

Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению

В.В. Рамеев¹, А.Х. Симонян², М.В. Богданова³,
Л.В. Лысенко (Козловская)¹, С.В. Моисеев¹

¹Клиника им. Е.М. Тареева, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва
²Кафедра внутренних болезней Ереванского медицинского университета им. Гераци, Ереван,
³Главный клинический госпиталь МВД, Москва

Для корреспонденции:
В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru.

Для цитирования:
Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):56-68. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):56-67 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67.

В обзоре представлены подробные данные с использованием результатов собственных исследований об эволюции взглядов в России и за рубежом на патогенез, диагностику и лечение периодической болезни, или семейной средиземноморской лихорадки. Показано важное значение этого заболевания как базовой модели для изучения аутовоспаления.

Ключевые слова. *Периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, колхицин, канакинумаб.*

В предисловии к известной монографии О.М. Виноградовой “Периодическая болезнь”, изданной в 1973 г., академик Евгений Михайлович Тареев пишет: “Изучение редких болезней как новых, так и особенно древних представляет большой смысл и интерес. При исследовании этих болезней врач-клиницист удостоверяется, что медицине известны не все существующие нозологические единицы, что есть не этикетированные, не занесенные в каталог болезненные формы. В наш век едва ли приемлема позиция, когда считали, что основные задачи понимания, познания болезненных форм в целом и у индивидуального больного в частности решаются на стыке клиники и патологической анатомии или, как образно говорил Вирхов, при встрече клинициста с патологоанатомом на середине пути от палаты к прозектуре. Встреча с “редкими”, “новыми” болезнями особенно ярко указывает на порочную тенденцию суживать горизонт медицинской науки. Стремление вместить в прокрустово ложе программ медицинских вузов массу добытых, не всегда достоверных фактов, создающих видимость законченного целого в виде цикла медицинских дисциплин, порождает скептицизм у молодых врачей и даже зрелых педагогов в отношении новых и редких болезней, к которым принадлежит периодическая болезнь. Изучение “древних” болезней имеет особый аромат фольклора древней медицины, истории прошедших культур, религий, борьбы наций за существование.

Все это имеет прямое отношение к периодической болезни”.

Далее Е.М.Тареев описывает трудности, возникшие на пути признания клиницистами реальности существования этой болезни: “Для описания редких, новых болезней требуется тонкое чувство общего клинициста и в первую очередь интерниста, способного выявить функциональные поражения внутренних органов, подтвердить их затем лабораторно-инструментальными методами. Свыше 15 лет пришлось наблюдать больных “удивительной” болезнью, ломавшей многие устоявшиеся представления о последовательности развития синдромов, генезе лихорадок и т.п. Первоначально поражала почти “анекдотическая” повторяемость абдоминального синдрома и его дублеров — торакального, суставного — в течение многих лет, без выраженных спячных знаков, обычных для любой воспалительной реакции и даже стерильно произведенной лапаротомии. Прежде всего надо было удостовериться самим врачам нашего коллектива. Лишь тогда (в 1959 г.) мы выступили с демонстрацией больного периодической болезнью на заседании Московского терапевтического общества. Далее шел процесс выкристаллизовывания клинического полотна периодической болезни. Следующий этап ознаменовался нашим стремлением убедить врачей. К сожалению, ряд “ученых” сознательно упорствуют в признании таковой”. Е.М. Тареев заключает “Можно смело сказать, что подобной монографии о периодической болезни нет в мировой литературе”. Несмотря на то, что в 2023 г. монографии О.М. Виноградовой исполнится 50 лет, до настоящего времени эта энциклопедическая по своему характеру монография по-прежнему актуальна, каждый, “кто в дальнейшем будет серьезно изучать периодическую болезнь, сможет найти отправные пункты для своих исследований”.

Мы позволили себе столь пространные цитаты, поскольку многие тезисы Е.М. Та -

ре ева сохраняют свою актуальность сегодня по разным вопросам клинической практики, особенно в условиях характерного для нынешнего времени доминирования проблем экономического характера над, казалось бы, чисто научными и теоретическими дискуссиями. В итоге, в условиях догмата о безальтернативности доказательной медицины отдельному врачу стало очень трудно обосновывать свою логически выверенную и подкрепленную практикой точку зрения по конкретным клиническим вопросам, а примат научной статистики над философски правильным логическим рассуждением, по сути, стал способен перевернуть на противоположный классический принцип клинической медицины “лечить больного, а не болезнь”. Сам научный метод в таких условиях, скованный схоластикой средних значений, также теряет предпосылки для выдвижения новых идей. Вызывает сомнения, что в подобных условиях Генри Беккерель в 1896 г. смог бы зафиксировать свое внимание на феномене радиоактивности солей урана, выскрывающемся из среднего фона, и что супруги Кюри в 1898 г. имели бы возможность организовать и опубликовать исследования, подтвердившие наличие новой радиоактивной субстанции – радия.

Первые описания периодической болезни. Клиническая картина заболевания

Периодическая болезнь (ПБ) более известна в англоязычной литературе под названием “семейная средиземноморская лихорадка”. Первое наблюдение ПБ по свидетельству Н. Reimann [1,2] было опубликовано в 1629 г. Aubrey, который сообщил о своем страдании, проявляющемся ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые 2 недели, позже ежемесячно, один раз в 3 месяца, один раз в полгода.

Е. Janeway и Н. Mosental (1908 г.) наблюдали у шестнадцатилетней еврейки “необычный пароксизмальный синдром” в виде лихорадки и абдоминальных болей, повторяющихся каждую пятницу [3]. Н. Alt и М. Barker (1930 г.) описали двух братьев армян, страдающих с детства приступами абдоминальных болей с лихорадкой, которые продолжались в течение 1-2 суток и рецидивировали каждые 3-4 дня [4]. М. Levine и С. Richter (1935 г.) лечили одного еврея и двух армян с повторяющимися болями в животе, считая их проявлением болезни Шенлейна-Геноха [5]. В Армении это заболевание было впервые описано Л.А. Оганесяном и В.М. Авакяном в 1938 г. под названием “шестидневная лихорадка” у 7 армян [6]. Болезнь проявлялась абдоминальгией с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и увеличением СОЭ. Приступ рецидивировал через различные промежутки времени, нередко через 6 дней. Исследователи предполагали инфекционную природу болезни.

Как нозологически самостоятельная единица ПБ была выделена S. Siegal в 1945 г. под названием “доброкачественный пароксизмальный перитонит”, который описал данное заболевание у 11 больных и подчеркнул распространенность его среди евреев и армян [7]. А

почти одновременно с S. Siegal в 1948 г. Н. Reimann [2] на основании 6 наблюдений объединил под общим термином “периодическая болезнь” ряд синдромов, включающих периодическую лихорадку, доброкачественный пароксизмальный перитонит, циклическую нейтропению и перемежающуюся артралгию. Основными критериями считались периодичность и доброкачественность течения. По этой причине понятие “периодическая болезнь” стало очень широким.

Н. Heller (1955 г.) назвала болезнь семейной средиземноморской лихорадкой, показав ее преимущественное распространение среди армян, евреев и арабов, предки которых жили в Средиземноморском регионе [8]. Связь с этнической принадлежностью наблюдалась также в исследованиях на больших группах больных. Так, из 253 больных ПБ, обследованных Н. Heller и др. (1961), 158 были евреями-сефардами, 54 – армянами, 20 – арабами, 1 – турком, 1 – итальянцем [9]. По данным S. Sohar (1967 г.), из 357 больных ПБ 200 были евреями, 87 – армянами, 38 – арабами [10]. Показано, что среди евреев-сефардов – потомков евреев, покинувших Испанию в 1492 г., частота ПБ составляет 1:250 – 1:1000, среди евреев-ашкенази, предки которых населяли Восточную Европу – 1:73000 [11], среди армян Калифорнии – 1:500 [12]. В Армении число больных с ПБ достигает 30000 (11:1000) [13].

