

Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения

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

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Россия,

²Кафедра внутренних болезней Ереванского медицинского университета им. Гераци, Ереван, Армения, ³Главный Клинический Госпиталь МВД, Москва, Россия

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: 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. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):36-43 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43.

Цель. Определить спектр основных проблем диагностики и лечения периодической болезни (ПБ) и факторы риска развития АА-амилоидоза.

Материал и методы. В рамках обсервационного исследования ретроспективно изучены клиническая картина, показатели воспалительной активности и факторы риска развития АА-амилоидоза у 241 больного ПБ, наблюдавшегося в клинике им. Е.М.Тареева в период с 2000 по 2020 г. Проведена пилотная оценка маркера воспалительной активности нейтрофилов S100A12 методом твердофазного иммуноферментного анализа в 2 группах больных ПБ разной активности.

Результаты. Основными проявлениями ПБ были типичные приступы перитонита и/или плеврита, а также острого экссудативного артрита, которые практически всегда начинались в детском или подростковом возрасте. Несмотря на наличие характерной клинической картины, диагноз ПБ часто устанавливали поздно — спустя 20-30 лет после появления первых симптомов. Развитие АА-амилоидоза, проявлявшегося протеинурией различной степени выраженности и/или нарушением функции почек, наблюдалось у 60% больных. Ведущими факторами риска амилоидоза были острый экссудативный артрит, а также низкая приверженность больных к лечению. Важное значение для профилактики амилоидоза имеют своевременное выявление и подавление персистирующего субклинического воспаления. Результаты исследования свидетельствуют о том, что с этой целью может быть использован белок S100A12. Основой лечения ПБ остается колхицин, а в случае резистентности к этому препарату — ингибиторы интерлейкина-1, такие как канакинумаб.

Заключение. Поздняя диагностика ПБ вызывает на низкую информированность врачей об этом заболевании, хотя несвоевременно начатое лечение может способствовать прогрессированию ПБ и развитию АА-амилоидоза.

Ключевые слова. *Периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, аутовоспаление, АА-амилоидоз, перитонит, лихорадка, артрит, С-реактивный белок, SAA, S100A12 (кальгранулин).*

Первые упоминания о периодической болезни (ПБ), более известной в англоязычной литературе как семейная средиземноморская лихорадка, относятся к средневековью, однако клинические проявления были четко описаны во второй половине XX века [1-10], что позволило отличать это наследственное заболевание от других семейных периодических лихорадок. Если общим для всех периодических воспалительных синдромов было сочетание эпизодов повышения температуры тела с болями в животе, суставах и поражением кожи, то ПБ характеризовалась острыми атаками абдоминалгий с признаками асептического перитонита, проходящего самостоятельно. Это позволило сформулировать клинические критерии диагностики ПБ. Характерными чертами ПБ, отличающими ее от аутоиммунных заболеваний, являются отсутствие ответа на лечение глюкокортикостероидами и высокая эффективность терапии колхицином в предотвращении приступов болезни. Это породило сомнения в аутоиммунной природе ПБ, т.е. ее связи с дисфункцией специфического иммунитета. Эффект колхицина указывал на преимущественную заинтересованность фагоцитов врожденного иммунитета, провоспалительная активность которых связана с фагоцитозом и дегрануляцией и, следовательно, работой актиномиозинового цитоскелета клеток. Л.В. Козловской в 1974 г. было показано резкое снижение концентрации миелопероксидазы, маркера фермента нейтрофильного воспаления внутри гранулоцитов, и одновременное возрастание титра этого фермента в сыворотке крови во время приступа ПБ [11,12]. К 1973 г. в кли-

нике им. Е.М. Тареева был накоплен опыт ведения 150 больных с ПБ, обобщенный в монографии О.М. Ви - ноградовой “Периодическая болезнь” [9]. Было показано, что постоянный прием колхицина полностью купирует клинические проявления ПБ у 85% больных, позволяет предупредить развитие или уменьшить проявления АА-амилоидоза, основного фактора неблагоприятного прогноза у больных ПБ.

Переломным периодом в изучении ПБ стал конец 90-х годов, когда был выявлен ген ПБ, экспрессия которого наблюдается преимущественно в системе фагоцитов врожденного иммунитета и проявляется в секретиции мутантного белка пирина, задействованного в контроле функции инфламасомы – макромолекулярного комплекса в цитоплазме нейтрофилов и других фагоцитов, активность которого связана с экспрессией ведущего провоспалительного цитокина – интерлейкина-1 (ИЛ-1) [13-15]. Мутации гена пирина приводят к бесконтрольной сборке инфламасомы и гиперсекреции ИЛ-1, что и лежит в основе воспалительных атак при ПБ. Таким образом, в настоящее время клинические критерии диагностики ПБ дополнены методом генетической диагностики, появились новые возможности лечения антагонистами ИЛ-1.

