

- meeting on Wnt signaling in Development and Disease. EMBO Rep 2008;9:134–8.
47. Gordon M.D., Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. J Biol Chem 2006;281:22429–33.
48. Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. Ann Rev Cell Dev Biol 2004;20:781–810.
49. Macdonald B.T., Semenov M.V., He X. SnapShot: Wnt/beta-catenin signaling. Cell 2007;131:1204.
50. Mikels A.J., Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. Oncogene 2006;25:7461–8.
51. Moon R.T., Brown J.D., Torres M. WNTs modulate cell fate and behavior during vertebrate development. Trends Genet 1997;13:157–62.
52. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. Cell Res 2008;18:523–7.
53. Semenov M.V., Habas R., Macdonald B.T., He X. SnapShot: Noncanonical Wnt Signaling Pathways. Cell 2007;131:1378.
54. Van Amerongen R., Mikels A., Nusse R. Alternative wnt signaling is initiated by distinct receptors. Sci Signal 2008;1:9.
55. Li J., Sarosi I., Cattley R.C. et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. Bone 2006;39:754–66.
56. Morvan F., Boulukos K., Clement-Lacroix P. et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. J Bone Miner Res 2006;21:934–45.
57. Tian E., Zhan F., Walker R. et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2483–94.
58. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med 2007;13:156–63.
59. Uderhardt S., Diarra D., Katzenbeisser J. et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. Ann Rheum Dis 2010;69:592–7.
60. Lane N.E., Nevitt M.C., Lui L.Y. et al. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. Arthr Rheum 2007;56:3319–25.
61. Lin C.L., Wang J.Y., Ko J.Y. et al. Dickkopf-1 Promotes Hyperglycemia-Induced Accumulation of Mesangial Matrix and Renal dysfunction. J Am Soc Nephrol 2010;21(1):124–35.
62. Cejka D., Herberth J., Branscum A.J. et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(4):877–82.
63. Tan Gang, Kang Peng-de, Pei Fu-xing. Glucocorticoids affect the metabolism of bone marrow stromal cells and lead to osteonecrosis of the femoral head: a review. Chin Med J 2012;125(1):134–9.
64. Ohnaka K. Wnt signaling and glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Calcium 2006;16(11):1812–6.
65. Glaw J.T., Skalak T.C., Peirce S.M. Inhibition of Canonical Wnt Signaling Increases Microvascular Hemorrhaging and Venular Remodeling in Adult Rats. Microcirculation 2010; 17(5):348–57.
66. Oinuma K., Harada Y., Hawata Y. et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 2001;60:1145–8.
67. Donoghue A.M. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. Med J 2005;183(3):163–4.
68. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):747–53.
69. Bagan J.V., Jimenez Y., Diaz J.M. et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. Oral Oncol 2009;45:645–6.
70. Aghaloo T.L., Felsenfeld A.L., Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:959–63.
71. Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M., Alberts D.S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 2008; 121(6):475–83.
72. Akamatsu Y., Mitsugi N., Hayashi T. et al. Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee. Acta orthopaed 2012;83(3):249–55.

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему

Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Статья посвящена наиболее частому «классическому» аутовоспалительному заболеванию – семейной средиземноморской лихорадке/периодической болезни (Familial Mediterranean Fever – FMF). Это наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутациями гена MEFV с аутомно-рецессивным типом наследования. Приведены наиболее часто встречающиеся типы мутаций. Основным патогенетическим механизмом заболевания является гиперактивация естественного (антиген-неспецифического) иммунитета, а ведущим медиатором – ИЛ1β. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах (еврей-сефарды, армяне, турки, арабы). Несмотря на возможность полиорганного поражения, типичным для FMF являются эпизоды фебрильной лихорадки длительностью 12–72 ч, сопровождающиеся симптомами перитонита и/или плевроперикардита. Самое серьезное осложнение FMF – развитие АА-амилоидоза. Основным методом лечения, предотвращающим это осложнение, является применение колхицина. В случае неэффективности/непереносимости колхицина, возможно применение других лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторы ИЛ1β и др.).