К 1973 г. О.М. Виноградова и соавт. обследовали 150 пациентов с ПБ, а скрупулезный анализ клинических проявлений в этой репрезентативной группе больных позволил исчерпывающе описать по выражению Е.М.Тареева “клиническое полотно” заболевания [14]. Среди этих больных преобладали мужчины (105 против 45 женщин) и лица армянской национальности (133 из 150, евреев – 9, азербайджанцев – 2, грузин – 1 и араб – 1). У 56 из 150 больных родственники также страдали ПБ, причем только у 21 болели оба или один из родителей. Всего больных родственников было выявлено 91 человек, среди которых женщин было 26. Таким образом, данные клиники им. Е.М. Тареева подтверждали рещесивный характер наследования болезни, не сцепленный с полом. Заболевание у 49,3% больных развивалось в возрасте до 10 лет, еще у 26% – до 20 лет и у 18% – до 30 лет. В более старшем возрасте случаи развития ПБ были единичными, в том числе у одного пациента – в возрасте 50 лет, однако этот факт скорее указывает на возможность скрытого субклинического течения заболевания и может объяснять возможность так называемого фенотипа II, при котором вторичный АА-амилоидоз развивается без предшествующих клинически явных воспалительных атак ПБ.

Преимущественная локализация воспаления в период пароксизма позволила в тот период выделить четыре клинических варианта течения заболевания, самый частый абдоминальный (95,3%) и более редкие торакальный (28,0%), суставной (37,3%) и лихорадочный (16,7%). Однако, по всей видимости, не следует строго различать эти клинические варианты, так как у многих больных, как свидетельствуют сама О.М. Вино -

градова и анализ собственных данных, могут сочетаться абдоминальный и торакальный синдромы или может происходить смена клинического варианта с абдоминального на торакальный и наоборот. Поэтому в обычной практике предпочтительным представляется простое перечисление основных клинических синдромов при формулировании клинического диагноза, например, абдоминально-торакально-лихорадочный вариант и т.п.

Значительное место в своей монографии О.М. Виноградова уделяет описанию предвестников приступа и указывает, что 90,9% больных способны предсказать наступление воспалительной атаки, преимущественно по признакам диспепсического характера – отсутствию аппетита или дискомфорту в животе, реже недомоганию, ломоте в теле. Около трети больных жаловались на депрессию, иногда их беспокоили зуд в анальной зоне, резь при мочеиспускании и др. Предвестники приступа возникали за 1-12 ч (72,0% больных), реже – за 1-2 дня (14,7%) до атаки.

Абдоминальный приступ обычно начинался с локальной боли в животе с последующим распространением на всю область живота, при этом у 100% больных отмечалось напряжение мышц живота и у 97,3% – симптомы раздражения брюшины. Столь же часто (у 81-94% больных) происходило ослабление перистальтики, проявлявшееся задержкой газов, запором, со слов больных “все замирает”. Одновременно с распространением боли в животе больных беспокоило познабливание и развивалась лихорадка. Общая длительность лихорадки по данным О.М. Виноградовой у 56,7% больных составляла 1 сутки, у 26,7% – менее суток, у 10,0% – 2 суток, только у 2,0% больных период лихорадки мог затягиваться на 4-5 суток. Период максимальной лихорадки у 84,0% больных не превышал 12 ч.

Драматизм приступов связан с имитацией симптомов острой хирургической абдоминальной катастрофы, которая у 63,7% больных в силу малой информированности хирургов об этом заболевании сопровождалась проведением хирургического вмешательства, нередко повторного. Обычно проводили аппендэктомию (52%), реже холецистэктомию (12%), лапаротомию (13%), единичные больные были подвергнуты грыжесечению, спленэктомии или нефрэктомии. О.М. Виноградова ссылается на работу S. Siegal, который опубликовал наблюдение 63-летней пациентки, четыре раза подвергнутой оперативным вмешательствам – удалены матка, фаллопиевы трубы, яичник, аппендикс. По мнению исследователей, неоправданные оперативные вмешательства могут привести к развитию кишечной непроходимости вследствие тяжелой спаечной болезни. В этом случае действительно может возникать потребность в хирургическом пособии.

Остаточные симптомы после приступа сохранялись у 88,7% больных в течение 2-4 дней, у остальных – в течение 6-14 дней. За период приступа пациенты теряли до 5 кг массы тела.

Характерной чертой приступов ПБ была стереотип-

ность, характеризующаяся одинаковым характером и маршрутом болей, однако приступы могли быть разной тяжести, развиваться с разной частотой и быть разной продолжительности. У 28% больных О.М. Виноградова наблюдала периоды “шквальных” приступов, которые следовали один за другим с промежутками в 1-3 дня. Длительность таких периодов у большинства больных достигала 1-1,5 мес, но они могли затягиваться и до 4 месяцев. С другой стороны, могли отмечаться и длительные ремиссии (у 38,7%) от года до 5 лет и более.

Сходная динамика отмечалась и у больных с торакальными приступами, особенностью которых нередко является выраженная одышка из-за неэффективной вентиляции легких, так как больные из-за болей ограничивают глубину вдоха. Воспаление плевры у 60% больных сопровождалось небольшой экссудацией, однако значительный выпот обычно отсутствовал.

Суставной синдром одинаково часто проявлялся артралгиями или экссудативным моно- или олигоартритом с преимущественным вовлечением крупных суставов (коленных, голеностопных). Кратковременные артриты, длительностью 3-10 дней, возникали остро, сопровождалась выраженным болевым синдромом, отеком, гиперемией и ограничением подвижности пораженных суставов. Для суставного синдрома была характерна обратимость патологического процесса с полным восстановлением функции сустава. Уже в тот период стали накапливаться данные, что течение артрита, в особенности тазобедренных и крестцово-подвздошных суставов, может принимать затяжное течение, в ряде случаев сопровождаться разрушением хряща, деструкцией суставной поверхности и анкилозированием сустава с развитием стойкой функциональной недостаточности

Среди других проявлений у ряда больных отмечалось поражение кожи (у 10% в виде рожеподобной эритемы, герпес-подобных высыпаний). В случае рожеподобной эритемы очаги в виде болезненных пятен различных оттенков диаметром 10-15 см имели округлую форму, нечеткие границы и ровную, со своеобразным матовым блеском, поверхность, горячую на ощупь, тестоватой консистенции. Очаги могли возвышаться над окружающими участками кожи и локализовались преимущественно в области голеностопных суставов. Эритема обычно подвергалась обратному развитию спустя 1-4 суток, при этом, в течение некоторого времени, оставались мелкие зудящие очаги отрубевидного шелушения. Сочетание рожеподобной эритемы и острого экссудативного артрита многими исследователями рассматривается как патогномоничное для ПБ [10].

По данным литературы тех лет, серозиты других органов (перикардит, орхит, воспаление менингеальных оболочек) отмечались лишь у единичных больных.

По данным О.М. Виноградовой, амилоидоз был диагностирован у 41,3% больных ПБ и был главным фактором неблагоприятного прогноза из-за прогрессирования амилоидной нефропатии с развитием почечной недостаточности. Впервые возможность развития ами-

лоидоза при ПБ была показана Н. Mamou и R. Cattan, которые в 1952 г. описали первые 8 семейных случаев ПБ с нефропатией. Пять больных умерли от уремии в возрасте 12- 25 лет [15]. В 1955 г. Н. Mamou сообщил о еврее-сефарде, страдавшем с 9 лет суставно-абдоминально-лихорадочными приступами ПБ и погибшем в 18 лет вследствие амилоидоза почек [16].

Дальнейшие исследования показали, что амилоидоз является определяющим прогностическим фактором при ПБ [17-19]. Частота его развития при ПБ по данным различных авторов достигает 22,5-41,3% [10,21,22]. По данным ряда исследователей [10,14], амилоидоз при ПБ проявляется на втором-третьем десятилетии жизни и к 40 годам приводит к развитию почечной недостаточности, которая является причиной смерти 90% больных. Большинство исследователей подчеркивают отсутствие зависимости между риском развития амилоидоза и длительностью, клиническим вариантом, частотой и тяжестью атак ПБ [14,21,22], однако некоторые авторы к факторам риска развития амилоидоза относили суставной синдром [23,24].