Целью ретроспективного исследования было изучение спектра основных проблем диагностики и лечения ПБ и факторов риска развития АА-амилоидоза.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали всех больных ПБ, наблюдавшихся в клинике с 2000 по 2020 г. Диагноз ПБ устанавливали в соответствии с критериями Тел Хашомер [16], модифицированными A.Livneh и соавт.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных ПБ (n=241)

Показатели	n (%)
Возраст начала заболевания	
До 5 лет	141 (59)
6-10 лет	55 (23)
11-20 лет	36 (15)
21-30 лет	9 (4)
Сроки установления диагноза после начала болезни	
До 5 лет	0
6-10 лет	12 (5)
11-20 лет	55 (23)
21-30 лет	86 (36)
Более 30 лет	88 (37)
Основные клинические проявления	
Лихорадка	236 (98)
Изолированный асептический перитонит	84 (35)
Изолированный асептический плеврит	5 (2)
Полисерозит	152 (63)
Рожеподобная сыпь	53 (22)
Суставной синдром	159 (66)
Острый экссудативный артрит	140 (58)
Затяжной артрит	43 (18)
Деструктивный коксартрит	5 (2)
Деструктивный сакроилеит	12 (5)
Частота приступов	
Реже 1 раза в месяц	53 (22)
1-2 раза в месяц	92 (38)
Чаше 2 раз в месяц	96 (40)

[17]. У части пациентов для подтверждения диагноза проводили генетическое исследование.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование, включая общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови и определение содержания С-реактивного белка (СРБ). Диагноз амилоидоза подтверждали с помощью биопсии почки или прямой кишки.

В рамках исследования проводилась также пилотная оценка воспалительной активности ПБ на основании содержания S100A12 (кальгранулина). Исследование кальгранулина в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора CigtuLex S100A12/EN-RAGE ELISA Kit. Кровь центрифугировали на скорости 3000 об/мин при температуре 20°C в течение 20 мин. Образцы сыворотки замораживали и хранили при температуре -80°C. Для оценки активности ПБ использовали критерии, разработанные экспертами рабочих групп EUROFEVER и EUROTRAPS [18,19].

При статистической обработке данных использовали методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR, 25-й и 75-й процентиля). Значение категориальных признаков приведено в процентах. Для оценки влияния признаков применяли однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значение р-критерия <0,05 считали статистически достоверным.

Результаты

В исследование был включен 241 больной ПБ, в том числе 146 мужчин. Среди больных преобладали лица моложе 40 лет (n=161, 67%). У большинства пациентов первые проявления ПБ возникли в детском возрасте (до 10 лет в 82% случаев), в то время как после 20 лет дебют заболевания отмечался только у 4% больных. Однако диагноз чаще всего устанавливали через 20-30 и более лет после начала заболевания (табл. 1).

Основными проявлениями ПБ были лихорадка и приступы серозитов (перитонита и/или плеврита) длительностью 2-3 дня, иногда затяжные (более недели). У большинства (78%) больных приступы возникали по крайней мере каждый месяц, однако у 22% пациентов отмечались более редкие приступы ПБ (иногда 1-2 раза в год). Лихорадка обычно сочеталась с повышением содержания СРБ (у 67%), нейтрофильным лейкоцитозом (у 67%) и повышением СОЭ (у 83%). У пациентов с частыми приступами персистирующее воспаление нередко сопровождалось нормоцитарной нормохромной анемией хронического воспаления. У 63% больных приступы носили смешанный характер и характеризовались развитием абдоминального и торакального болевого синдрома, острого экссудативного артрита и/или рожеподобной сыпи. Боли в животе сопровождалась признаками раздражения брюшины (симптом Щеткина-Блюмберга, мышечная защита передней брюшной стенки) и имитировали острый гнойный перитонит. Исключить последний было сложнее всего при изолированном поражении брюшины, которое наблюдалось у 35% больных. Изолированный сухой плеврит встречался редко (у 2%). Приступы у одного и того же пациента характеризовались стереотипным течением, что позволяло пациенту безошибочно отли-

ТАБЛИЦА 2. Частота носительства различных мутаций гена MEFV у больных ПБ по двум родительским линиям