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, аутовоспалительные заболевания, моногенные наследственные заболевания, колхицин.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров evg2103@mail.ru

Л Е К Ц И И

Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem

E.S. Fedorov, S.O. Salugina, N.N. Kuzmina

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper deals with the most common classical autoinflammatory disease familial Mediterranean fever (FMF)/periodic disease. This is a monogenic hereditary disease caused by mutations with an autosomal recessive pattern of inheritance. The most common types of mutations are given. Hyperactivation of innate (antigen-specific) immunity is a basic pathogenic mechanism of the disease and IL-1 β is a leading mediator. FMF prominently occurs in certain ethnic groups (Sephardic Jews, Armenians, Turks, and Arabs). In spite of the fact that there may be multiple organ failure, 12–72-hour febrile fever episodes accompanied by the symptoms of peritonitis and/or pleuropericarditis. AA amyloidosis is the most serious complication of FMF. Colchicine therapy is a basic treatment for preventing this complication. In case of colchicine inefficacy/intolerance, other agents, including genetically engineered biological drugs (IL-1 β inhibitors, etc.), may be used.

Key words: *familial Mediterranean fever, autoinflammatory disease, monogenic hereditary diseases, colchicine.*

Contact: *Evgeny Stanislavovich Fedorov evg2103@mail.ru*

Что такое семейная средиземноморская лихорадка

Семейная средиземноморская лихорадка/периодическая болезнь (Familial Mediterranean Fever – FMF) – наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее аутовоспалительную природу, распространенное среди представителей определенных этносов и проявляющееся периодически возникающими немотивированными приступами лихорадки, сопровождающимися сильными («хирургическими») болями в животе и/или грудной клетке, а также другой симптоматикой с продолжительностью приступов от 12 до 72 ч. Частым осложнением FMF является развитие АА-амилоидоза.

FMF входит в группу аутовоспалительных заболеваний – относительно недавно выделенную новую группу болезней, объединенных сходными патогенетическими механизмами, в развитии которых ведущую роль играют нарушения в системе естественного (антиген-неспецифического) иммунитета. Аутовоспалительные заболевания/синдромы человека (Human Autoinflammatory Disease) – АВС/HAIDS представляют собой группу редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующими лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1].

Почему практическому врачу необходимо знать это заболевание

FMF является наиболее часто встречающимся представителем АВС/HAIDS. Знание данной нозологии необходимо широкому кругу практических врачей в России. В нашей стране много этносов (в частности, армяне, евреи), в которых распространено данное заболевание, и встретить подобного пациента может любой врач. К сожалению, заболевание относительно мало известно в России, поэтому диагноз нередко ставится с запозданием, а число диагностических ошибок велико. Ошибка в диагностике FMF может дорого обойтись пациенту. Симптоматика атаки FMF напоминает хирургическую патологию, в силу этого такие пациенты нередко подвергаются необоснованному хирургическому вмешательству (лапаротомии). Дифференциальная диагностика проводится с широким кругом инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, и нередко подобные пациенты получают не один курс антибиотикоте-

рапии, прежде чем врач убедится в ее бесперспективности. В круг дифференциально-диагностических состояний входят также ревматические, онкогематологические, дерматологические заболевания. Более того, несвоевременно поставленный диагноз приводит к отсроченному назначению терапии, что увеличивает риск развития амилоидоза и соответственно хронической почечной недостаточности – осложнения, создающего угрозу жизни пациента. Между тем современная терапия вполне способна полностью предотвратить развитие этого грозного состояния.

Историческая справка

Впервые пациентов с FMF представили в 1908 г. Janeway и Mosenthal, а в 1945 г. S. Siegal [2, 3]. Однако истинным началом изучения проблемы АВС можно считать 1948 г., когда Н.А. Reiman описал пациентов с периодической лихорадкой, появившейся в детском возрасте и персистировавшей в течение нескольких лет и десятилетий с циклами определенной продолжительности, предложив для выделенной им патологии термин «периодическая болезнь», под которым это заболевание было известно в странах бывшего СССР и во франкоговорящих странах [4]. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка» (Familial Mediterranean Fever). В России большой вклад в изучение FMF внес академик Е.М.Тареев и его школа (О.М. Виноградова и др.) [5].

Каковы причина и механизмы развития FMF

Этиологической причиной является мутация гена *MEFV* (Mediterranean FeVer), локализованного на коротком плече 16-й пары хромосом. К настоящему времени зафиксировано как минимум 73 варианта мутаций, которые являются миссенс-мутациями, т. е. мутациями, приводящими к замене аминокислоты в молекуле кодируемого белка [6, 7]. Как заболевание с установленной генетической природой FMF включена в каталог Mendelian Inheritance of Man – OMIM (Менделевское наследование у человека) под номером OMIM 249100. Данный каталог создан V.A. McKusik и соавт. и доступен в сети Интернет по адресу <http://www.ncbi.nih.gov.omim/>.