Н. Helleb и др. в 1961 г. выдвинули концепцию единой генетической природы амилоидоза и ПБ (единого врожденного метаболического дефекта) [19]. При этом исследователи допускали возможность существования двух самостоятельных фенотипов ПБ: при фенотипе I атаки ПБ возникают первыми, затем может присоединиться амилоидоз, при фенотипе II вначале развивается амилоидоз, а затем – атаки ПБ. Это положение подтверждалось возможностью изолированного течения амилоидоза в семьях, страдающих ПБ, когда он был первым и единственным проявлением заболевания [14,25]. Способность ПБ проявляться различными фенотипами связывали с неполной пенетрантностью аллельных генов [14]. Возможность II фенотипа и высокая частота амилоидоза при ПБ, наследственная природа которой не вызывала сомнений, дали основания большинству исследователей в тот период считать амилоидоз при ПБ наследственным заболеванием, развивающимся в рамках ПБ [10,14]. Однако в дальнейшем изучение структуры, физико-химических свойств амилоидного вещества, механизмов его синтеза и резорбции подтвердили концепцию о вторичном, а не наследственном характере амилоидоза при ПБ.

Изучение строения амилоидной фибриллы показало, что у больных вторичным амилоидозом и ПБ амилоидная фибрилла построена главным образом из SAA-белка [26]. Концентрация этого белка низкая в сыворотке здоровых людей, но повышается при воспалении, так как SAA является реактантом острой фазы воспаления, близким по своим функциональным свойствам С-реактивному белку (СРБ). SAA синтезируется гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами; индукторами синтеза являются интерлейкин (ИЛ)-1 и, в меньшей степени, ИЛ-6 и др. Концентрация SAA в сыворотке повышается в 500 раз во время острой атаки ПБ с максимальным подъемом через 24 ч и постепенным снижением до нормального уровня в течение неде-

ли [27]. Очевидно, что интенсивность продукции SAA способствует его превращению в АА-амилоид, однако также хорошо известно, что само по себе повышение уровня SAA еще недостаточно для возникновения амилоидоза. Так, несмотря на повышенный синтез SAA при хронических воспалительных заболеваниях, амилоидоз развивается только у части больных.

Значительный опыт наблюдения за больными ПБ, накопленный клиникой им. Е.М. Тареева, указывает на то, что возможны длительные периоды клинической ремиссии при повышенных титрах СРБ, что может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза и, тем самым, создает иллюзию фенотипа II. Таким образом, этот фенотип не является признаком наследственного характера АА-амилоидоза, а характеризует длительное преимущественно субклиническое течение воспалительной реакции без развития острых атак, что обосновывает необходимость регулярного контроля маркеров острой фазы воспаления для своевременной коррекции противовоспалительной терапии.

Характерным признаком АА-амилоидоза при ПБ является преимущественное вовлечение почек, в течении которого выделяют три стадии: протеинурическую, нефротическую и уремическую [28]. Чаще пациенты обращаются к врачу в связи с отеками уже на стадии нефротического синдрома. Иногда наблюдают быстрый переход протеинурической стадии в уремическую, без формирования нефротического синдрома. Течение нефропатии при отсутствии лечения имеет неуклонно прогрессирующий характер.

Средняя продолжительность жизни от момента выявления протеинурии составляла от 6 мес до 18 лет, в среднем – 5-8 лет [10,14]. Прогноз менее благоприятный у мужчин (десятилетняя выживаемость мужчин в 7 раз ниже выживаемости женщин) и пациентов с ранним развитием нефропатии (до 30 лет) [24].

Трансформация представлений о патогенезе периодической болезни. Эффективность противовоспалительной терапии колхицином

Патогенез ПБ длительное время оставался неясным. В 50-70 гг. прошлого столетия многие исследователи вслед за Н. Reimann, основываясь на отсутствии очевидных органических изменений в органах в межприступный период и наличии очевидных признаков соматоформных расстройств нервной системы, цикличности и периодичности течения заболевания, отставили точку зрения о ведущей роли нарушений в гипоталамической сфере. Однако этой концепции не соответствовали развитие такого тяжелого органического поражения органов как амилоидоз, также как и наличие очевидных лабораторных признаков воспалительной реакции – увеличения содержания СРБ (у 95% в период приступа и у 76% в межприступный период), нейтрофильного лейкоцитоза (у 79% в первые сутки приступа), увеличения СОЭ (у 89% больных), гиперфибриногенемии [14].

В связи с очевидностью воспалительных механизмов

активно разрабатывалась также концепция ПБ как аутоиммунной болезни, исследовались уровни иммуноглобулинов, комплемента, различные иммунопатологические феномены (антитела к ДНК, антилейкоцитарные и антитромбоцитарные антитела), реакции лимфоцитов в культурах ткани, однако убедительных подтверждений в пользу аутоиммунного генеза заболевания обнаружено не было. Веским аргументом против аутоиммунного генеза заболевания была неэффективность различных иммунодепрессантов и, в первую очередь, глюкокортикостероидов, что был вынужден констатировать Н. Матюц, который был главным приверженцем концепции ПБ как аутоиммунной патологии.

К этому времени стали накапливаться данные, доказывающие ведущую роль в развитии воспалительных атак ПБ нейтрофилов, активная инфильтрация этими клетками обнаруживалась в синовиальных оболочках. В 1974 г. Л.В. Козловской было показано участие нейтрофилов в реализации воспаления при ПБ на основании снижения содержания активности миелопероксидазы в их цитоплазме (цитохимическим методом) и одновременного возрастания концентрации фермента в сыворотке в период приступа [29]. Это доказывало, что дегрануляция нейтрофилов является главным источником пирогенов и провоспалительных факторов при ПБ.

Окончательно ведущее значение в развитии заболевания фагоцитов и, следовательно, дисфункции системы врожденного иммунитета было доказано, когда была продемонстрирована высокая эффективность колхицина в лечении ПБ, в том числе осложненной амилоидозом [30,31]. Колхицин позволил не только предупреждать приступы болезни, но и проводить лечение и профилактику амилоидоза [22,32-34]. Хотя механизм действия колхицина оставался недостаточно изученным, была установлена способность препарата влиять на функционирование внутриклеточных каркасных структур – препарат вызывал деполяризацию микротрубочек, изменял внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов. Колхицин способен оказывать гипокальциемическое действие, тем самым предотвращая процессы дегрануляции нейтрофилов. Предупреждение дегрануляции тучных клеток способствует уменьшению сосудистой проницаемости и препятствует проникновению белков (в том числе предшественников амилоида) в ткань. Патогенетическая обоснованность колхицинолечения при ПБ получила позднее еще одно доказательство после обнаружения дефекта Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, благодаря которому происходит избирательное накопление препарата в нейтрофильных гранулоцитах и, в последующем, влияние на сократительные белки [35].

Показано, что терапия колхицином в дозе 1 мг/сут позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза [22,32-35]. При уже развившемся амилоидозе необходим прием не менее 2 мг препарата в сутки. По данным О.М. Виноградовой и соавт., пролечивших 146 больных ПБ, колхицин вызывает уменьше-

ние или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии у большинства больных ПБ с амилоидозом и стабилизацию почечной функции на начальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН; сывороточный креатинин менее 0,264 ммоль/л). Лечение колхицином улучшает прогноз больных амилоидозом, увеличивая среднюю продолжительность жизни от момента выявления протеинурии с 6,7 до 16 лет [24,36]. В то же время D. Zemel и соавт. [33] установили, что терапия препаратом в дозе 1,5-2 мг/сут эффективна в основном на протеинурической стадии, в то время как при нефротическом синдроме нередко отмечается прогрессирующее амилоидоза до ХПН, однако медленнее, чем без лечения; при ХПН колхицин неэффективен. Приблизительно у 15-20% больных колхицин бывает изначально неэффективным [37].