	<i>M694V</i>	<i>V726A</i>	<i>M680I</i>	<i>R761H</i>	<i>E148Q</i>	Не выявлена	Всего
<i>M694V</i>	38 (37,62%)	23 (22,77%)	13 (12,87%)	0	1 (0,99%)	9 (8,91%)	84 (83,17%)
<i>V726A</i>	0	4 (3,96%)	7 (6,93%)	1 (0,99%)	0	0	12 (11,88%)
<i>M680I</i>	0	0	2 (1,98%)	1 (0,99%)	0	0	3 (2,97%)
<i>R761H</i>	0	0	0	1 (0,99%)	0	0	1 (0,99%)
<i>E148Q</i>	0	1 (0,99%)	0	0	0	0	1 (0,99%)
Всего	38 (37,62%)	28 (27,72%)	22 (21,78%)	3 (2,97%)	1 (0,99%)	9 (8,91%)	101

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

чать их от более иного генеза. Однако со временем проявления приступов иногда изменялись. Наиболее автономным в этом отношении был суставной синдром, который нередко характеризовался собственным ритмом и мог не совпадать с основными абдоминально-лихорадочными приступами.

Артрит отмечался у 76% больных. В большинстве случаев (58%) наблюдалось развитие острого экссудативного моноартрита с поражением крупных суставов (обычно голеностопных), который сохранялся в течение 2-3 дней, не нарушал функцию суставов и не приводил к деструктивным изменениям. Однако у 18% больных отмечено затяжное течение артрита (до нескольких недель), а у 7% — развитие деструктивных изменений с выраженной инвалидизацией больных. Течение деструктивного артрита не было ассоциировано с основными воспалительными атаками, деструкции и деформации формировались постепенно на протяжении длительного времени (10-20 лет). Обычно поражались тазобедренные суставы или крестцовоподздошные сочленения.

У 22% больных развивалась рожеподобная эритема, обычно в области голеностопного сустава, которая нередко сочеталась с острым экссудативным артритом этого сустава.

При генетическом исследовании у 83% из 101 пациента была выявлена мутация *M694V*, при этом в 38% случаев носительство этой мутации было гомозиготным (табл. 2). В целом наличие двух одинаковых (гомозиготное носительство) или двух некомплементарных мутаций из соседних участков гена *MEFV* (компаунд-гетерозиготное носительство) отмечалось у 91% больных.

Развитие АА-амилоидоза мы наблюдали у 145 (56%) из 241 пациента. У 123 (85%) из 145 больных амилоидоз проявлялся протеинурией разной степени выраженности, которая чаще не достигала нефротического уровня, однако у 45 (31%) пациентов экскреция белка с мочой превышала 3 г/сут, а у 9 (6%) больных отмечался тяжелый гиповолемический вариант нефротического синдрома, создававшего угрозу тромбозов, инфекций, железодефицитной анемии и кининового криза. У 100 (69%) из 145 больных к моменту диагностики АА-амилоидоза выявлено снижение фильтрационной функции почек. У 22 из них почечная недостаточность не сочеталась с протеинурией и могла быть следствием злоупотребления нестероидными противовоспалительными препаратами во время частых приступов. В результате поздней диагностики АА-амилоидоза у 66 (45%) боль-

ных имелась терминальная стадия хронической почечной недостаточности, потребовавшая подготовки больных к гемодиализу.

Медиана времени от начала ПБ до появления первых признаков АА-амилоидоза (протеинурии) составила 19 лет (IQR 14; 24). У 62 (43%) из 145 больных ПБ, осложнившейся АА-амилоидозом, протеинурия со временем нарастала несмотря на лечение колхицином и достигала нефротического уровня в среднем через 4 года (IQR 2; 15). Медиана длительности нефротического синдрома до достижения почечной недостаточности также составила 4 года (IQR 3; 13). Тем не менее, у многих больных терапия колхицином привела к существенному снижению протеинурии ($n=83$, 57%), вплоть до полного исчезновения ($n=62$, 43%), и улучшением почечной функции ($n=80$, 55%).

Для оценки тяжести ПБ нередко используют критерии Тел Хашомер, согласно которым оценивают возраст начала заболевания, распространенность полисерозита, частоту приступов, эффективность колхицина и другие клинические параметры. Однако, все эти показатели в большей степени оценивают тяжесть самого приступа, но не позволяют прогнозировать риск осложнений, в частности АА-амилоидоза. Нами не выявлено ассоциации амилоидоза с распространенностью полисерозита и наличием рожеподобной эритемы. Частота развития АА-амилоидоза среди пациентов с частотой приступов ПБ менее одного раза в месяц была ниже, чем среди больных с более частыми приступами ($p=0,0231$), тем не менее амилоидоз диагностирован у 47% больных с редкими приступами заболевания, а медиана его длительности до появления протеинурии не зависела от частоты приступов: 19 (15; 23) лет у пациентов с частотой приступов менее одного раза в месяц, 22 (16; 29) года — 1-2 раза в месяц и 17 (14; 24) — чаще двух раз в месяц. Частота АА-амилоидоза у пациентов с острым экссудативным артритом достоверно превышала таковую у больных без артрита (64% и 45%, соответственно; $p=0,0341$), а также у пациентов с деструктивным артритом ($p=0,0098$).