Наиболее частые мутации представлены в табл. 1. [6].

Тип наследования – аутосомно-рецессивный, т. е. заболевание развивается при наличии мутантных генов в обеих парных хромосомах [8–10]. Соответственно, если оба роди-

Л Е К Ц И И

Таблица 1. Наиболее частые мутации гена *MEFV*, ассоциированные с FMF

Мутация	Положение мутации в гене	Нормальный аминокислотный остаток	Мутантный аминокислотный остаток
E148Q	148	Глутаминовая кислота (E)	Глутамин (Q)
M680I	680	Метионин (M)	Изолейцин (I)
M694V	694	Метионин (M)	Валин (V)
M694I	694	Метионин (M)	Изолейцин (I)
K695R	695	Лизин (K)	Аргинин (R)
V726A	726	Валин (V)	Аланин (A)
A744S	744	Аланин (A)	Серин (S)
R761H	761	Аргинин (R)	Гиститдин (H)

Примечание. Жирным шрифтом выделена наиболее часто встречающаяся мутация.

теля — здоровые гетерозиготы (т. е. являются носителями мутантного гена при наличии нормального аллельного варианта в парной хромосоме), вероятность развития заболевания у их потомства составляет 25%. Заболевание может развиваться у истинных гомозигот — при наличии в парных хромосомах двух одинаковых мутаций, например *M694V/M694V*, или у компаунд-гетерозигот, т. е. несущих два разных типа мутантных генов, например *M694V/V726A*. Вместе с тем имеются указания на возможность аутосомно-доминантного типа наследования (развития заболевания у гетерозигот с одним нормальным и одним мутантным геном) при наличии мутации с высокой пенетрантностью. Большинство мутаций расположено в 10-м экзоне гена *MEFV*, кодирующем C-терминальный домен B30.2 [1, 11]

Указанный ген кодирует белок пирин, экспрессирующийся в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках и фибробластах. Ведущей гипотезой, объясняющей участие пирин в патогенезе FMF, является его участие в регуляции активизации ИЛ1 β .

Существуют две гипотезы, объясняющие механизм влияния мутаций гена *MEFV* на развитие данного заболевания [6]:

— «секвестрационная» гипотеза, согласно которой мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу 1 — фермент, необходимый для превращений неактивного про-ИЛ1 β в активную форму, что ведет к гиперпродукции ИЛ1 β и развитию воспаления;

— гипотеза «пириновой инфламмосомы», согласно которой пирин подобно криопирину способен участвовать в формировании инфламмосомы — внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активизации прокаспазы 1 и посредством ее стимулирующий активизацию системы ИЛ1 β .

Основным звеном в развитии FMF является гиперпродукция ИЛ1 β . Во время атаки заболевания у пациентов также возрастают сывороточные уровни ИЛ6, ФНО α , ррФНО55 и ррФНО75, ррИЛ2, т. е. тех же цитокинов, которые обуславливают развитие хронических воспалительных заболеваний суставов. Более того, вне обострения у пациентов с FMF повышаются сывороточные уровни ИФН γ , экспрессия мРНК ИЛ1 β , 6 и 8 в циркулирующих лейкоцитах, что может указывать на непрерывно текущее субклиническое воспаление [12].

Чем характеризуется распространенность FMF

В мире этим заболеванием страдают более 100 тыс. пациентов [13]. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах, населяющих страны средиземноморского бассейна. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: евреи-сефарды, арабы, турки, армяне. Частота носительства мутантных вариантов гена в этих этнических группах составляет 1:5–1:16; 1:56; 1:5 и 1:7 соответственно [7]. Значительное, хотя и меньшее, чем в вышеуказанных популяциях, число случаев отмечено среди греков, итальянцев, бельгийцев [14]. В результате миграции населения носители мутантных генов распространились по всему миру: пациенты с FMF встречаются в Северной и Западной Европе, Америке и даже в Австралии.

Каковы клинические проявления FMF

Дебют заболевания почти у 75–89% пациентов с FMF приходится на возраст до 20 лет [15, 16].

