявлялась мутация гена *MEFV* даже в отсутствие клинических признаков ССЛ [29]. Кроме того, при сочетании СпА и ССЛ чаще имела место резистентность к стандартной терапии, в том числе к колхицину [29, 30].

Анализ медицинских баз данных в Израиле на предмет сочетания СКВ и ССЛ показал, что в когорте пациентов с СКВ ССЛ диагностирована достоверно чаще, чем в контрольной группе без СКВ (0,68 и 0,21% соответственно). Авторы полагают, что такая ассоциация является следствием генетических поломок и влияния средовых факторов, роль которых возрастает при наличии аутоиммунной патологии [31]. При сравнении генетических и фенотипических особенностей сочетания ССЛ и СпА с группой пациентов с ССЛ без СпА оказалось, что у пациентов с сочетанной патологией чаще регистрировалась гомозиготная мутация M964V, а в клинической картине реже присутствовал плеврит. Наряду с этим ассоциация ССЛ и СпА чаще демонстри-

ровала развитие амилоидоза, что может быть обусловлено не только генотипом пациентов, но и дополнительным вкладом второго иммуновоспалительного процесса [25, 29].

В детской ревматологической практике нередко отмечается сочетание ювенильного спондилоартрита и аутовоспалительных заболеваний. При анализе соответствия пациентов с ССЛ критериям юношеского спондилоартрита, который был проведен E. Ozer *et al.* на популяции из 320 пациентов с дебютом ССЛ в детском возрасте, установлено, что в 11,5% случаев пациенты имели признаки ювенильного спондилоартрита, а 10,0% полностью соответствовали критериям достоверного диагноза СпА. Наиболее частой мутацией гена *MEFV* у этой категории пациентов оказалась мутация M964V. В связи с этим подчеркивается важность ранней диагностики ЮИА у детей с ССЛ, имеющих такие признаки, как хронический артрит, аксиальное поражение и энтезиты [32].

Анализу возможной ассоциации ССЛ и болезни Бехчета посвящено исследование O. Alparsian *et al.*, в котором при масштабном анкетировании детей старшего школьного возраста, их родителей и ближайших родственников в эндемичном по ССЛ районе Турции было установлено, что из 4792 опрошенных диагнозу ССЛ соответствовали 30 (0,60%) человек, а диагнозу болезни Бехчета – 3 (0,06%) человека, при этом только у одного имело место сочетание ССЛ и болезни Бехчета. Эти результаты не позволили авторам сделать заключение о том, что болезнь Бехчета ассоциирована с ССЛ [33].

Еще один весьма важный аспект коморбидности при ССЛ – это развитие демиелинизирующих заболеваний и множественного склероза, риск которых, по данным зарубежных исследователей, возрастает в четыре раза. Неврологические проявления ССЛ в виде демиелинизирующих заболеваний описаны специалистами в ряде публикаций. По данным S. Kokmaz *et al.*, у всех пяти пациенток с сочетанием ССЛ и демиелинизирующего заболевания имели место мутация M964V и ювенильный дебют ССЛ. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, является ли данное сочетание случайным или закономерным [34].

Что касается взрослой популяции пациентов с ССЛ, то наибольший интерес вызывает риск сердечно-сосудистой патологии и смертности у этой категории. Масштабное исследование было выполнено израильскими специалистами по сравнительному анализу частоты регистрации ИБС и показателя общей смертности в когортах пациентов с ССЛ (7670 человек) и в контрольной (7670 человек). Оказалось, что у пациентов с ССЛ за 15-летний период анализа ИБС развивалась достоверно чаще, чем в контроле (6,40 против 4,89%), риск ИБС при ССЛ возрастает на 44%. Наряду с этим в когорте ССЛ показатель смертности от разных причин также оказался достоверно выше, чем в группе сравнения. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что ССЛ существенно повышает сердечно-сосудистый риск [35].

Связь между тяжестью течения ССЛ и частотой регистрации коморбидной патологии оценена в работе M. Tezcan *et al.*, включавшей 158 пациентов с ССЛ. Показано, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями

были АГ, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ИБС, цереброваскулярная болезнь, ХОБЛ, ХБП (не обусловленная ССЛ). Частота регистрации указанной патологии достоверно превышала в группе пациентов с тяжелым течением ССЛ – 39,1 против 18,5% в группе с мягким течением ССЛ. Таким образом, тяжесть ССЛ влияет на вероятность развития целого спектра коморбидной патологии, что важно в плане усиления мер профилактики у пациентов с ССЛ [23].

