

Лечение колхицинрезистентной периодической болезни: ретроспективное когортное исследование

М.В. Барсук, А.В. Новиков, В.В. Рамеев, Л.В. Козловская

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва

Для корреспонденции:
В.В. Рамеев, Москва
119435, Россолимо,
11/5. vvrameev@mail.ru.

Для цитирования:
Барсук М.В., Новиков
А.В., Рамеев В.В.,
Козловская Л.В. Лечение
колхицинрезистентной
периодической болезни:
ретроспективное когорт-
ное исследование. Клин
фармакол тер 2024;
33(2):49-55 [Barsuk M,
Novikov A, Rameev V,
Kozlovskaya L. Treatment
of colchicine-resistant
familial Mediterranean
fever: a retrospective
cohort study. Klini-
cheskaya farmakologiya i
terapiya = Clin Pharmacol
Ther 2024;33(2):49-55 (In
Russ.)]. DOI 10.32756/
0869-5490-2024-2-49-55.

Основа лечения периодической болезни (ПБ), или семейной средиземноморской лихорадки, — пожизненный прием колхицина, а в случае колхицинрезистентности или плохой переносимости препарата — применение канакинумаба — моноклональных антител, блокирующих интерлейкин (ИЛ)-1 β .

Цель. Оценить эффективность канакинумаба в лечении пациентов с ПБ, не отвечающих на колхицин или прекративших его прием из-за нежелательных эффектов.

Материал и методы. В исследование было включено 23 пациента с ПБ, получавших канакинумаб в стартовой дозе 150 мг каждые 4 или 8 недель. У 20 пациентов показанием к применению канакинумаба была колхицинрезистентность, т.е. сохранение приступов ПБ и повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) в межприступный период. Критериями ответа на лечение были снижение частоты и тяжести или полное прекращение приступов ПБ и снижение или нормализация уровня СРБ.

Результаты. Медиана длительности терапии канакинумабом составила 23 месяца (7-47). У 18 (78,2%) пациентов канакинумаб применяли в сочетании с колхицином в дозе 0,5-2 мг/сут. Во всей выборке медиана содержания СРБ снизилась с 35 (20; 67) до 4 (3; 12) мг/л. Ремиссия ПБ, характеризовавшаяся прекращением приступов заболевания и нормализацией содержания СРБ, была достигнута в 15 (65,2%) случаях. У 8 (34,8%) пациентов приступы ПБ также прекратились (у 4) или развились значительно реже, чем до назначения канакинумаба (у 4), однако содержание СРБ оставалось выше 5 мг/л, хотя и значительно снизилось по сравнению с исходным. У 8 из 14 пациентов терапия канакинумабом привела к купированию нефротического синдрома. Лечение канакинумабом было более эффективным в дозе 150 мг каждые 4 недели.

Заключение. Для оценки колхицинрезистентности при ПБ необходимо тщательно контролировать лабораторную активность заболевания. Применение пролонгированного ингибитора ИЛ-1 канакинумаба эффективно и безопасно при колхицинрезистентной ПБ.

Ключевые слова. Периодическая болезнь, аутовоспаление, колхицинорезистентность, непереносимость колхицина, ингибиторы ИЛ-1, канакинумаб.

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, — это наследственное заболевание, которое чаще встречается у армян, евреев-сефардов, арабов, турков и представителей других народов, проживающих в бассейне Средиземного моря, и характеризуется саморазрешающимися приступами асептического полисерозита (перитонита, плеврита и/или моноартрита) в сочетании с лихорадкой. Наряду с криопиринопатиями, гипериммуноглобинемией D и периодическим синдромом, связанным с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS), ПБ относят к моногенным аутовоспалительным заболеваниям, обусловленным генетически детерминированными нарушениями врожденного иммунитета [1,2]. Концепция “аутовоспаления” была сформулирована относительно недавно М. McDermott и D. Kastner и соавт., которые в 1999 г. описали несколько семей с TRAPS синдромом, проявлявшимся рецидивирующей лихорадкой, артритом, перитонитом, плевритом и мигрирующей эритемой. У всех пациентов отсутствовали аутоиммунные нарушения, в частности специфические аутоантитела, но определялась мутация в гене *TNFRSF1A*, кодирующем рецептор фактора некроза опухоли [1].