Накопленный клинический опыт позволил принять клинические критерии диагностики и оценки клинической тяжести течения ПБ, которые были утверждены в 2000 г. на 2-й Международной конференции по ПБ в г. Анталии – критерии Tel-Hashomer (табл. 1, 2) [38]. Согласно этим критериям диагноз может оцениваться как определенный или вероятный, легкая степень тяжести ПБ может быть установлена при наличии не более 2 баллов, тяжелая – более 5 баллов.

Оценка этих критериев на собственной группе 169 больных, госпитализированных с 2000 по 2002 г., показала, что тяжелое течение отмечалось у 75,0% больных, средне-тяжелое – у 21,9% и легкое – только у 4,1% [39]. В той же группе больных ПБ, у 59,8% из которых был диагностирован амилоидоз почек, нами были изучены возможные факторы риска развития амилоидоза. Длительность заболевания от начала ПБ до появления клинических признаков амилоидоза составила 6,5-60 лет (медиана – 21 год, межквартильный размах – 15-29 лет), в то время как у больных без амилоидоза медиана длительности болезни составила 22 года (межквартильный размах – 17-31 лет). Различия между подгруппами оказались статистически недостоверными. Следовательно, длительность хронического воспаления нельзя отнести к прямым показателям риска амилоидоза.

Дебют периодической болезни в первые 5 лет жизни отмечен у 100 (59,2%) из 169 больных, еще у 37 (21,9%) ПБ проявилась в возрасте 6-10 лет. Начало в возрасте 11-20 лет наблюдалось у 25 (14,8%), после 21 года – лишь у 7 (4,1%) больных. Таким образом, у подавляю-

ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики ПБ

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Повторяющиеся эпизоды лихорадки, сопровождающейся перитонитом, синовитом или плевритом • Амилоидоз АА-типа без predisposing заболеваний • Положительный эффект продолжительного лечения колхицином 	<ul style="list-style-type: none"> • Повторяющиеся эпизоды лихорадки • Рожеподобная эритема • Больные ПБ среди родственников первой степени родства

Определенный диагноз: 2 больших или 1 большой + 2 малых критерия. Вероятный диагноз: 1 большой + 1 малый критерии

ТАБЛИЦА 2. Тяжесть ПБ по критериям Tel-Hashomer

Критерии тяжести	Баллы
Начало заболевания	
<5 лет	3
5-10 лет	2
10-20 лет	1
>20 лет	0
Частота приступов	
>2 в месяц	3
1-2 в месяц	2
<1 в месяц	1
Суставной синдром	
Затяжной артрит	3
Острый артрит	2
Рожеподобная эритема	
Наличие	2
Отсутствие	0
Амилоидоз	
Наличие	3
Отсутствие	0
Доза колхицина, мг	
1,0	1
1,5	2
2,0	3
>2,0	4

шего большинства больных (81,1%) ПБ развилась в возрасте до 10 лет, что характеризует ее как наследственное заболевание.

У 67 (39,6%) пациентов отмечались частые, более 2 раз в месяц, приступы ПБ. У 64 (37,9%) они развивались 1-2 раза в месяц, а у 38 (22,5%) приступы были более редкими (реже 1 раза в месяц), при этом частые приступы (1-2 раза в месяц и чаще, иногда следующие один за другим) регистрировались приблизительно с одинаковой частотой как в подгруппе больных с амилоидозом, так и в подгруппе больных без амилоидоза (соответственно, у 82,2% и 70,6%, $p=0,059364$), хотя различия и были близки к предельному показателю достоверности различий 5%. Таким образом, частота приступов увеличивает вероятность развития амилоидоза, однако, как критерий риска амилоидоза не обладает должной чувствительностью.

Суставной синдром у 44,4% больных был одним из ранних симптомов ПБ. Моноартрит (у 60,5%) или олигоартрит (у 39,5%) более чем у половины пациентов (58%) характеризовались острым рецидивирующим поражением преимущественно голеностопных и коленных суставов длительностью до 2-3 дней (максимально 10 дней). Затяжные артриты продолжительностью от 10 дней до года и более, относящиеся по критериям Tel-Hashomer к тяжелым вариантам суставного синдрома, наблюдались реже (18,3%), характеризуясь главным образом моноартикулярным поражением в основном тазобедренных, крестцово-подвздошных и коленных суставов. У 12 из этих больных отмечены суставные деструкции (у 4 – деструкции тазобедренных суставов, у 8 – эрозивный сакроилеит, в том числе с анкилозами и развитием стойкой функциональной недостаточности и, следовательно, инвалидизацией больных). У остальных больных с затяжными артропатиями рентгенологические изменения ограничивались субхондральным

остеопорозом, сужением суставной щели, уплощением суставной впадины и наличием остеофитов. Главным отличием деструктивного варианта артропатии от истинного анкилозирующего спондилоартрита было преимущественно асимметричное поражение крестцово-подвздошных суставов без вовлечения позвоночного столба, а также отсутствие HLA B27.

Суставной синдром среди больных амилоидозом наблюдался достоверно чаще, чем среди больных без амилоидоза (соответственно, 82,2% и 67,6%; $p=0,0316$), однако распределение отдельных форм артрита мало различалось в обеих подгруппах. Так, затяжные формы артрита отмечались у 18,8% больных амилоидозом (в том числе у трети деструктивный артрит тазобедренных суставов или реже сакроилеит) и 17,6% больных ПБ без амилоидоза (в том числе у половины деструктивный сакроилеит).

Рожеподобная эритема наблюдалась у 21,9% больных и у многих пациентов сочеталась с острым артритом голеностопных суставов.

При сравнении двух подгрупп больных по общему показателю тяжести ПБ (без учета амилоидоза и дозы колхицина) в баллах корреляции между ним и наличием амилоидоза не было обнаружено. Тяжелое течение ПБ наблюдалось у 77,2% больных амилоидозом и 69,1% пациентов без амилоидоза, среднетяжелое – у 19,8% и 25,0%, легкое – у 3,0% и 5,9%. Различия оказались недостоверными ($p=0,24562$).

Таким образом, проведенная оценка клинического течения ПБ позволила установить, что общий показатель тяжести ПБ, а также отдельные критерии, включенные в классификацию тяжести по Tel-Hashomer, не позволяют достоверно оценить риск амилоидоза. Из всех рассмотренных показателей о высоком риске амилоидоза может свидетельствовать лишь наличие суставного синдрома, который необходимо учитывать при оценке прогноза больных ПБ и решении вопроса о профилактической терапии колхицином. Остальные критерии тяжести в большей степени позволяют установить активность ПБ, но не прогноз больных.

Периодическая болезнь как генетически детерминированное заболевание. Место генетических методов в диагностике заболевания

В 1997 г. двумя независимыми (международным и французским) консорциумами по ПБ методом позиционного клонирования были идентифицированы ген *MEFV* (MEditerranean FeVer) и открыты так называемые миссенс-мутации этого гена [40,41]. Ген *MEFV* размером $15 \cdot 10^3$ пар нуклеотидов расположен на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) центромерно к гену гемоглобина- α , рядом с генами, ответственными за аутосомно-доминантный поликистоз почек и туберозный склероз. Ген состоит из 10 экзонов, содержащих 781 кодон с информацией о 781 аминокислоте белка, названного пирином (маренострином) [41-43]. Экспрессия *MEFV* осуществляется исключительно в гранулоцитах и не наблюдается в лимфоцитах и моноцитах

[40]. Среди евреев-сефардов, выходцев из Испании, частота носительства мутантного *MEFV* составляет от 1:16 до 1:8 (при распространенности ПБ в этой популяции от 1:250 до 1:1000) [11]. Частота носительства мутантного *MEFV* среди евреев-ашкенази Южной Европы почти на 2 порядка ниже – 1:135 (при распространенности ПБ 1:73000). Частота носителей среди американских армян составляет 1:7 [44], армян Армении – 1:5 [45].

Широкое распространение мутаций гена среди народов Средиземноморья подтверждает ранее выявленный этноассоциированный характер болезни и, казалось бы, оправдывает предложенное Н. Heller наименование семейной средиземноморской лихорадки. В то же время в последние годы эту болезнь на территории России широко диагностируют не только среди армян, но также у азербайджанцев, представителей разных народов Северного Кавказа, имеются также отдельные наблюдения ПБ среди русских и украинцев, преимущественно жителей южных регионов России. Таким образом, название семейная средиземноморская лихорадка оказывается не совсем точным и не может считаться предпочтительным вариантом по сравнению с названием периодическая болезнь. Хотя и последнее также можно подвергнуть критике из-за неопределенности, особенно учитывая существование целой группы наследственных периодических лихорадок.