Существенным фактором риска амилоидоза представляется недостаточная эффективность колхицина. Так, к моменту выявления амилоидоза только 45% больных получали лечение колхицином, а среди леченных больных полный эффект отмечался только у 33%. Анализ причин низкой эффективности препарата, не соответствующей полученным ранее данным, показал, что полную дозу колхицина (у 14%) или дозу более половины (у 11%) от рекомендованной суммарно полу-

ТАБЛИЦА 3. Риск АА-амилоидоза в зависимости от различных клинических параметров у больных ПБ

Показатели	n (%)
<i>M694V</i> -гомозиготы	2,43 (0,87-6,76)
<i>M694V</i> -гомозиготы и гетерозиготы	3,33 (0,91-12,10)
Мужской пол	0,83 (0,44-1,56)
Раннее начало	0,83 (0,38-1,82)
Тяжелое течение	1,03 (0,54-1,96)
Частые атаки	0,80 (0,43-1,49)
Перитонит	3,06 (0,27-34,44)
Плеврит	0,60 (0,31-1,17)
Рожеподобная эритема	0,64 (0,31-1,32)
Артрит	2,23 (1,09-4,58)
Острый экссудативный артрит	2,28 (1,17-4,42)
Эффективность колхицина	1,46 (0,78-2,72)

чали только 25% больных.

Среди факторов риска амилоидоза в литературе широко обсуждается также роль генетических особенностей ПБ. В частности, наиболее агрессивные формы воспалительной реакции связывают с носительством мутации *M694V*, самой распространенной и, по-видимому, самой первой мутацией, породившей ПБ у человека. По этой причине нередко считают более высоким риск развития АА-амилоидоза у носителей этой мутации. Носительство *M694V* у больных АА-амилоидозом действительно встречалось чаще, чем у пациентов без АА-амилоидоза (46% и 25%, соответственно, $p=0,021$). Однако высокая вероятность выявления носительства этой мутации среди любых больных ПБ делает практически бесполезной оценку риска амилоидоза по этой мутации. Мы сопоставили носительство трех самых частых мутаций *M694V* (у 83,17%), *V726A* (у 35,6%) и *M680I* (у 22,7%) с таким признаком активности ПБ, как частота приступов. Среди носителей *M694V* больные с различной частотой приступов распределились равномерно (реже 1 раза в месяц – у 17, 1-2 раза в месяц – у 21, чаще 2 раз в месяц – у 19). У носителей *V726A* и *M680I* отмечалась такое же распределение частоты приступов (*V726A*: реже 1 раза в месяц – у 8, 1-2 раза в месяц – у 9, чаще 2 раз в месяц – у 11, *M680I*: реже 1 раза в месяц – у 4, 1-2 раза в месяц – у 6, чаще 2 раз в месяц – у 5). Таким образом, вывод о более высоком риске АА-амилоидоза у носителей *M694V* вследствие провоспалительной активности представляется неочевидным.

По данным регрессионного анализа (табл. 2), только наличие артрита, особенно экссудативного, ассоциировалось с достоверным увеличением риска развития АА-амилоидоза.

Широко применяемым показателем персистирующего воспаления, которое повышает риск развития АА-амилоидоза, является содержание СРБ. Во время приступа отмечалось значительное увеличение этого показателя в 1,9 раза (IQR 0; 8). Однако вне приступа у больных с частыми приступами ПБ (два и более раз в месяц, $n=92$) и, следовательно, персистирующей воспалительной активностью (период полувыведения СРБ составляет 10 дней, поэтому при наличии по крайней мере двух приступов в месяц, большую часть времени в

крови должна сохраняться высокая острофазовая активность) содержание СРБ практически не увеличивалось (в 1,2 раза; IQR 0,5; 3). При этом только у трети пациентов оно в два и более раз превышало верхнюю границу нормы. Таким образом, содержание СРБ является недостаточно надежным маркером контроля субклинической активности ПБ и не позволяет адекватно прогностировать риск АА-амилоидоза.