Круг известных аутовоспалительных заболеваний достаточно широк и включает в себя не только моногенные варианты, но и полигенные заболевания, обусловленные наследственными дефектами в нескольких звеньях врожденного иммунитета [3,4]. Существуют также приобретенные аутовоспалительные заболевания, примерами которых могут служить подагра, синдром “цитокинового шторма” при COVID-19 и других инфекциях, цитокин-опосредованные проявления, индуцированные монокло-

нальными гаммапатиями и другими опухолями. Более того, установлено, что большинство воспалительных заболеваний характеризуется сочетанием аутовоспалительных и аутоиммунных компонентов воспаления [5]. Например, при системной красной волчанке могут сочетаться аутоиммунные по механизму гломерулонефрит и гемолитическая анемия с преимущественно аутовоспалительными интерферопосредованными механизмами кожного или суставного поражения [6]. В патогенезе ревматоидного артрита ключевую роль играют аутореактивные Т-лимфоциты, индуцирующие формирование внутрисуставного паннуса, однако синовиальный экссудат представлен в основном нейтрофилами, а среди факторов, предрасполагающих к возникновению заболевания, большое значение имеет носительство патогенных изоформ главного комплекса гистосовместимости, функционирующего в составе дендритных клеток – типичных представительниц системы врожденного иммунитета.

Базовым механизмом аутовоспаления является гиперпродукция интерлейкина (ИЛ)-1 [7] вследствие внутрицитоплазматической активации макромолекулярного комплекса – криопириновой инфламмосомы. Название инфламмосомы дается по основному белку-сенсору [8]. Например, белок криопирин (NLRP3) распознает различные микробные продукты и эндогенные “сигналы опасности” – типовые молекулы-паттерны, характерные для целого ряда повреждающих патогенов (DAMPs) [9]. Активация этого белка приводит к объединению через ряд посредников (ASC, CARD-белки, кардиолипид и др.) с прокаспазами. В свою очередь, активация каспазы-1 инициирует продукцию провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-18 [7,9]. Хорошо изучены 8 основных типов инфламмосом, однако ключевым этапом запуска воспаления в системе врожденного иммунного ответа является активация именно криопириновой инфламмосомы [10]. Остальные инфламмосомы выполняют скорее вспомогательную роль. Так, пириновая инфламмосома (мутации пирина приводят к развитию ПБ [8,11,12]) регулирует процессы элиминации отработавших криопириновых инфламмосом, обеспечивая их деградацию в системе аутофагии. Инфламмосома NLRP3 может прямо или косвенно взаимодействовать и с другими белками, мутации которых приводят к аутовоспалительным заболеваниям, включая PSTPIP1 (при синдроме PAPA) [13]. Инфламмосома может быть основным инструментом в реализации воспаления при подагре [14], интерстициальных заболеваниях легких [15] и др.

Изучение механизмов воспаления, связанных с инфламмосомами, показало зависимость их функции от активности клеточного цитоскелета, что окончательно позволило обосновать давно замеченную эффективность колхицина при многих аутовоспалительных заболеваниях, особенно ПБ [16]. Колхицин нарушает интеграцию микротрубочек нейтрофилов и ингибирует их направленную миграцию [17], подавляет дегрануляцию и распространение провоспалительного сигнала,

опосредованного ИЛ-1. К настоящему времени эффективность колхицина на больших выборках убедительно доказана в профилактике как приступов ПБ, так и самого грозного осложнения заболевания – АА-амилоидоза [18–20]. Однако у 5–10% пациентов с ПБ лечение колхицином оказывается неэффективным, а часть больных прекращают прием препарата из-за нежелательных эффектов. По данным Н. Satiş и соавт. [21], в связи с побочными эффектами целевой дозы колхицина не удалось достичь у 18,7% пациентов. Нежелательные реакции включали диарею (10,8%), повышение активности аминотрансфераз (5,9%), лейкопению (1,1%), нарушение функции почек (1,3%) и миопатию (0,5%). При этом полная отмена препарата потребовалась лишь у 2% пациентов [21].