Типичные клинические признаки FMF [9, 15, 16]:

- эпизоды лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью, как правило, 12–72 ч;
- интервал между атаками — 3–4 нед;
- асептический перитонит — острая абдоминальная боль (82–98%);
- плеврит — острая боль в грудной клетке (30%);
- перикардит (<1%);
- артрит, как правило, моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%);
- эризипелоидоподобная сыпь на голенях и стопах;
- отек и болезненность мошонки у молодых мужчин.

Лихорадка

Это постоянный симптом, наблюдающийся у 100% больных, без него диагноз не может считаться достоверным. Появляется внезапно, в течение нескольких часов достигает пиковых значений вплоть до гипертермии. Часто сопровождается ознобом. Может предшествовать появлению остальных симптомов или развиваться одновременно с ними. Держится

Л Е К Ц И И

обычно 12–24 ч, может исчезнуть раньше, чем остальные симптомы. У подростков мужского пола с ранним началом заболевания при длительном течении и частых обострениях может сохраняться во внеприступном периоде после исчезновения серозитов [16]. Дискутируется возможность проявления FMF в виде изолированного лихорадочного синдрома. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что подобный вариант болезни возможен. Рядом авторов показано, что у пациентов с заболеванием, начавшимся с изолированных приступов лихорадки, другие симптомы могут присоединиться позднее. В любом случае у пациентов с изолированными приступами огромное значение имеют этническая принадлежность и семейный анамнез, а заболевание должно подтверждаться молекулярно-генетическим анализом с выявлением типичных мутаций в обеих хромосомах.

Абдоминальная симптоматика

Сильнейшая «кинжальная» боль в животе, возникающая в результате развития асептического перитонита, — один из кардинальных симптомов FMF. По данным В.М. Арутюняна и Г.С. Акопяна [15], у 59% больных этот симптом встречается изолированно и у 33% сочетается с торакалгиями. Обычно в сочетании с лихорадкой появляется в дебюте заболевания и лишь затем присоединяются торакалгии. Боль резко выраженная, мучительная, диффузная. Сначала могут возникать локальные боли, которые в течение 4–6 ч распространяются по всему животу, и, достигая пика, сохраняются 4–12 ч, затем постепенно ослабевают. Поверхностная пальпация и даже легкое прикосновение к животу резко болезненны, глубокая пальпация невозможна. Симптомы раздражения брюшины (Щеткина–Блюмберга и др.) резко положительные. Живот не участвует в акте дыхания. Положение больного в постели вынужденное — на спине. Продолжительность боли — от 2 до 3 сут, но в отдельных случаях она может длиться лишь 1 ч, а у некоторых больных умеренная боль сохраняется до 6–14 сут. У пациентов с недиагностированной FMF данная симптоматика нередко служит причиной неоправданных хирургических вмешательств [9, 15]. У части пациентов интенсивность абдоминальной симптоматики не столь драматична — боль в животе у них умеренная или легкая.

Кроме доминирующего болевого синдрома, у больных FMF, особенно с абдоминальной и смешанной формой, могут отмечаться и другие отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта. В начале и в разгаре приступа возможны задержка стула и газов, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, а в период разрешения симптомов — послабление стула с обильной дефекацией или диарей.

Характерным проявлением FMF является спленомегалия, которая чаще наблюдается у евреев-сефардов (до 57%). У арабов и армян спленомегалия отмечается значительно реже. В.М. Арутюнян и Г.С. Акопян [15] при УЗИ во время приступа выявили у пациентов с FMF без амилоидоза увеличение селезенки в 31,8% случаев, а печени — в 38,3%. Этом увеличением было невыраженным (не более чем на 4 см). У части пациентов во время приступа отмечалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Торакальная симптоматика

Интенсивная боль в грудной клетке обусловлена асептическим плевритом и (в редких случаях) перикардитом,

она наблюдается у 40,8% пациентов [15], может носить как локализованный, так и диффузный характер. Малейшее движение, даже неглубокий вдох, вызывает резкое усиление боли. Динамика болевой симптоматики при торакалгиях соответствует таковой при абдоминальной форме FMF, но торакалгии могут продолжаться несколько дольше (до 3–4 дней).