В этой связи у больных с частыми приступами ПБ ($n=12$) нами изучена активность другого маркера воспаления – показателя нейтрофильной острофазовой активности S100A12. У всех этих больных вне приступа отмечалось более, чем двукратное повышение содержания S100A12 (в среднем в 6 раз; IQR 5; 7), которое существенно превышало таковое у больных в ремиссии ПБ с редкими приступами ($n=14$, $p=0,0005$). В качестве примера можно привести наблюдение пациента, у которого лечение колхицином позволяло эффективно предупреждать развитие приступов ПБ. Тем не менее, это не предотвратило прогрессирование нефротического синдрома вследствие АА-амилоидоза. При этом содержание СРБ у пациента было нормальным, в то время как концентрация S100A12 почти в 6 раз превышала норму. Только назначение ингибитора ИЛ-1 канакинумаба позволило остановить прогрессирование АА-амилоидоза и привело к исчезновению протеинурии. Среднемесячный балл активности по модифицированному индексу EUROFEVER/EUROTRAPS в группе больных активной ПБ составил 39 баллов (IQR 30; 60), в группе больных неактивной ПБ – 8 баллов (IQR 6; 16, $p<0,05$).

В целом мы применяли канакинумаб у 3 больных ПБ с резистентностью к лечению колхицином. Применение этого препарата позволяло подавить воспалительную активность и остаточные клинические проявления ПБ и вызывало уменьшение клинических признаков вторичного АА-амилоидоза. Еще у 4 больных назначение канакинумаба на стадии терминальной почечной недостаточности и лечения гемодиализом позволило подготовить их к трансплантации почки и успешно провести ее с последующим эффективным сохранением функции трансплантата.

Обсуждение

Основными проявлениями ПБ у обследованных пациентов были стереотипные приступы перитонита и/или плеврита, а также острого экссудативного артрита, которые обычно возникали не реже одного раза в месяц и проходили в течение 2-3 дней. Практически во всех случаях приступы начинались в детском или подростковом возрасте. Заподозрить диагноз ПБ при наличии типичных приступов, прежде всего абдоминальных, несложно, особенно если они появляются у представителя определенной национальности, например, армянина, а заболевание уже диагностировано у членов семьи больного. Трудности в диагностике обычно возникают в начале заболевания. Например, в турецком исследовании ошибочные диагнозы первоначально были установлены у 84% из 167 пациентов с ПБ [20]. Наиболее

частым неправильным диагнозом был острый аппендицит (55% случаев), в связи с чем каждому четвертому пациенту проводились оперативные вмешательства. Дифференцировать первые абдоминальные приступы ПБ, проявляющиеся высокой лихорадкой и картиной перитонита, от острого аппендицита и других острых хирургических заболеваний на самом деле сложно. Ключами к диагнозу в таких случаях могут быть наличие сходных приступов, проходивших самостоятельно, в анамнезе или проявлений ПБ у родственников пациента. При подозрении на ПБ у пациентов с картиной острого живота рекомендуется выжидательная тактика, так как наиболее выраженные проявления приступа сохраняются обычно не более суток, затем начинается постепенное стихание воспалительных проявлений с полным исчезновением перитонита в течение 2-3 дней, указывающим на асептический доброкачественный его характер. Вторым по частоте ошибочным диагнозом (45% случаев) в турецком исследовании была острая ревматическая лихорадка, которую обычно предполагали у детей с суставными приступами заболевания. Многие из них в течение длительного времени получали пенициллин ежемесячно. Следует учитывать, что у части пациентов с ПБ первым проявлением заболевания может быть АА-амилоидоз (так называемый фенотип II болезни) [21]. У таких больных диагноз может быть установлен на основании изучения семейного анамнеза и/или выявления мутаций гена *MEFV*. В нашей когорте ни у одного пациента диагноз ПБ не был установлен в первые 5 лет от начала заболевания и только у 5% — в первые 10 лет, что указывает на низкую информированность врачей об этом заболевании. Следует отметить, что отсутствие лечения создает условия для персистирования воспалительной активности ПБ — главного предиктора вторичного АА-амилоидоза.

Первые критерии диагноза ПБ были разработаны в 1997 г. в больнице Тел Хашомер (Израиль) и включали в себя большие (рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом, АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину, хороший ответ на терапию колхицином) и малые (рецидивирующие эпизоды лихорадки, рожеподобная экзантема, ПБ у родственников первой линии родства) признаки [16]. Эти критерии были несколько модифицированы Livneh и соавт., которые предложили не учитывать наличие АА-амилоидоза при установлении диагноза в связи с более поздним его развитием по сравнению с другими проявлениями ПБ [17]. Открытие гена *MEFV* и необходимость в разграничении ПБ и других семейных периодических лихорадок (криопирин-ассоциированный периодический синдром, TRAPS и др.) послужили основанием для разработки новых классификационных критериев ПБ (Eurofever/PRINTO), которые включают в себя как клинические данные, так и результаты молекулярно-генетического исследования [22]. В соответствии с этими критериями диагноз ПБ может быть установлен при наличии определенного генотипа *MEFV* в сочетании по крайней мере с одним