Эффективным методом лечения ПБ в случае непереносимости колхицина или колхицинрезистентности является применение ингибиторов ИЛ-1 [22,23], в частности канакинумаба, который представляет собой моноклональное антитело, взаимодействующее с ИЛ-1 β . В отличие от анакинры и рилонацепта, канакинумаб характеризуется высокой специфичностью в отношении ИЛ-1 β и в меньшей степени влияет на другие сигнальные пути, активируемые ИЛ-1. Кроме того, он обладает длительным периодом полувыведения (21–28 дней), что позволяет отказаться от частых инъекций и уменьшить количество постинъекционных осложнений. Коррекция дозы препарата не требуется при почечной и печеночной недостаточности [24]. Но главным преимуществом пролонгированного эффекта канакинумаба является более стойкая нормализация маркеров острой фазы воспаления, что является принципиальным фактором блокады амилоидогенеза.

Целью ретроспективного исследования было изучение эффективности канакинумаба в лечении пациентов с ПБ, не отвечающих на колхицин или прекративших его прием из-за нежелательных эффектов.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ПБ, которые получали канакинумаб в связи с непереносимостью колхицина или резистентностью к этому препарату. Критерием колхицинрезистентности считали устойчивое повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) более 5 мг/л по данным ежемесячного мониторинга в течение 6 месяцев. Кроме того, каждые 3 месяца оценивалась клиническая активность заболевания по индексу PGA (Physician Global Assessment – Индекс общей оценки здоровья врачом) в градации клинических проявлений минимальной (0), легкой (1), умеренной (2) и тяжелой (3) степени. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), протокол №02-24 от 29.01.2024.

Диагноз ПБ устанавливали с помощью критериев Tel-Hashomer [25], модифицированных критериев A. Livneh [25] и классификационных критериев Eurofever [26] и Eurofever/PRINTO [27] и подтверждали при молекулярно-генетическом исследовании гена *MEFV* (наличие одной или двух патогенных мутаций). Для оценки тяжести течения ПБ использовали критерии, предложенные M. Pras и соавт.

[28]. Диагноз АА-амилоидоза устанавливали по результатам биопсии почки, прямой кишки, подкожно-жировой клетчатки или печени.

Критерием эффективности считали ответ на лечение канакинумабом, который оценивали на основании динамики количества приступов ПБ и содержания СРБ. Выделяли полную ремиссию болезни при прекращении типичных приступов и устойчивой нормализации уровня СРБ в течение по крайней мере 12 мес и частичный ответ, характеризовавшийся значительным снижением количества приступов и/или содержания СРБ.

Нормальность распределения количественных переменных проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, приведены медианы и межквартильный размах (IQR), для качественных переменных – доля в процентах. Статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнялась в программе Statistica версия 10,0.

Результаты

В исследование были включены 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин, медиана возраста 44 года) с ПБ, получавших канакинумаб (табл. 1). Медиана возраста на момент начала болезни составила 9 лет, однако этот показатель варьировался в широких пределах, а у 10 пациентов первые приступы ПБ появились в возрасте старше 16 лет. Диагноз ПБ устанавливали с опозданием (медиана возраста 32 года).

Основными клиническими проявлениями ПБ были приступы лихорадки (91,3%) и абдоминалгии (82,6%), реже встречались торакалгии (47,8%) и атаки острого экссудативного моноартрита крупных суставов (47,8%). Последние обычно возникали совместно с перитонитом в рамках типичных приступов ПБ. Редким (8,7%) вариантом суставного синдрома были деструктивные формы артрита с эрозированием суставной поверхности и развитием деформаций и анкилозов. Следует отметить, что у 8 (34,8%) пациентов не было типичных атак полисерозита, а приступы ПБ характеризовались повышением температуры тела и неясными болями в животе и/или грудной клетке. У 6 (26,1%) пациентов были проведены оперативные вмешательства на брюшной полости (в основном аппендэктомия). Реже других проявлений ПБ отмечались миалгии (13,1%) и кожные высыпания (21,8%). Только у одной пациентки во время приступов наблюдалась характерная рожеподобная эритема в области голеностопного сустава, у остальных определялась макулопапулезная сыпь. Во время приступов у всех больных отмечалось значительное увеличение содержания СРБ. Приступы ПБ обычно продолжались 2-3 суток, однако наблюдались и затяжные приступы.