### Современные аспекты фармакотерапии

Систематический обзор по анализу эффективности и безопасности медикаментозного лечения ССЛ на основании баз данных CENTRAL, MEDLINE, Embase и четырех национальных баз КНР был проведен Xi Yin *et al.*, он опубликован в 2022 году в Cochrane Database of Systemic Reviews [36]. Авторы включили в этот анализ 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали 312 пациентов с ССЛ. Более старые исследования были проведены по колхицину, исследования последней декады – преимущественно по биологическим агентам. Как следует из представленного заключения, 3-месячный курс колхицина в дозе 0,6 мг 3 раза в день снижает частоту повторных атак (уровень доказательности невысокий). Наряду с этим есть данные, что колхицин в дозе 0,5 мг 2 раза в день не снижал частоту эпизодов ССЛ. Не получено убедительных доказательств, что регулярный прием колхицина способствует уменьшению продолжительности атаки.

При сравнении препарата рилонацепт (Rilonacept) и плацебо не было получено убедительных доказательств его эффективности в плане предотвращения атак ССЛ на протяжении 3 месяцев, а также укорочения продолжительности и тяжести эпизодов ССЛ. Рилонацепт является лекарственным средством, используемым для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Рилонацепт является ингибитором интерлейкина-1 и представляет собой димерный слитый белок, состоящий из лигандсвязывающих доменов внеклеточных участков компонента рецептора интерлейкина-1 человека (IL-1R1) и вспомогательного белка рецептора IL-1 (IL-1RAcP), встроенных в кристаллизующуюся часть (Fc-область) IgG1 человека, которая связывает и нейтрализует IL-1.

Что касается других препаратов из группы ингибиторов интерлейкина-1, то они включают РКИ по анализу эффективности и безопасности анакинры и канакинумаба [37–44]. При сопоставлении анакинры и плацебо у 25 колхицин-резистентных пациентов было установлено, что анакинра снижает воспалительный ответ, прежде всего СРП. Вместе с тем не обнаружено достоверных различий по частоте эпизодов ССЛ в течение последующих 4 месяцев, а также различий по продолжительности атак и интервалов между атаками [36]. В отличие от этих данных, в исследовании Н. Vabaoglu *et al.*, представленном на конгрессе ЕУЛАР в 2018 году, было показано, что применение анакинры в режиме «по требованию» в комбинации с базисной терапией колхицином способствовало уменьшению эпизодов ССЛ, тяжести и продолжительности атак [37].

Результаты практического применения ингибиторов ИЛ-1 в педиатрической практике показали следующее. Из 40 с ювенильной ССЛ 34 пациента получали длительную терапию препаратами ИЛ-1, средняя продолжительность курса – более 3 лет, шесть человек получали ИЛ-1 «по требованию» (девочки-подростки с предменструальным синдромом). Следует отметить, что анакинра применялась в качестве препарата первой линии. Однако к последнему визиту только шесть пациентов оставались на анакинре, а 28 пациентов получали канакинумаб. Под влиянием проводимой антицитокиновой терапии достигнуто снижение частоты и тяжести атак, отмечалось достоверное уменьшение уровня СРБ [37, 38]. Таким образом, терапия ингибиторами ИЛ-1 рассматривается как эффективная альтернатива при колхицинорезистентности либо при плохой переносимости колхицина.

Результаты масштабного проспективного мультицентрового исследования RELIANCE были представлены специалистами из Германии в период с 2021 по 2023 год. В этом исследовании проведен анализ длительной терапии канакинумабом пациентов с периодическими синдромами, включенных в национальный регистр. Предварительные результаты долгосрочного наблюдения за пациентами с ССЛ показали, что на терапии канакинумабом достигнуты стойкая ремиссия и контроль симптомов заболевания при отсутствии значимых нежелательных явлений [39–41]. Приведенные данные согласуются с многочисленными работами, которые демонстрируют хорошую выживаемость препарата канакинумаб в реальной клинической практике [42, 43].