В настоящее время обнаружено более 29 мутаций гена *MEFV* [46,47]. Чаще всего встречаются следующие миссенс-мутации: *M694V* (замена в позиции 694 метионина валином), *V726A*, *M680I*, *M694I*, *E148Q*. Наи большее число мутаций приходится на 10-й экзон (*R653H*, *M680I*, *T681I*, *I692del*, *M694del*, *M694V*, *M694I*, *K695R*, *V726A*, *A744S*, *R761H* и др.); четыре – на экзон 2 (*E148Q*, *E167D*, *E230K*, *T267I*); две – на экзон 3 (*P369S*, *R408Q*) и по одной – на экзон 1 (*R42W*) и экзон 5 (*F479L*).

Мы изучили особенности носительства гена *MEFV* у 69 больных ПБ с определением 132 аллелей, в том числе у 37 больных амилоидозом и 32 больных ПБ без амилоидоза (табл. 3) [39]. Молекулярно-генетический анализ обнаружил 4 наиболее патогенных для армянской популяции мутаций гена *MEFV*: *M694V* – 82 (62,1%) из 132 аллелей, *V726A* – 25 (18,9%) аллелей, *M680I* – 23 (17,4%) аллеля, *R761H* – 2 (1,5%) аллеля. Преобладание мутации *M694V* по сравнению с другими было статистически достоверным ($p=0,00001$). Аллели гена ПБ определялись в различных сочетаниях, образующих 9 генотипов, в том числе 3 гомозиготных и 5 сложных гетерозиготных из 2 различных рецессивных аллелей. Еще у 6 больных обнаружено носительство единственной известной мутации, что противоречит классическим представлениям о рецессивном типе наследования, которое предполагает гомозиготное носительство патогенной мутации. Преобладали *M694V/M694V*-гомозиготы и сложные гетерозиготы с наличием *M694V*, что согласуется с мнением о роли именно *M694V*-аллели как исходного звена в генетиче-

ТАБЛИЦА 3. Частота генотипов *MEFV* у 69 больных ПБ

Генотипы	n	%
Гомозиготы		
<i>M694V/M694V</i>	25	36,2
<i>M680I/M680I</i>	4	5,8
<i>V726A/V726A</i>	1	1,4
Сложные гетерозиготы		
<i>M694V/V726A</i>	17	24,6
<i>M694V/M680I</i>	9	13
<i>V726A/M680I</i>	5	7,2
<i>V726A/R761H</i>	1	1,4
<i>M680I/R761H</i>	1	1,4
Гетерозиготы		
<i>M694V/U</i>	6	8,7

ской эволюции ПБ [46]. Наличие гомозиготного генотипа *M694V/M694V* часто сочеталось с тяжелым течением ПБ (у 22 из 25) по шкале Tel-Hashomer. В то же время при гетерозиготном состоянии мутации *M694V* наблюдалась ПБ разной степени тяжести. Тяжелое течение ПБ также отмечалось и при других генотипах, но они были представлены в единичных случаях (*V726A/V726A* у 1 больного, *V726A/R761H* у 1, *M680I/M680I* у 4, *V726A/M680I* у 2).

Таким образом, складывается впечатление о связи между тяжелым течением ПБ по критериям Tel-Hashomer и гомозиготным носительством *M694V*, однако при использовании критерия χ^2 эта связь оказалась недостоверной ($\chi^2=60,31109$, $p=0,95074$), что, по-видимому, связано с абсолютным доминированием частоты этой мутации. Не выявлено достоверной зависимости и между носительством определенного генотипа с отдельными клиническими признаками ПБ, в том числе не обнаружено связи с возрастом к моменту возникновения ПБ, частотой приступов и наличием суставного синдрома (табл. 4).

Нами также не выявлена связь генотипа с формой ПБ ($p=0,30398$). Так, генотипы *M694V/M694V* и *M694V/V726A* при смешанной форме ПБ встречались в 2 раза чаще, чем при абдоминальной (соответственно у 17 и 12 и у 8 и 5) и отсутствовали при торакальном варианте. Среди других гетерозигот, содержащих *M694V*, смешанный и абдоминальный варианты отмечались с одинаковой частотой или некоторым преобладанием смешанного варианта. Таким образом, генетические особенности мало влияют на клинический вариант ПБ, т.е. от генотипа больного не зависит локализация воспаления в плевре или брюшине.

Среди выявленных 9 различных генотипов у больных ПБ в нашей группе 6 генотипов (*M694V/M694V*, *M694V/?*, *M694V/M680I*, *M694V/V726A*, *V726A/M680I*, *M680I/M680I*) встречались как у больных с амилоидозом, так и без амилоидоза. Другие 3 из 9 генотипов (*V726A/V726A*, *V726A/R761H* и *M680I/R761H*) не обнаружены у больных ПБ с амилоидозом, но в нашей группе они были единичными.

Несмотря на то, что *M694V/M694V* генотип наблюдался несколько чаще среди больных ПБ с амилоидозом (45,9%), чем среди больных без амилоидоза (25%), проведенное сравнение всего спектра генотипа в под-

ТАБЛИЦА. Связь клинических проявлений (критериев тяжести) ПБ с генотипом

Клинические проявления	n	p
Дебют ПБ	27,68	0,22
Частота приступов	14,93	0,53
Суставной синдром	20,14	0,21
Рожеподобная эритема	11,28	0,19

группах больных с амилоидозом и без амилоидоза не выявило существенной разницы ($\chi^2 = 12,51171$, $p = 0,12981$). Это позволяет сделать вывод, что риск амилоидоза не зависит от особенностей генотипа.

На более высокую частоту *M694V/M694V*-генотипа среди больных амилоидозом указывали и другие исследователи, что давало основание некоторым из них [48] рассматривать *M694V/M694V* генотип в качестве фактора риска развития амилоидоза. Однако J. Samuels и соавт. [49], так же как и мы, не обнаружили связи амилоидоза ни с *M694V/M694V*, ни с каким-либо другим генотипом. F. Yalcinkaya и соавт. при обследовании 1090 больных ПБ также не нашли корреляции между мутациями *MEFV* и развитием амилоидоза, однако они наблюдали связь *M694V/M694V* с ранним дебютом заболевания и наличием суставного синдрома [50]. Данные других авторов [47,52] свидетельствуют также, что амилоидоз может осложнять ПБ у больных с одной определяемой мутацией *MEFV*, носителей “благоприятных” мутаций (*E148Q/V726A*) или же у больных с необнаруженной мутацией, что можно объяснить в аспекте современных сведений о расположении гена *MEFV* и SAA на разных хромосомах (соответственно, 16 и 11) несцепленным характером носительства этих генов [40,51]. Таким образом, можно заключить, что в настоящее время отсутствуют веские научные доказательства патогенетической связи между вариантами мутаций *MEFV* и различными клиническими проявлениями, тяжестью ПБ и риском амилоидоза. Развитие АА-амилоидоза является реакцией на персистирующее воспаление серозных оболочек (брюшины, плевры, синовию суставов) в рамках ПБ с выработкой белков предшественников SAA и обосновывает необходимость подавления активности воспаления. При этом особую важность в настоящее время приобретает адекватная оценка субклинического воспаления, способного индуцировать амилоидогенез даже при отсутствии клинически выраженных приступов ПБ.