У 19 (82,6%) из 23 пациентов был диагностирован АА-амилоидоз, проявляющийся протеинурией и подтвержденный при гистологическом исследовании. У 14 пациентов развился нефротический синдром, а у 10 – хроническая почечная недостаточность, потребовавшая заместительной почечной терапией. Семи пациентам была выполнена трансплантация почки.

У всех пациентов диагноз ПБ был подтвержден при

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных ПБ, леченных канакинумабом

Параметры	Значения
Мужчины, n (%)	13 (56,5)
Возраст на момент назначения канакинумаба, лет	44 (35-53)
Медиана возраста начала ПБ, лет	9 (4-29)
Возраст к моменту установления диагноза, лет	32 (16-38)
Клинические проявления, n (%)	
Лихорадка	21 (91,3)
Абдоминалгии	19 (82,6)
Изолированный перитонит	9 (39,15)
Торакалгии	11 (47,8)
Изолированный плеврит	2 (8,7)
Кожные высыпания	5 (21,8)
Макулопапулезная сыпь	3 (13,1)
Рожеподобная эритема	1 (4,4)
Гангренозная пиодермия	1 (4,4)
Суставной синдром	
Артралгии	19 (82,6)
Экссудативный острый артрит	11 (47,8)
Хронический деструктивный артрит	2 (8,7)
Миалгии	3 (13,1)
АА-амилоидоз	19 (82,6)
Нефротический синдром	14 (60,9)
Гемодиализ	10 (43,5)
Трансплантация почки	7 (30,4)
Мутации <i>MEFV</i> , n (%)	
Гомозиготные	13 (56,5)
Компаунд-гетерозиготные	8 (34,8)
Гетерозиготные	2 (8,7)
Другие мутации, n (%)	
<i>TNFAIP3</i>	1 (4,4)
Экспрессия HLA-B27, B51	2 (8,7)
Лечение колхицином, n (%)	
0,5 мг/сут	3 (13,1)
1,0 мг/сут	6 (26,1)
1,5 мг/сут	3 (13,1)
2,0 мг/сут	6 (26,1)
Отменен	4 (17,5)
Не получали	1 (4,4)

ТАБЛИЦА 2. Носительство мутаций гена *MEFV* у больных ПБ, получавших терапию канакинумабом

	<i>M694V</i>	<i>M680I</i>	<i>V726A</i>	<i>R761H</i>	<i>E148Q</i>	Гетерозигота
<i>M694V</i>	12 (52,2)	3 (13,1)	3 (13,1)	-	-	2 (8,7)
<i>M680I</i>	-	1 (4,4)	-	-	1 (4,4)	-
<i>V726A</i>	-	-	-	1 (4,4)	-	-
Всего	12 (52,2)	4 (17,4)	3 (13,1)	1 (4,4)	1 (4,4)	2 (8,7)

Примечание: по горизонтали – первая мутация, по вертикали – вторая

молекулярно-генетическом исследовании. Примерно у половины пациентов отмечалось гомозиготное носительство типичной мутации *M694V* или несколько более редкой *M680I*, у трети – компаунд-гетерозиготное носительство, т.е. наличие двух патогенных мутаций, но расположенных в разных позициях (табл. 2). Такое носительство по клиническому значению приравнивается к гомозиготному. Таким образом, у большинства пациентов выявлена характерная для аутосомно-рецессивного заболевания генетическая структура, однако у 2 (8,7%) пациентов развитие заболевания наблюдалось на фоне гетерозиготного носительства мутации *M694V*. У обеих гетерозигот отмечались атипичные проявления ПБ без четких атак перитонита, хотя у оставшихся 6

пациентов с атипичным течением заболевания определялось гомозиготное носительство характерной мутации *M694V* (у 2) или компаунд-гетерозиготное носительство (у 4). У одной пациентки гомозиготность по *M694V* сочеталась с гетерозиготной мутацией гена *TNFAIP3*, характерной для аутосомно-доминантного Бехчет-подобного семейного аутовоспалительного синдрома. У другого пациента выявлена экспрессия HLA-B27 и еще у одной – HLA-B51. Такой сложный вариант наследования заболевания указывает на высокую вероятность поливалентного фенотипа воспаления, что может лимитировать потенциальный эффект блокаторов ИЛ-1 и/или колхицина и потребовать назначения многокомпонентной терапии, направленной не только на блокаду механизма инфламмосомпатии и контроль актино-миозинового цитоскелета провоспалительных фагоцитов, но и уменьшение продукции ИЛ-6 и/или экспрессии интерферонов.