С учетом схемы введения препарата, его доказанной противовоспалительной активности и высокого профиля безопасности, канакинумаб рекомендован для лечения ССЛ и других аутовоспалительных заболеваний у пациентов разного возраста. Особенно востребована эта терапевтическая опция при недостаточном ответе на традиционную терапию колхицином либо при наличии непереносимости и (или) противопоказаний к использованию колхицина [36–43].

Подводя итог всему изложенному выше, необходимо еще раз подчеркнуть, что, несмотря на редкость регистрации ССЛ в российской популяции, целый ряд этнических групп нашего населения находятся в зоне риска. Следует учитывать, что у жителей Европы возможен более поздний дебют ССЛ, у представителей разных этносов нередко сочетание этого заболевания с другими иммуновоспалительными ревматическими процессами, что безусловно, затрудняет своевременную диагностику ССЛ. Клиническая манифестация ССЛ в значительной степени определяется генетическим профилем пациента, а именно – обнаружением специфических мутаций гена *MEFV*, что важно учитывать не только для верификации диагноза ССЛ, но и для оценки вероятности неблагоприятного течения с развитием АА-амилоидоза, а также колхицинорезистентности. В настоящее время наряду с традиционной терапией колхицином, которая позволяет контролировать ССЛ у значительной части пациентов, активнее применяются препараты антицитокинового действия из группы ингибиторов интерлейкина-1, позволяющие достигнуть

ремиссии у пациентов, резистентных к колхицину. Важным преимуществом ингибиторов интерлейкина-1 является их высокая эффективность, обусловленная таргетным действием на ключевые механизмы аутовоспалительного процесса, сочетающаяся с хорошим профилем безопасности, что имеет большое значение при ведении пациентов с коморбидной патологией и пациентов детского возраста.

#### Список литературы / References

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 16: 1447–1453.
2. S. Ozen et al. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: A new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jul 2006, 65 (7) 961–964. DOI: 10.1136/ard.2006.052688.
3. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (Прил. 4): 5–18. Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of autoinflammatory diseases in the 21st century. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2018; 56 (Suppl. 4): 5–18.
4. Ozen S. Familial Mediterranean Fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 253.
5. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (1): 60–77. Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Scientific and practical rheumatology*. 2016; 54 (1): 60–77.
6. Ozen S. et al. EULAR recommendations for management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 644–651.
7. Federici S. et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 799–805.
8. Gattorno M. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1025–1032.
9. Giancane G et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. (2014) 12 (Suppl. 1): 241.
10. A. Repa et al. Familial Mediterranean Fever (FMF): A Single Center Clinical-Genetic Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014, 73 Suppl 309. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3363.
11. A. Tanatar et al. Familial Mediterranean fever (fmf): a single center experience from Turkey. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 962. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.65580
12. T. Ishizuka et al. Clinical features and analysis of MEFV gene in 31 patients with familial Mediterranean fever (FMF). *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 1787–1788; DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1364.
13. F. Cosan, S. Arda, O. M. Gedar Totuk The frequency of exon-10 mutations in MEFV gene in "probable" diagnosed FMF patients according to tel hashomer criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 507; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7449.
14. S Yilmaz, E Tekgoz, FI Cinar, M Cinar The importance of R202Q polymorphism in clinical expression of FMF: A single center cross-sectional study. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2017, 76 (Suppl 2) 412–413. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4294.
15. 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.
16. Benedetti FD et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378: 1908–19.
17. T. Ishizuka et al. The association between clinical features and analysis of MEFV gene in 20 Japanese patients with familial Mediterranean fever (FMF). *Annals of the Rheumatic Diseases*. Jun 2019, 78 (Suppl 2) 1960; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1327.
18. O. Zhogova, U. Kaya Akca et al. Comparison of fmf clinical features between Turkish and Crimean Tatar children. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Jun 2021, 80 (Suppl 1) 930–931. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.817
19. A. Giese et al. Familial Mediterranean fever (FMF) – disease activity and quality of life in adult patients of Turkish ancestry living in Turkey or Germany. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2013, 71 (Suppl 3) 284–285. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2347.
20. N. A. Ayaz et al. Are children and adults having different phenotype and genotype of FMF? *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 553. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7202.