Открытие гена *MEFV*, мутации которого приводят к развитию клинических проявлений ПБ, позволили сформулировать окончательные критерии диагностики ПБ и определить роль генетических методов в ее диагностике. Несомненным диагностическим критерием ПБ является выявление гомозиготного носительства мутаций пирин. Этот критерий стал особенно очевидным, когда были выявлены гены, ответственные за ряд родственных наследственных периодических лихорадок — криопиринопатий (семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса, NOMID-CINCA-синдром), гипериммуноглобулинемии D (дефицит мевалонаткиназы), TRAPS (синдром, обусловленный мутацией гена

рецептора к ФНО- α) и некоторые более редкие [53,54]. Эти лихорадки обладают клиническим сходством, а предположение о любом из этих синдромов оправдано у молодых пациентов с приступами болей в животе и грудной клетке в сочетании с афтозным стоматитом, диареей, наличием подобных признаков у родственников [55]. В связи с таким сходством и, следовательно, необходимостью дифференциальной диагностики между этими заболеваниями их можно в определенной степени объединять в рамках единого периодического воспалительного синдрома. Учитывая их наследственный характер, широко применяется термин семейных периодических лихорадок. Для оценки риска семейных периодических лихорадок предложен специальный индекс [56], автоматизированный расчет которого, предлагается на сайте Eurofever Project (<https://www.printo.it/eurofever/index.asp>). Пациентам с высоким риском следует проводить генетическое тестирование для исключения семейных периодических лихорадок. У выходцев из Средиземноморья и Кавказа с непродолжительными приступами (менее 3 дней) в первую очередь следует исключать ПБ. У остальных пациентов с длительностью приступов до недели и эпизодами рвоты следует думать о дефиците мавалонаткиназы с развитием гипериммуноглобулинемии D. Приступы длительностью более недели являются основанием для исключения TRAPS. У пациентов с низким риском предлагается тактика наблюдения за течением болезни с последующим повторным обсуждением показаний к генетическому исследованию.

Внедрение в практику методов молекулярно-генетической диагностики ПБ показало, что у 20% больных клинические признаки ПБ развиваются при наличии только одной мутации. У таких пациентов сохраняют диагностическое значение клинические критерии болезни, в частности эффективность колхицина. Окончательный диагноз может быть установлен только через 6-12 мес наблюдения за эффектом препарата.

Периодическая болезнь и концепция аутовоспаления. Подходы к преодолению колхицинорезистентности

Сходство между семейными периодическими лихорадками является не только клиническим, но и патогенетическим, проявляющемся в особой модели развития воспаления, называемой в настоящее время аутовоспалением и являющейся, по сути, ренессансом теории фагоцитоза И.И. Мечникова.

Продуктом гена *MEFV* является белок пирин (или маренострин), структурный анализ которого свидетельствует о его высокой гомологии с Ro1SSA-рибонуклеопротеином, Ro1Ret, Staf-50 и ept-1 — белками семейства RoRet, выполняющими функцию ядерных транскрипционных факторов [40,41]. Одним из отличительных свойств этих белков является наличие В30.2-домена, который входит в состав В-box-домена и наряду с α -спиральным доменом образует центр потенциального связывания с ядром для обеспечения взаимодействия с

другими белками [40]. Родство пирин с RoRet-белками, а также сильный положительный заряд ($pI > 8$, содержание лизина и аргинина более 13%) его молекулы позволили предположить участие пирин в базовой регуляции воспалительного ответа нейтрофилов. Мутация в гене, кодирующем пирин, приводит к синтезу дефектного белка, и, таким образом, к нарушению его контрольной функции и сохранению постоянного провоспалительного потенциала нейтрофилов [57].

Немутантный пирин ингибирует адапторный белок ASC, который кроме участия в апоптозе, также формирует ядро особой макромолекулярной структуры в цитоплазме нейтрофилов – инфламмасомы. Инфлам-ма сома является продуктом агрегации нескольких белков, устойчива к внутриклеточным механизмам деградации и в силу этого способна обеспечить устойчивую реализацию провоспалительной активности клетки. Существует несколько разновидностей инфламмасом. При ПБ и других семейных периодических лихорадках основное значение придают инфламмасоме на основе белка NLRP3 – криопирин. Гомотипическое взаимодействие белка NLRP и каспазы ведет к активации ИЛ-1 β . В качестве основной причины развития ПБ рассматривают утрату ингибиторного эффекта мутантного пирин на ASC и как следствие спонтанную активацию каспазы-1 [58], либо формирование пиринном собственной инфламмасомы [59]. Однако роль мутаций домена В30.2 в развитии ПБ остается спорной; возможно, что пирин может проявлять как про-, так и противовоспалительные свойства в зависимости от конкретных условий. Значение мутантного пирин в усилении секреции ИЛ-1 β при ПБ подтверждается купированием приступа ПБ при парентеральном введении ингибиторов ИЛ-1 [60].

Сходные механизмы воспаления реализуются и при других семейных периодических лихорадках, что позволило сформулировать концепцию аутовоспаления. Аутовоспалительными считают неоднородную группу генетически детерминированных заболеваний, которые характеризуются периодическими спонтанными воспалительными атаками с поражением кожи, серозных оболочек, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, возможностью развития амилоидоза. В основе патогенеза ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а механизмы специфического иммунитета – гуморального и Т-клеточного, участия не принимают [53,54].

В отличие от специфического иммунитета, система врожденного иммунитета построена на генетической предопределенности иммунного ответа. Если специфический иммунитет, обладающий механизмом реарранжировки генов, способен выработать индивидуальное антитело против антигена, то врожденный иммунитет реагирует против определенного молекулярного паттерна, характерного для данной группы антигенов, например, против бактериального липополисахарида всех грамотрицательных микроорганизмов. Реакция на этот

паттерн генетически предопределена и не обладает способностью к более тонкой адаптации в конкретных условиях. Тем не менее, реакции системы врожденного иммунитета достаточно эффективны и обеспечивают базовую антиинфекционную защиту. Существует мнение, что возникновение специфического иммунитета обусловлено не столько необходимостью повышения эффективности противоинфекционной защиты, сколько целью противодействия внутренним мутантам (опухолевые клетки и иные антигенно измененные объекты) в условиях возрастающего усложнения структуры и функции многоклеточного организма. Таким образом, ключом к диагностике заболеваний, связанных с нарушениями в системе врожденного иммунитета (иначе говоря, в системе фагоцитов), является выявление генетических мутаций, обуславливающих эти нарушения. Кроме того, такие нарушения предполагают адресное воздействие на конкретные молекулярные механизмы этого воспаления с помощью таргетных препаратов, получивших широкое распространение в последние годы. В этой связи важное значение имеет разработка методов диагностики аутовоспаления и оценки его активности.

Экспертами рабочих групп EUROFEVER и EURO-TRAPS была предпринята попытка создания единых критериев активности семейных периодических лихорадок с использованием дельфийского метода и метода номинальных групп [61]. В итоге, для каждого заболевания были выделены симптомы, которые, по мнению экспертов и опрошенных больных, свидетельствуют о его высокой активности. В опроснике для больных содержатся ежедневные сведения о наличии и выраженности симптомов в баллах (лихорадка, головные боли, тошнота, диарея, артралгии/миалгии, опухание суставов, торакалгии, воспаление глаз, кожная сыпь и др.). Через месяц сумма баллов делится на количество дней в месяце (30 или 31): максимальной активности соответствует 13 баллов для криопиринопатий и 16 баллов для ПБ, HIDS и TRAPS.

В 2014 г. был завершен второй этап данного исследования [62]. Эксперты пришли к заключению, что шкала только с двумя возможными значениями для каждого признака (да/нет – 0/1 балл) проще и удобнее в применении, не отличается от изначально предложенной по чувствительности и специфичности и может быть универсальной системой оценки активности ПБ, криопиринопатий, TRAPS и HIDS. Оптимальный период ведения дневника, по мнению авторов исследования, составляет 3 месяца для ПБ и HIDS, несколько меньше для криопиринопатий и больше для TRAPS. Вне зависимости от длительности наблюдения общее число баллов делится на количество месяцев. К недостаткам предложенного метода относят необходимость длительного наблюдения, а также возможную субъективную оценку выраженности симптомов больными.

Традиционными методами подтверждения воспалительной природы заболевания и оценки его активности являются подсчет лейкоцитов крови и определение

показателей острофазового воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногена и др. Нередко при аутовоспалительных заболеваниях развивается нормохромная нормоцитарная анемия хронического воспаления. В последнее время исследователи стали уделять внимание новому показателю активности воспаления – отношению нейтрофилы/лимфоциты – ОНЛ (в норме оно равно 0,78–3,53 с медианой 1,65) [63].