Причиной назначения канакинумаба у 20 (87,0%) пациентов была колхицинрезистентность, т.е. сохранение приступов ПБ и высокие уровни СРБ в межприступный период (медиана 35 мг/л). Показателем неэффективности терапии колхицином служила также высокая частота АА-амилоидоза в исследованной выборке. У 7 (30,4%) пациентов дополнительным доводом в пользу применения канакинумаба была необходимость подавления воспаления в рамках подготовки к трансплантации почки. Одной пациентке трансплантация почки проводилась дважды в связи с гибелью первого трансплантата. При этом повторная трансплантация была выполнена уже после назначения канакинумаба, что позволило обеспечить хорошую выживаемость трансплантата. У одного пациента канакинумаб был назначен спустя 1 год после трансплантации почки, так как высокие уровни СРБ определяли риск развития амилоидоза в трансплантате.

Еще у 2 пациентов удалось достичь полной ремиссии ПБ при приеме колхицина в дозе 2 мг/сут, однако выраженные побочные эффекты в виде миопатии или лекарственного гепатита потребовали снижения дозы колхицина с последующим возобновлением приступов болезни. У 1 пациента с АА-амилоидозом, требующим лечения гемодиализом, колхицин не применяли, учитывая отсутствие клинических критериев ПБ. У пациента наблюдались атипичные приступы, однако диагноз ПБ подтверждался наличием гетерозиготного носительства мутации *M694V* и сохранением высоких уровней СРБ. Высокая эффективность канакинумаба, лечение которым привело к нормализации содержания СРБ, подтвердила правильность диагностической концепции и выбранной тактики ведения.

Медиана длительности терапии канакинумабом составила 23 месяца (7-47). У 10 (43,5%) пациентов по административным причинам отмечались перерывы в лечении канакинумабом, сопровождавшиеся возобновлением неполных приступов ПБ. У 18 (78,2%) из 23 пациентов канакинумаб применяли в сочетании с колхицином в дозе 0,5-2 мг/сут. У 4 из них колхицин позд-

нее был отменен в связи с трансплантацией почки и необходимостью назначения циклоспорина А или иных препаратов, плохо совместимых с колхицином.

Ремиссия ПБ, характеризовавшаяся прекращением приступов заболевания и нормализацией содержания СРБ, была достигнута в 15 (65,2%) случаях, в то время как у 8 (34,8%) пациентов наблюдался частичный ответ на лечение, учитывая сохранение повышенных уровней СРБ, хотя медиана его содержания снизилась в 3,5 раза по сравнению с исходной. Следует отметить, что у 4 из 8 пациентов приступы ПБ на фоне лечения канакинумабом прекратились, а у 4 их частота и тяжесть значительно снизились. Во всей выборке медиана содержания СРБ снизилась с 35 (20; 67) до 4 (3; 12) мг/л. У 8 из 14 пациентов терапия канакинумабом привела к купированию нефротического синдрома.

Канакинумаб назначали в дозе 150 мг каждые 8 недель у 8 пациентов и в дозе 150 мг каждые 4 недели у 15. Первая схема была недостаточно эффективной и позволила достичь ремиссии только в 1 случае, в то время как остальные 7 пациентов были переведены на введение препарата каждые 4 недели.

Переносимость канакинумаба была хорошей. Нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, мы не наблюдали.