признаком (длительность эпизода 1-3 дня, артрит, боль в груди или боль в животе) или неопределенного генотипа *MEFV* в сочетании по крайней мере с двумя выше перечисленными признаками. Кроме того, авторами были предложены клинические классификационные критерии, которые могут быть использованы при отсутствии результатов генетических тестов (по крайней мере 6 из 9):

Наличие:

- Этническая принадлежность
- Длительность эпизода 1-3 дня
- Артрит
- Боль в груди
- Боль в животе

Отсутствие:

- Афтозный стоматит
- Уртикарная сыпь
- Макулопапулярная сыпь
- Болезненные лимфатические узлы

В нашем исследовании чаще всего встречалась мутация *M694V* (у 83% больных), что совпадает с данными других исследователей о доминирующей роли этой мутации в развитии ПБ. В целом, результаты генетического исследования согласуются с клиническими данными об аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания, который предполагает наличие двух одинаковых (гомозиготное носительство) или двух некомплементарных мутаций из соседних участков гена (компаунд-гетерозиготное носительство). Гомозиготное или компаунд-гетерозиготное носительство мутантных генов отмечалось у 91% больных. Таким образом, почти у 9% больных с типичными клиническими проявлениями ПБ определяется гетерозиготное носительство мутантных генов. Эти данные несколько ограничивают роль молекулярно-генетического метода в установлении нозологического диагноза и указывают на необходимость применения сочетанных критериев диагностики, как клинических, так и молекулярно-генетических.

Принципиальной проблемой диагностики и лечения больных ПБ является своевременное выявление, предсказание риска и лечение АА-амилоидоза, который мы наблюдали у 60% обследованных пациентов, в то время как по данным других авторов частота АА-амилоидоза при ПБ составляет 20-30%. Высокая частота амилоидоза в нашей когорте, по-видимому, отражает преимущественное накопление таких больных в клинике, имеющей специальный исследовательский интерес к проблеме амилоидоза. У большинства больных АА-амилоидоз проявлялся протеинурией разной степени выраженности, реже — изолированным ухудшением функции почек. По данным многофакторного анализа, основным фактором риска развития АА-амилоидоза является наличие острого экссудативного артрита, который характеризуется выраженной продукцией белка-предшественника амилоида (SAA) синовиальной оболочкой. Существенное значение для развития АА-амилоидоза имеет недостаточная эффективность колхицина. Так, к моменту выявления АА-амилоидоза менее

половины больных получали лечение колхицином, а часть пациентов принимали его в неполной дозе. Таким образом, насущной задачей является активная пропаганда среди пациентов необходимости в приеме колхицина и обоснование безопасности этого препарата. В частности, многие пациенты, зная, что колхицин блокирует митотическую активность делящихся клеток, опасаются длительно принимать препарат из-за боязни бесплодия. В настоящее время установлено, что колхицин, наоборот, предотвращает бесплодие, так как препятствует развитию спаечного процесса в брюшной полости у женщин и в семенных канатиках у мужчин. Кроме того, женщины нередко прекращают прием колхицина во время беременности, хотя подобная практика не рекомендуется.

Важное значение для оценки риска АА-амилоидоза, по-видимому, имеют анализ субклинического персистирующего воспаления и разработка методов его высокочувствительной диагностики. При отсутствии стойкой воспалительной активности формирование амилоидоза невозможно даже при наличии исходной конформационной нестабильности (и, следовательно, амилоидогенности) белка-предшественника амилоида — SAA, который является одним из ведущих белков острой фазы воспаления у человека. Персистенция воспаления можно рассматривать и как фактор риска развития раннего атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у больных ПБ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень СРБ является недостаточно надежным маркером субклинической активности ПБ и не позволяет адекватно прогнозировать риск АА-амилоидоза. В качестве альтернативы этому показателю мы провели пилотную оценку другого маркера воспалительной активности нейтрофилов — S100A12 (кальгранулин). Этот белок относится к семейству S100 кальций-связывающих белков и выполняет функции аларминов, т.е. обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления, инициирует воспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [23–26]. Содержание S100A12 вне приступов ПБ у пациентов с частыми приступами ПБ значительно превышало такое у больных в ремиссии ПБ с редкими приступами. Приведенные данные указывают на целесообразность дальнейшего изучения этого показателя в качестве маркера сохраняющегося субклинического воспаления у пациентов с ПБ.