Поскольку аутовоспалительные заболевания нередко осложняются развитием вторичного АА-амилоидоза, особое значение приобретает оценка другого маркера острой фазы воспаления – SAA, депозиция которого в тканях является необходимым условием амилоидогенеза [64]. Снижение концентрации SAA ниже 10 мг/л свидетельствует о контроле активности аутовоспалительных заболеваний (ПБ, криопиринопатии, TRAPS) и, следовательно, снижении риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [65,66].

В последние несколько лет появились данные о том, что содержание белка S100A12 (EN-RAGE; кальгранулин С) отражает активность аутовоспаления с его ведущим звеном – активацией нейтрофила. Этот белок относится к семейству S100, кальций-связывающих белков, и может быть специфическим указанием на нейтрофильный патогенез воспаления и сопровождать период их наибольшей активации. Белок S100A12 выполняет функции аларминов [67,68] – обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления [69,70], инициирует провоспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [71].

Нами была изучена информативность этого показателя в диагностике аутовоспалительных заболеваний. Мы сравнили группу больных (n=46) с различными аутовоспалительными заболеваниями (34 – с ПБ и 12 – с другими семейными периодическими лихорадками – синдромом Макла-Уэллса [n=6], NOMID/CINCA [n=2] и TRAPS [n=4]) с сопоставимой по численности группой больных с аутоиммунными заболеваниями (n=45), в том числе АНЦА-ассоциированными васкулитами (n=22) и ревматоидным артритом (n=16). Между группами не было различий по полу (p=0,15) и возрасту (p=0,47). Выделяли подгруппы больных с высокой клинической активностью и ремиссией. У больных с активным течением ПБ и других семейных периодических лихорадок отмечены более высокие уровни традиционных показателей воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СОЭ, С-реактивного белка и фибриногена, по сравнению с таковыми у больных с ремиссией заболевания. Однако наблюдаемые различия нередко оставались в пределах референсных значений и, следовательно, изученные показатели не могли корректно отражать активность воспаления, причем традиционные маркеры воспаления изменялись приблизительно одинаково как при аутовоспалении, так и при аутоиммунных процессах. Реактивность S100A12 в

сыворотке больных была существенно выше, чем стандартных маркеров воспаления. У больных ПБ с активным течением средняя концентрация S100A12 была почти в 3 раза выше (p=0,000059), чем у больных в ремиссии. Концентрация этого маркера в сыворотке достоверно снижалась после достижения видимого клинического эффекта терапии колхицином. Однако, даже в условиях клинической ремиссии ПБ сывороточная концентрация S100A12 превышала норму (120 нг/мл) у всех больных, что свидетельствует в пользу сохранения у этих больных остаточной активности воспаления и при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, S100A12 имеет преимущество перед стандартными воспалительными маркерами по чувствительности в диагностике субклинической активности воспаления. К такому же выводу пришли А. Duzova и соавт. [64], заключив, что чувствительность традиционных показателей воспаления достаточна лишь для оценки воспаления в период активности ПБ.

Выявление сохраняющейся субклинической активности воспаления при ПБ чрезвычайно важно, так как она является основной причиной развития и прогрессирования осложнений, в первую очередь, вторичного АА-амилоидоза. По-видимому, уровень S100A12 в крови особенно чувствителен к эффектам колхицина, так как препарат, блокируя систему микротрубочек нейтрофила, подавляет также секрецию S100A12, зависящую от этой системы. Патогенетический смысл этого процесса заключается также в том, что состояние системы микротрубочек определяет реализацию главного механизма повреждения ткани, связанного с выделением нейтрофилами перекисных соединений (“респираторный взрыв”). Таким образом, уровень S100A12 прямо отражает выраженность нейтрофильной агрессии и одновременно является индикатором полноты колхицин-зависимой блокады нейтрофила. В связи с этим по сывороточному уровню S100A12 можно предсказать вероятность прогрессирования амилоидоза: по данным нашего исследования, у больных с прогрессирующим течением амилоидной нефропатии уровень S100A12 был значительно выше (p=0,039), чем у больных с медленным темпом прогрессирования.

Кроме того, исследование концентрации S100A12 в крови позволяет не только оценить активность аутовоспаления, но и одновременно выявить роль нейтрофила в его реализации, а уровни S100A12 в период приступа ПБ, по-видимому, являются биохимическим эквивалентом нетоза. Такие высокие значения S100A12, характерные практически исключительно для ПБ, позволяют учитывать данный параметр при дифференциальной диагностике. Концентрация S100A12 у больных с криопиринопатиями и TRAPS была ниже, чем у больных ПБ (p=0,00014). Эти различия сохранялись и при разделении больных по активности заболеваний. По-видимому, при криопиринопатиях и TRAPS, в отличие от ПБ, основную роль играют макрофаги, а нейтрофил выполняет вспомогательную функцию, что проявляется менее значительным повышением содержания S100A12.

Тем не менее, при криопиринопатиях и TRAPS уровень S100A12 также позволяет эффективно оценивать активность аутовоспаления.

У больных с активными аутоиммунными заболеваниями концентрация S100A12 также была заметно выше, чем в ремиссию, однако не достигала значений, характерных для аутовоспалительных заболеваний. Таким образом, S100A12 является эффективным маркером для дифференцирования аутовоспалительных и аутоиммунных механизмов воспаления.

Приблизительно у 15–20% больных колхицин оказывается изначально неэффективным. В этом случае современные представления о патогенезе ПБ позволяют предлагать альтернативные подходы на основе антицитокиновой терапии, прежде всего ингибиторами ИЛ-1. В Российской Федерации зарегистрирован канакинумаб (Иларис) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами.

Эффективность и безопасность канакинумаба изучались у больных криопиринопатиями. В двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование были включены 35 пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (КАПС; синдром Макла-Уэллса у 33 и синдром NOMID/CINCA у 2) [72]. Полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов. Во время двойной слепой части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ($p < 0,001$). В конце этой части исследования медианы концентраций СРБ и SAA нормализовались в группе канакинумаба и оставались повышенными в группе плацебо. Переносимость препарата была хорошей, хотя во время двойного слепого исследования частота инфекций в основной группе была выше, чем в контрольной.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в двухлетнем открытом, многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами КАПС [73]. Полный ответ в течение первых 2 недель был достигнут у 85 (78%) из 109 пациентов, которые впервые начали лечение канакинумабом, в то время как у остальных пациентов отмечался частичный ответ на терапию. Во время исследования рецидивы отсутствовали у 90% больных. Эффективность препарата была в целом сопоставимой у пациентов с различными фенотипами КАПС. Следует отметить, что лечение канакинумабом ассоциировалось с нормализацией или стабилизацией аудиограмм и отсутствием прогрессирования нарушений зрения или амилоидоза почек (у 3 из 4 пациентов).

В двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CLUSTER были включены 63 больных ПБ, резистентных к колхицину, а также 72 пациента с МКД/НДС и 46 больных с TRAPS [74]. По первичному показателю эффективности, который предполагал оценку полного ответа через 15 дней после введения канакину-

маба и отсутствие обострений на фоне поддерживающей терапии в течение 16 недель, у больных ПБ ингибитор ИЛ-1 достоверно превосходил плацебо (61% и 6%, соответственно). При включении в анализ пациентов, у которых дозы канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели, частота полного ответа увеличилась до 71%. У большинства больных лечение канакинумабом привело к значительному снижению концентрации SAA, что имеет важное значение для профилактики АА-амилоидоза. На основании полученных данных канакинумаб был зарегистрирован для лечения больных ПБ, резистентной к колхицину, в дозе 300 мг каждые 4 недели.