Обсуждение

Клиника им. Е.М. Тареева в течение нескольких десятилетий занимается проблемой ПБ. В 1973 г. в монографии О.М. Виноградовой “Периодическая болезнь” был обобщен опыт наблюдения за 150 больными ПБ [29]. Позднее О.М. Виноградова и соавт. установили, что лечение ПБ колхицином позволяет достичь полного прекращения приступов заболевания в 85% случаев [20]. Это создавало впечатление о том, что проблема лечения ПБ в целом решена. Тем не менее, последующие исследования показали, что этот вывод является неоправданно оптимистичным в связи с низкой приверженностью к длительной терапии колхицином, возможностью резистентности к этому препарату или плохой его переносимостью. Наш опыт свидетельствует о том, что около половины пациентов с ПБ (45%) применяют колхицин нерегулярно даже при отсутствии каких-либо нежелательных реакций. Доля таких пациентов особенно велика при редких приступах ПБ, что снижает мотивацию на лечение. Некоторые пациенты превратно интерпретируют рекомендации врачей и принимают колхицин только во время приступов, хотя препарат целесообразно использовать для их профилактики, а не купирования. Отражением неудовлетворительных результатов лечения колхицином может служить очень высокая частота АА-амилоидоза, которая в нашей выборке (n=240) составила 56% [30]. При этом к моменту выявления амилоидоза большинство пациентов не получали лечение колхицином или принимали препарат в недостаточной дозе. В настоящее время нам удалось добиться значительного увеличения доли пациентов (до 75-80%), которые полностью выполняют

рекомендации по лечению колхицином, что позволяет надеяться на улучшение результатов терапии, включая снижение риска развития или прогрессирования АА-амилоидоза.

Другой проблемой является резистентность к лечению колхицином, который не всегда позволяет достичь ремиссии ПБ и избежать развития АА-амилоидоза [31–34]. Традиционное понятие колхицинрезистентности учитывает влияние колхицина лишь на тяжесть и частоту приступов, однако оно по-разному трактуется исследователями. Так, эксперты Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) [35] определяют колхицинрезистентность как сохранение по крайней мере одного приступа ПБ в месяц у приверженных к лечению пациентов, которые получают максимальную переносимую дозу колхицина не менее 6 мес. M. Lidag и соавт. в качестве критерия неэффективности стандартной терапии предлагают более строгий критерий – 1 приступ каждые 3 месяца при условии лечения колхицином в дозе не менее 2 мг/сут [36], а E. Ben-Chetrit и H. Ozdogan [37] предложили оценивать эффективность проводимой терапии по снижению частоты приступов на 50%. Главным упущением данного подхода является недостаточное внимание к субклинической воспалительной активности ПБ, которая создает риск развития АА-амилоидоза не меньше клинических ее проявлений. В связи с этим S. Ozen и соавт. разработали шкалу FMF50, которая наряду с клиническими признаками (изменение частоты и продолжительности приступов ПБ, общая оценка тяжести заболевания врачом и пациентом) включает в себя и лабораторные показатели активности, в том числе содержание СРБ, сывороточного амилоидного протеина (SAA) и СОЭ [32]. Критерием эффективности по этой шкале является уменьшение по крайней мере 5 из 6 параметров на 50% и более при отсутствии какого-либо ухудшения по любому из них. Похожий подход к оценке результатов терапии колхицином предложили французские и израильские ученые [38], которые рекомендовали учитывать при диагностике колхицинрезистентности не только сохранение частых приступов ПБ (≥ 6 в год или > 3 в течение 4–6 месяцев) на фоне приема максимальных терапевтических доз колхицина, но и повышение двух из трех реактантов острой фазы (СРБ, СОЭ и/или SAA). В данном случае белки острой фазы воспаления рассматриваются как признаки активности, наряду с клиническими проявлениями. С нашей точки зрения, лабораторные показатели воспаления следует считать наиболее важными критериями персистирующей активности заболевания. При их адекватной оценке отсутствует необходимость подсчитывать частоту и оценивать клиническую тяжесть приступов. Концентрация в крови SAA, откладывающегося в составе амилоида (или косвенная оценка его концентрации по уровню СРБ), является определяющим фактором амилоидогенеза и требует тщательного мониторинга, учитывая вариабельность этих параметров и их зависимость от провоспалительных факторов разной природы.