Поражение суставов

Частота поражения суставов варьирует от 30 до 80% [15–18]. Г.Г. Амарян [9] обнаружила поражение суставов у 56,6% армянских детей с FMF. В отличие от других проявлений приступа FMF поражения суставов нестереотипны и могут носить характер как острых приступов (типичное проявление), так и хронической артропатии. Типично моноартикулярное поражение. Существенно реже отмечается олигоартикулярное поражение суставов, еще реже — полиартрит. В подавляющем большинстве случаев поражается коленный сустав. Кроме того, артрит может развиваться (в порядке убывания частоты) в голеностопных, тазобедренных и плечевых суставах. Продолжительность артрита во время приступа несколько больше, чем абдоминалгий и торакалгий и составляет 4,4–7,3 дня [19]. Хронический деструктивный артрит (5–10% всех суставных поражений) и мигрирующий полиартрит относятся к редким проявлениям заболевания [1]. У небольшого числа пациентов формируется картина, напоминающая спондилит (всегда HLA B27-негативный) с минимальными рентгенологическими изменениями [13–15, 20].

Ряд авторов указывает на возможность сочетания FMF с «классическим» ревматическим суставным заболеванием. Так, Г.Г. Амарян [9] диагностировала сочетание FMF с ювенильным идиопатическим артритом в 4,7% случаев. Не исключено, что хронический артрит при FMF частично представляет собой формирование второго, истинного ревматического заболевания аутоиммунной природы.

Мышечная симптоматика

Мышечная симптоматика неспецифична для FMF, часто проявляется во время приступа миалгиями, главным образом мышц голени [9, 15], снижением тонуса мышц, а при развитии затяжных артритов — контрактурой и атрофией мышц, прилежащих к пораженному суставу. Г.Г. Амарян [9] отметила миалгии у 37,5% детей. Описаны случаи изолированных миалгий, не связанных с артритами. P. Langevitz и соавт. наблюдали развитие у больных FMF затяжных фебрильных миалгий, купирующихся не колхицином, а назначением стероидов [21]. Г.Г. Амарян [9] рассматривала затяжные фебрильные миалгии, встречающиеся, по ее данным, у 2,7% больных, как проявление васкулита.

Миалгии при FMF не сопровождаются повышением уровня КФК, АЛТ, АСТ.

Кожная симптоматика

Характерна эризипелоидоподобная (рожеподобная) эритема на голених и стопах. У армянских детей с FMF этот симптом встречался в 10,8% случаев [9]. При FMF наблюдаются разнообразные кожные симптомы: крапивница (до 28%), ангионевротический отек (13,2%), полиморфная эритема, герпетиформные и везикулезные высыпания, петехии, экхимозы. Весьма характерно сочетание FMF с гемор-

Л Е К Ц И И

рагической пурпурой Шенлейна–Геноха (1,5% детей-армян с FMF). Это сочетание иллюстрирует связь ABC с ревматической патологией. Поражение кожи возникает как во время приступа (это более характерно для эризипелоидоподобной эритемы и крапивницы), так и во внеприступный период [9, 15].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Типичным, хотя и редким проявлением, является перикардит с характерными симптомами. Описаны различные ЭКГ-изменения во время приступа: расширение интервала PQ и/или комплекса QRS, смещение вверх или вниз от изолинии интервала S–T в разных отведениях, двухфазный или отрицательный зубец T [22]. Вне приступа ЭКГ нормализуется [15, 22].

У ряда больных во время приступа отмечается повышение систолического АД на 10–15 мм рт. ст., при этом диастолическое АД остается в норме или даже понижается.

Поражение эндокарда для FMF без амилоидоза нехарактерно.

Поражение нервной системы

Хотя оно и не относится к кардинальным проявлениям FMF, встречается нередко. Во время приступа отмечаются головная боль (64,4%), светобоязнь (44,9%), слезотечение (34,7%), нарушение сна (22%), шум в голове и ушах (93%). Разнообразная неврологическая симптоматика может наблюдаться и вне приступа, но носит стертый характер (Э.М. Геворкян, 1973). В.А. Аствацатрян и Е.Х. Торосян выявили у детей и подростков с FMF нервно-психические нарушения в виде выраженной неврастении (5,4%) и психастении (1,8%). Весьма часты разнообразные признаки синдрома вегетативной дистонии [9, 15].

Поражение мочеполовой системы

Типичным и основным поражением почек при FMF является развитие амилоидоза, что в доколхициновую эру было ведущей причиной гибели таких больных.