Заключение

Представленная нами проблема ПБ демонстрирует достижения молекулярно-биологических исследований в современной практической медицине, показывает современные возможности диагностики и лечения на основе знаний о молекулярных механизмах ПБ. Последнее особенно важно с практических позиций, поскольку возможность выделения аутовоспалительных реакций с центральной ролью нейтрофила среди патофизиологических механизмов позволяет определить критерии индивидуального подхода к лечению с выбором патогенетически обоснованного средства подавления активности ПБ. Главным препятствием в диагностике и лечении больных ПБ остается низкая информированность врачей об этом заболевании, в то время как в этнических группах высокого риска заболевание встречается с частотой 1–3 на 1000.

Конфликт интересов: нет.

1. Reimann H. Periodic diseases. Oxford, 1963.
2. Reimann H. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239.
3. Janeway EG, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Tr Assoc Amer Physicians* 1908;33:504.
4. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. *JAMA* 1930:1457.
5. Levine M, Richter CP. Periodic attacks of gastric pain accompanied with marked changes in electrical resistance of the skin. *Arch Neurol Psychiat* 1935;33:1078.
6. Оганесян Л.А., Авакян В.М. Ряд случаев неизвестной инфекционной болезни. *Сов мед* 1938;16:9 [Oganesyanyan LA, Avakyan VM. Case series of unknown infectious disease. *Sovetskaya medicina* 1938;16:9 (In Russ.)].
7. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1.
8. Heller H, Kariv J, Sherf L, et al. Familial Mediterranean fever. *Harefuah* 1955;48:94.
9. Heller H, Sohar E, Prass M. Ethnic distribution and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Path Microbiol* 1961;24:718.
10. Sohar E, Gafni J, Chaimow M, et al. FMF. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227–53.
11. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1995;57:455.
12. Pras M, Zemer D, Revach M, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. *Ann Med Interne (Paris)* 1981;132(7):461–6.
13. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Оганян Н.А. Исследование популяционной частоты периодической болезни в условиях Еревана. В сб.: Материалы научно-практической конференции педиатров, Ереван, 1994, 52.
14. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М. Медицина, 1973.
15. Mamou H, Cattani R. La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de Nephropathies). *Sem Hôp Paris* 1952;28:1062.
16. Mamou H. La maladie périodique amylogène. *Sem Hôp Paris* 1955;31:388.
17. Tugan NA. Periodic disease. A clinicopathologic study. *Ann Int Med* 1958;49:885.
18. Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. *Lancet* 1962;1:721–4.
19. Heller H, Sohar E, Gafni J, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Int Med* 1961;107:539–48.
20. Armenian MK, Khachadurian AK. Familial paroxysmal polyserositis. Clinical and laboratory findings in 120 cases. *J Med Lab* 1973;26:605–14.
21. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, Айтастан, 1982.
22. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing

- attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-4.
23. Nik-Akhtar B, Nanjani A, Hakpous MK, Rashed MA. The role of the nephrotic syndrome in familial Mediterranean fever. *J Trop Med Hygiene* 1974;77:208-10.
 24. Васильева Н.А. Выживаемость и прогноз при периодической болезни (с амилоидозом и без амилоидоза). Дисс ... канд. мед. наук. Москва, 1989.
 25. Ozdemir AI, Sokmen C. FMF among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969;51(4):311-6.
 26. Benditt EP, Eriksen M, Hermodson MA. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including unusual N-terminal aminoacid sequences. *FEBS Lett* 1971;19:169-73.
 27. Knecht A, de Beer FC, Pras M. Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1985;102(1):71-2.
 28. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1981.
 29. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов крови в патогенезе периодической болезни. Дисс ... канд. мед. наук. М., 1974.
 30. Goldfinger SA. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
 31. Mamou H, Mamou JE, Grout F. Traitement de la maladie periodique par la colchicine. *Nouv Presse Med* 1976;33(5):2151-2.
 32. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974;81:792-4.
 33. 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.
 34. Zemer D, Livneh A, Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean fever in the colchicine era: the fate of one family. *Am J Med Genet* 1993;45(3):340-4.
 35. Ben-Chetrit, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
 36. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Тер архив 1993;6:48 [Kochubey LN, Vinogradova OM, Serov VV, Vasilyeva NA. Prognosis and survival in patients with secondary amyloidosis (analysis of 146 cases). *Terapevticheskiy arkhiv* 1993;6:48 (In Russ.)].
 37. Козловская Л.В., Чегаева Т.В., Рамеев В.В. Новое в классификации, диагностике и лечении амилоидоза. Российский медицинский журнал 2000;2:46 [Kozlovskaya LV, Chegayeva TV, Rameev VV. New approaches to classification, diagnosis and treatment of amyloidosis. *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal* 2000;2:46 (In Russ.)].
 38. Pras E, Shinar Y, Shoham N, et al. Genotype-phenotype assessment of four common genotypes among patients with familial Mediterranean fever, and a possible effect of the R202Q Polymorphism. In: *Familial Mediterranean fever II International Conference*. Antalya, Turkey, 2000, 82.
 39. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза. Тер архив 2002;6:80-3 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Sarkisova IA, Simonyan AKh. Genetic aspects of periodic fever and associated amyloidosis. *Terapevticheskiy arkhiv* 2002;6:80-3 (In Russ.)].
 40. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797.
 41. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509.
 42. Aksentjevich I, Pras E, Gruberg L, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. *Am J Hum Genet* 1993;53:451.
 43. Levy E, Shen Y, Kupelian A, et al. Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246. *Am J Hum Genet* 1996;58:523.
 44. Rogers D, Shohat M, Petersen G, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34:168.
 45. Ajrapetyan H, Hovanessyan Z, Shahsuvaryan G, Sarkisian T. The spectrum of MEFV mutations in Armenian population. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl. 26):S89, abstract C16.
 46. Kastner DL, Aksentjevich I, Torosyan Y, Chae JJ. Genetics of familial Mediterranean fever. In: *Familial Mediterranean fever II. International Conference*. Antalya, Turkey, 2000, 17.
 47. Toutou I. The spectrum of FMF mutations. In: *Familial Mediterranean fever II. International Conference*. Antalya, Turkey, 2000, 23-26.
 48. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65:88-97.
 49. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 american referrals to the national institutes of health. *Medicine* 1998;77:268.
 50. Yalcinkaya F, Topaloglu R, Yilmaz E, et al on behalf of the Turkish FMF Study Group. Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype correlation in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a nationwide data. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl. 26):S90, abstract C22.
 51. Uhlar CM, Burgess CJ, Sharp PM, Whitehead AS. Evolution of the serum amyloid A (SAA) protein superfamily. *Genomics* 1994;19(2):228-35.
 52. Pras E, Shinar Y, Shoham N, et al. Genotype-phenotype assessment of four common genotypes among patients with familial Mediterranean fever, and a possible effect of the R202Q Polymorphism. In: *Familial Mediterranean fever II International Conference*. Antalya, Turkey, 2000, 82.
 53. 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.
 54. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(2):82-4.
 55. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):2043-9.
 56. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthr Rheumatol* 2008;58(6):1823.
 57. Matzner Y. Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:197.
 58. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112(5):1794-803.
 59. Yu J-W, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006;13(2):236-49.
 60. Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, et al. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007;146(11):825-6.
 61. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):309-14.
 62. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2168-73.
 63. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10.
 64. Duzova E, Bakaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4):509-14.
 65. 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.
 66. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, et al. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun* 2004;5(4):289-93.
 67. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem* 2008;283(19):13035-43.
 68. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a "DAMP" view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(7):382-90.
 69. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005;5(4):331-42.
 70. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol Baltim Md* 1990;146(3):1427-35.
 71. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1286-95.
 72. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(23):2416-25.
 73. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2095-102.
 74. 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.

Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment

V.V. Rameev¹, A.Kh. Simonyan², M.V. Bogdanova²,
L.V. (Lysenko) Kozlovskaya¹, S.V. Moiseev³

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Department of Internal Diseases, Geratsi Erevan Medical University, Erevan, Armenia, ³Chief Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs, Moscow, Russia

The authors review the evolution of knowledges in pathogenesis, diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever. This disease is considered to be a basic model for studies of autoinflammation.

Key words. *Familial Mediterranean fever, colchicine, canakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):56-67 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67.