Среди более 240 пациентов с ПБ, которые наблюдаются в клинике им. Е.М. Тареева, лечение канакинумабом было начато в 23 случаях, т.е. примерно в 10%. Основным показанием к назначению ингибитора ИЛ-1 служила колхицинрезистентность, характеризовавшаяся сохранением приступов ПБ и признаков воспаления в межприступный период (медиана содержания СРБ 35 мг/л), реже – побочные эффекты, требовавшие отмены колхицина. У большинства пациентов имелись признаки АА-амилоидоза, наличие которого также диктовало необходимость в более строгом контроле воспалительной активности с целью профилактики прогрессирования поражения почек или подготовки пациента к трансплантации почки. Наше исследование подтверждает эффективность канакинумаба в лечении ПБ, в том числе осложнившейся АА-амилоидозом. На лечение ингибитором ИЛ-1 β ответили все пациенты, причем у 2/3 из них удалось достичь полной ремиссии заболевания, т.е. прекращения приступов ПБ и нормализации содержания СРБ, в то время как в остальных случаях частота и тяжесть приступов и уровень СРБ значительно снизились. Более того, у пациентов с АА-амилоидозом с поражением почек лечение канакинумабом привело к купированию нефротического синдрома в 8 из 14 случаев, а у 7 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью позволило успешно выполнить трансплантацию почки.

Наши данные согласуются с результатами двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования CLUSTER, в которое были включены 63 пациента с колхицинрезистентной ПБ, а также 72 пациента с гипериммуноглобинемией D и 46 пациентов с TRAPS [21]. Критериями включения в это исследование служили повышение уровня СРБ более 10 мг/л и общая оценка активности болезни врачом ≥ 2 по 5-балльной шкале. Рандомизированным пациентам назначали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно или плацебо каждые 4 недели. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых был достигнут полный ответ через 15 дней (индекс активности < 2 и уровень СРБ ≤ 10 мг/л) и отсутствовали повторные приступы в течение 16 недель. Среди пациентов с ПБ частота полного ответа составила 61% в группе канакинумаба и всего 6% в группе плацебо. При включении в анализ пациентов, у которых дозах канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели в связи с недостаточностью эффективностью лечения, частота полного ответа среди пациентов с ПБ увеличилась до 71%. При отсутствии полного ответа терапия канакинумабом сопровождалась значительным сокращением числа и длительности приступов ПБ. Продолжение лечения канакинумабом у больных, достигших полного ответа, позволило сохранить достигнутый эффект в течение 24 недель у всех пациентов с ПБ. Важно отметить, что терапия канакинумабом у большинства пациентов привела к снижению содержания SAA в сыворотке менее 20 мг/л. Такой уровень SAA позволяет избежать развития или прогрессирования АА-амилоидоза. При поддержа-

вающей терапии примерно у половины пациентов с ПБ для профилактики приступов было достаточно введения препарата каждые 8 недель.

Заключение

Основными причинами недостаточной эффективности лечения колхицином у пациентов с ПБ являются низкая приверженность к терапии или резистентность к препарату, который в части случаев не обеспечивает адекватное подавление воспалительной активности. При колхицинрезистентной ПБ или невозможности применения колхицина из-за побочных эффектов или противопоказаний целесообразно назначение ингибиторов ИЛ-1, прежде всего оказывающих пролонгированное действие. Наше ретроспективное исследование подтверждает высокую эффективность канакинумаба, лечение которым позволило достичь ответа у всех пациентов с колхицинрезистентной ПБ, а у 2/3 из них — полной ремиссии заболевания, характеризовавшейся прекращением приступов и нормализацией содержания СРБ. Начинать лечение канакинумабом следует в дозе 150 мг каждые 4 недели.

Конфликт интересов: нет.