21. Okan Aydin, Serdal Ugurlu, Huri Ozdogan. Comparison of FMF patients with age of onset before 20 versus 40 years and over. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 586. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6560.
22. H. Babaoglu, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 571–572. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4766.
23. M. E. Tezcan et al. The severity of FMF may be associated with co-morbidities. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 1227–1228. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.801.
24. K. Ayar, E. K. Ozturk, O. Yesiloz. The association of common MEFV gene mutations with axial spondylarthritis in fmf patients: a retrospective study *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 1677–1678. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6721.
25. Ummusen Kaya Akca et al. Comorbidities in Familial Mediterranean fever. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1976.
26. H. Ozdogan, S. Ugurlu, B. Ergezen. The Pregnancy Outcomes in FMF Patients Who are Exposed to IL-1 Blockade with Anakinra *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2015, 74 (Suppl 2) 400–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5788.
27. S. Yildirim et al. Is there increase in the frequency of inflammatory diseases in the families of patients with FMF? DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6263.
28. M. Kiraci et al. Comparison of demographic and clinical features of FMF patients and patients with axial spondyloarthritis accompanying FMF. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3738.
29. N. Ziade, A. Nassar. Association of Spondyloarthritis and FMF and impact on disease phenotype: A systematic review of the literature. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6009.
30. R. Gallizi et al. Adherence to colchicine treatment and colchicine resistance in a multicentric FMF national cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 170–171. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1402.
31. T. Klein et al. The coexistence of FMF in Systemic Lupus Erythematosus patients – a cross sectional study. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2305.
32. E. Ozer et al. The frequency of Juvenile Spondyloarthritis in childhood FMF. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3419.
33. O. Alsparian et al. In FMF prevalent region are FMF and Behcet's disease associated? DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3896.
34. C. Kokmaz et al. Coexistence of demyelination disease and FMF. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular. 6273.
35. S. Tiosano et al. Increased risk of ischaemic heart disease and mortality among FMF patients – perspective from a big database. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4768.
36. Yin X, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in Familial Mediterranean fever. *Cochrane Database of systematic reviews* 2022, Issue 3. Art. No: CD 10893. DOI: 10.1002/14651858. CD 10893. Pub4.
37. H. Babaoglu et al. On demand use of anakinra for the attacks of familial Mediterranean fever (FMF). *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 507–508. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7198.
38. E. Sag et al. Anti-IL1 treatment in colchicine resistant pediatric FMF patients-real life data from the HELIOS registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 179–180. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1313.
39. J. Henes. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with familial Mediterranean fever (FMF) – interim analysis of the reliance registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2021, 80 (Suppl 1) 971–972. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3756.
40. J. Henes et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with familial Mediterranean fever (FMF) – interim analysis of the reliance registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2022, 81 (Suppl 1) 29–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4839.
41. J. Henes et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab in familial Mediterranean fever (FMF) – 36-month data from the reliance registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2023, 82 (Suppl 1) 1160–1161. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6123.
42. F. De Benedetti et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant FMF (CRFMF), traps and hids/mkd: Results from the pivotal phase 3 cluster trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 486–487. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5246.
43. K. Shehadeh et al. On demand canakinumab therapy for colchicine resistant familial Mediterranean fever (FMF) paediatric patients – a multicenter study. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2023, 82 (Suppl 1) 670–671. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6147.

Статья поступила / Received 19.09.23  
Получена после рецензирования / Revised 01.10.23  
Принята к публикации / Accepted 09.10.23

#### Сведения об авторах

**Бабаева Аида Руфатовна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID 0000-0002-7588-8089

**Калинина Елена Валерьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID 0000-0002-1762-6056

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

Автор для переписки: Бабаева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

#### About authors

**Babaeva Aida R.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID 0000-0002-7588-8089

**Kalinina Elena V.**, PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID 0000-0002-1762-6056

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

Для цитирования: Бабаева А.Р., Калинина Е.В. Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки. *Медицинский алфавит*. 2023; (31): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-8-14>.

For citation: Babaeva A.R., Kalinina E.V. Current clinical aspects of familial Mediterranean fever. *Medical alphabet*. 2023; (31): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-8-14>.