Основа лечения ПБ — пожизненное применение колхицина, который подавляет дегрануляцию нейтрофилов и не только предупреждает приступы болезни, но и снижает риск развития и прогрессирования АА-амилоидоза [27]. Для профилактики приступов ПБ колхицин назначают в дозе 1 мг/сут, однако при наличии АА-амилоидоза дозу увеличивают до 2 мг/сут [28]. Применение колхицина позволяет значительно улуч-

шить прогноз больных АА-амилоидозом, в частности увеличить среднюю продолжительность жизни от момента выявления протеинурии до 16 лет. Лечение колхицином более эффективно на протеинурической стадии АА-амилоидоза, в то время как у пациентов с нефротическим синдромом возможно дальнейшее прогрессирования заболевания несмотря на терапию. Тем не менее, О.М. Виноградовой и соавт. наблюдали уменьшение или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии при лечении колхицином у большинства больных ПБ с АА-амилоидозом и стабилизацию почечной функции на начальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН; сывороточный креатинин менее 0,264 ммоль/л) [9]. В нашем исследовании терапия колхицином привела к существенному снижению протеинурии и улучшению почечной функции более чем у половины больных АА-амилоидозом.

Около 10–15% больных ПБ резистентны к колхицину [28]. В соответствии с рекомендациями EULAR критерием резистентности к терапии колхицином является возникновение по крайней мере одного приступа ПБ в месяц на протяжении по крайней мере 6 мес. Как указано выше, прежде чем делать вывод о неэффективности препарата, необходимо убедиться в адекватной приверженности к лечению.

Для лечения пациентов с колхицин-резистентной ПБ применяют ингибиторы ИЛ-1, который играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа при этом заболевании. Целесообразность их назначения может обсуждаться и у пациентов, которые плохо переносят даже нечастые приступы ПБ, а также при сохранении субклинических признаков воспаления, которое повышает риск развития АА-амилоидоза [28]. Наличие признаков последнего может служить дополнительным доводом в пользу назначения генно-инженерных биологических препаратов.

Среди ингибиторов 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 этого препарата были установлены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 63 больных ПБ, резистентных к колхицину, а также 72 пациента с гипериммуноглобулинемией D и 46 больных с TRAPS [29]. Первичным показателем эффективности были полный ответ через 15 дней после введения канакинумаба и отсутствие обострений на фоне поддерживающей терапии в течение 16 недель. По этому показателю канакинумаб у пациентов с ПБ достоверно превосходил плацебо (61% и 6%, соответственно), а при включении в анализ пациентов, у которых дозах канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели, частота полного ответа повысилась до 71%. У большинства больных, получавших канакинумаб, было выявлено значительное снижение концентрации SAA, что имеет важное значение для

профилактики развития АА-амилоидоза. После завершения исследования CLUSTER 60 больных ПБ были включены в открытое наблюдательное исследование и продолжили лечение канакинумабом в дозе 150 или 300 мг каждые 4 или 8 недель [30]. В течение 72 недель у 58,3% больных отсутствовали приступы ПБ, а у 38,3% — наблюдался только один приступ, в то время как исходно медиана числа приступов заболевания составляла 17,5 в год. Во время открытого исследования медиана концентраций СРБ постоянно оставалась ниже 10 мг/г. Хотя медиана концентрации SAA превышала нормальное значение (10 мг/л), тем не менее, она была ниже порогового уровня 30 мг/л. Переносимость канакинумаба при длительном лечении была хорошей.

Эффективность ингибиторов ИЛ-1 у пациентов с ПБ, осложнившейся АА-амилоидозом, в контролируемых исследованиях не изучалась, однако была показана в сериях наблюдений, в том числе длительных. Например, S. Ugurlu и соавт. применяли препараты этой группы (анакинру и/или канакинумаб) в течение в среднем 26 мес у 40 больных ПБ и АА-амилоидозом, которые были разделены на две группы в зависимости от исходного сывороточного уровня креатинина [31]. У 88% из 24 пациентов с сывороточным уровнем креатинина <1,5 мг/дл функция почек при лечении канакинумабом оставалась стабильной. Медиана протеинурии в этой группе значительно снизилась, в том числе у 9 больных с нефротическим синдромом. Среди больных с более высоким сывороточным уровнем креатинина, не получавших почечную заместительную терапию, улучшение или стабилизация функции почек были достигнуты в 55% случаев. В этой группе суточная протеинурия существенно не изменилась. Приведенные данные указывают на целесообразность более раннего назначения ингибиторов ИЛ-1 пациентам с ПБ и АА-амилоидозом, хотя и у больных, получающих лечение гемодиализом, применение препаратов этой группы может привести к значительному улучшению качества жизни и подавлению субклинического воспаления и сделать возможной трансплантацию почки.