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
- Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010;140(6):784-90.
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021;20(4):102774.
- Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):5-13. [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):5-13 (In Russ.)].
- El-Shehiny EM, Zahran ES, Shoeib SA, Habib ES. Bridging autoinflammatory and autoimmune diseases. *Egypt J Intern Med* 2021;33(1):11.
- Sim TM, Ong SJ, Mak A, Tay SH. Type I interferons in systemic lupus erythematosus: A journey from bench to bedside. *IJMS* 2022;23(5):2505.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror Autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27(1):621-68.
- Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. *Клин фармакол тер* 2020;29(4):49-60 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):49-60 (In Russ.)].
- Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* 2014;157(5):1013-22.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356(23):2361-71.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
- Bernot A, Clepet C, et al. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
- Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clinic Proc* 1997;72(7):611-5.
- Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(7081):237-41.
- Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008;9(8):847-56.
- Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
- Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Amer J Med* 2015;128(5):461-70.
- Twig G, Livneh A, Vivante A, et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):704-9.
- Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001-5.
- Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Чегаева Т.В. Современная тактика в лечении амилоидоза. *Тер архив* 1990;(6):139-45.
- Satiş H, Armağan B, Bodaklı E, et al. Colchicine intolerance in FMF patients

- and primary obstacles for optimal dosing. *Turk J Med Sci* 2020;50(5):1337-43.
- Hentgen V, Vinit C, Fayad A, Georjin-Lavialle S. The use of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients: A narrative review. *Front Immunol* 2020;11:971.
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908-19.
- Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(6):e1-18.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthr Rheum* 1997;40(10):1879-85.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799-805.
- Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1025-32.
- Pras E, Livneh A, Balow JE, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75(2):216-9.
- Виноградова О.М. Периодическая болезнь. Москва: Медицина; 1973.
- Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):36-43. [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):36-43 (In Russ.)].
- Batu ED, Şener S, Arslanoglu Aydin E, et al. A score for predicting colchicine resistance at the time of diagnosis in familial Mediterranean fever: data from the TURPAID registry. *Rheumatology* 2024;63(3):791-7.
- Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):897-901.
- Ozen S, Kone-Paut I, GŞA A. Colchicine resistance and intolerance in familial Mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthr Rheum* 2017;47(1):115-20.
- Corsia A, Georjin-Lavialle S, Hentgen V, et al. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):54.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):644-51.
- Lidar M. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthr Rheum* 2004;33(4):273-82.
- Ben-Cherit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF - definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4 Suppl 50):S49-51.
- Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthr Rheum* 2013;43(3):387-91.

Treatment of colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a retrospective cohort study

M. Barsuk, A. Novikov, V. Rameev, L. Kozlovskaya

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Lifelong administration of colchicine is the mainstay of treatment for familial Mediterranean fever (FMF), whereas canakinumab, a monoclonal antibody that blocks the effects of interleukin (IL)-1 β , can be used in case of colchicine resistance or its poor tolerability.

Aim. To evaluate the effectiveness of canakinumab in the treatment of FMF patients with colchicine resistance or intolerance.

Material and methods. We followed 23 patients with FMF who received canakinumab at a starting dose of 150 mg every 4 or 8 weeks. In 20 patients, the indication for the use of canakinumab was colchicine resistance, that is, persistence of FMF symptoms and elevated C-reactive protein (CRP) levels between attacks. Treatment response criteria included reduction in frequency, severity, or complete cessation of FMF attacks and reduction in CRP levels.

Results. The median duration of canakinumab therapy was 23 months (7-47). In 18 (78.2%) of 23 patients, canakinumab was used in combination with colchicine at a dose of 0.5-2 mg/day. In the whole population, median CRP decreased from 35 (20; 67) to 4 (3; 12) mg/L. Remission of FMF, character-

ized by alleviation of disease attacks and normalization of CRP level, was achieved in 15 (65.2%) cases, whereas in 8 (34.8%) patients there were significant clinical improvement and reduction in CRP level, although the latter did not reach the normal values. In 8 of 14 patients, canakinumab therapy resulted in relief of nephrotic syndrome. Treatment with canakinumab was more effective at a dose of 150 mg every 4 weeks.

Conclusion. Laboratory disease activity should be carefully monitored to assess colchicine resistance in FMF. The use of the long-acting IL-1 inhibitor canakinumab is effective and safe for colchicine-resistant FMF.

Keywords: *familial Mediterranean fever, autoinflammation, colchicine resistance, colchicine intolerance, IL-1 inhibitors, canakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Rameev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Barsuk M, Novikov A, Rameev V, Kozlovskaya L. Treatment of colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):49-55 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-49-55.