Мы применяли канакинумаб у 7 больных ПБ, в том числе у 4 пациентов — на терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Низкая частота назначения ингибитора ИЛ-1 в нашей когорте объяснялась тем, что в исследование включали пациентов, начиная с 2000 года, а применение канакинумаба для лечения ПБ стало возможным значительно позднее. Лечение канакинумабом во всех случаях привело к подавлению воспалительной активности и клинических проявлений ПБ, а на стадии лечения гемодиализом позволило успешно провести трансплантацию почки.

Заключение

В целом клиническая картина ПБ за последние десятилетия существенно не изменилась. Тем не менее, поздняя диагностика заболевания несмотря на наличие типичных клинических проявлений указывает на низкую информированность врачей о ПБ. Ведущим факто-

ром риска развития АА-амилоидоза, который в нашем исследовании наблюдался у 60% больных, является наличие острого экссудативного артрита, в то время как носительство мутации *M694V* и низкая приверженность больных к лечению имеют меньшее значение. Представляет интерес изучение новых высокочувствительных маркеров персистирующего воспаления, таких как S100A12, который по информативности превосходит уровень СРБ. Основной стратегией лечения ПБ остается применение колхицина в дозе 1-2 мг/сут. При резистентности заболевания к колхицину могут быть использованы ингибиторы ИЛ-1, в частности канакинумаб, эффективность и безопасность кото рого подтверждены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании.

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 H, 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 медицина 1938;16:9 [Oganesyana LA, Avakyan VM. Case series of unknown infectious disease. Sovetskaya medicina 1938;16:9 (In Russ.)].
7. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Int Med 1945;23:1.
8. 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.
9. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М., Медицина, 1973.
10. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Терапевтический архив 1993;6 48-56 [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.)].
11. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов крови в патогенезе периодической болезни. Дисс. ... канд. мед. наук 1974; Москва
12. Виноградова О.М., Комиссарова И.А., Козловская Л.В. Цитохимические и биохимические данные об активности ферментов лейкоцитов при периодической болезни и некоторых других заболеваниях, протекающих с поражением почек. Терапевтический архив 1974;7:134-6.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Sohar Ezra, Gafni Joseph PM. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. First International Conference on FMF. London and Tel Aviv: Freund Publishing House, 1997:207.
17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879-85.
18. 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.
19. Piram M, KonO-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.
20. Erdogan M, Ugurlu S, Ozdogan H, Seyahi E. Familial Mediterranean fever: misdiagnosis and diagnostic delay in Turkey. Clin Exp Rheumatol 2019;37 Suppl 121(6):119-24.
21. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol 2011;7(2):105-12.
22. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019;78:1025-32.
23. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a "DAMP" view of inflammatory arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3(7):382-90.
24. 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.
25. 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 1950 1998; 160(3):1427-35.

26. 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.
27. 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):57-69. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):57-68 (In Russ.).]
28. 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.
29. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908-19.
30. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1362-9.
31. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, et al. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(12):3892-9.

Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options

V. Rameev¹, A. Simonyan¹, M. Bogdanova²,
L. Lysenko (Kozlovskaya)¹, S. 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 of Ministry of Internal Affairs, Moscow, Russia

Aim. To evaluate diagnostic and treatment issues in patients with familial Mediterranean fever (FMF) and risk factors for AA-amyloidosis.

Material and methods. In a retrospective observational study, we assessed clinical manifestations, markers of inflammation and risk factors for AA-amyloidosis in 241 patients with FMF. In a pilot study, we also evaluated the diagnostic

significance of S100A12 as a biomarker for inflammatory activity in two groups of FMF patients.

Results. Most patients with FMF presented with attacks of aseptic peritonitis and/or pleuritis as well as acute exudative arthritis from childhood or adolescence. Despite typical clinical manifestation, the diagnosis of FMF was frequently late (up to 20-30 years after disease onset). AA-amyloidosis that manifested by proteinuria and/or worsening in kidney function was found in 60% of patients. Attacks of acute exudative arthritis were the only clinical parameter associated with a higher risk of AA-amyloidosis, whereas low adherence to colchicine therapy was less significant. Timely diagnosis and treatment of persistent subclinical inflammation are necessary for prevention of AA-amyloidosis. Our findings suggest that S100A12 may be a biomarker of subclinical inflammation. Colchicine remains the mainstay of treatment of FMF, whereas interleukin-1 inhibitors, i.e. canakinumab, can be used in patients who are resistant to colchicine.

Conclusion. Late diagnosis suggests a low awareness of FMF among physicians. Timely treatment is essential for prevention of FMF progression and development of AA-amyloidosis.

Key words. *Familial Mediterranean fever, autoinflammation, peritonitis, fever, arthritis, C-reactive protein, SAA, S100A12.*

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 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.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43.