Однако этим проявлением спектр нефрологических нарушений при FMF не исчерпывается. Е.М. Тареев и соавт. (1970) в ходе гистоморфологического и электронно-микроскопического исследования биоптатов почек у пациентов с FMF установили, что до развития амилоидоза часто выявляется картина мембранозного поражения капилляров клубочков, сходная с морфологическими изменениями при диффузных гломерулонефритах. У многих таких больных в последующем формировался амилоидоз почек, что позволило авторам рассматривать указанную картину как преамилоидную [15]. На высокую частоту гломерулонефрита при FMF указывают Н. Reimann и соавт. (1963), R. Said и соавт. (1992), F. Yalchinskaya и соавт. (1997) [15].

При неосложненной FMF в конце приступа часто наблюдается полиурия.

Типичное проявление FMF у пациентов мужского пола – орхит, встречающийся у 3–3,6% детей [9, 16].

При FMF выявлены нарушения в половой сфере: у мужчин – импотенция, недостаточность сперматогенеза, нарушение развития вторичных половых признаков, у женщин – гипоменорея, нарушение овуляции, стерильность, высокая частота спонтанных аборт и внутриутробной гибели плода, позднее нарушение менархе [16].

У большинства женщин с FMF болезнь смягчается во время беременности и лактации и обостряется после абортов, ее пароксизмы нередко сочетаются с менструациями.

Каковы осложнения FMF

Основным осложнением, которое в доколхициновую эпоху было причиной гибели больных FMF, является АА-амилоидоз, который чаще всего локализуется в почках. Может также отмечаться амилоидоз желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, редко – сердца, яичек и щитовидной железы [1, 2, 8, 10, 15, 20]. К редким осложнениям относится также спаечная болезнь как исход повторяющихся эпизодов перитонита [15, 16].

Характерные лабораторные данные у пациентов с FMF

Во время атаки заболевания у пациентов отмечается повышение острофазовых реактантов: СОЭ, сывороточных концентраций СРБ, сывороточного амилоида А (SAA), гаптоглобина. Имеет место лейкоцитоз с нейтрофилизом. Особое значение для мониторинга течения FMF и прогноза развития амилоидоза имеет определение SAA в динамике.

У 2/3 больных наблюдается повышение (но в меньшей степени) острофазовых показателей и вне атак.

Во время атаки могут быть выявлены транзиторная микрогематурия и протеинурия, но стойкая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут у больного FMF с высокой степенью вероятности указывает на развитие амилоидоза почек [1, 2, 7, 13, 15, 16, 20].

Как поставить диагноз FMF

Как подчеркивают большинство авторов, диагноз FMF является в первую очередь клиническим. Очень важен тщательно собранный генеалогический анамнез. Особое внимание необходимо обратить на наличие периодических лихорадок у родственников и случаев смерти от почечной недостаточности в семье. Следует принимать во внимание этническую принадлежность пациента, но при этом помнить, что заболевание может встречаться и в этнических группах, для которых оно нехарактерно. Определенным подспорьем в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена *MEFV*. Однако надо четко представлять себе, что данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству лабораторий доступно только определение наиболее частых, типичных мутаций. Кроме того, перечень мутаций гена *MEFV* постоянно расширяется, т. е. не все патогенные мутации известны на сегодняшний день. Поэтому отрицательный результат типирования не должен служить основанием для того, чтобы отвергнуть диагноз FMF. Не случайно, результаты типирования мутаций гена *MEFV* не входят ни в один из предложенных диагностических критериев [7, 8, 10, 13, 15].

Основными используемыми в мире критериями являются критерии Тель-Хашомера, но они адаптированы для популяций с высокой частотой FMF [23]. Эти критерии приведены в табл. 2.

Для постановки диагноза FMF необходимо соответствие ≥ 1 большим критериям, или ≥ 2 малым критериям, или 1 большому + ≥ 5 поддерживающим критериям, или 1 малому + ≥ 4 поддерживающим критериям из числа первых 5.

Л Е К Ц И И

Таблица 2. Критерии диагноза FMF Тель-Хашомера

Большие критерии	Типичные атаки: 1. Перитонит (генерализованный) 2. Плеврит (односторонний) или перикардит 3. Моноартрит (тазобедренного, коленного, голеностопного суставов)
Малые критерии	1–3. Неполная атака с вовлечением ≥ 1 из нижеприведенных локализаций: 1. Живот 2. Грудная клетка 3. Сустав 4. Нагрузочная боль в ногах 5. Хороший ответ на терапию колхицином
Поддерживающие критерии	1. Наличие случаев FMF в семейном анамнезе 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе 3. Возраст начала заболевания до 20 лет 4–7. Характеристика атаки: 4. Тяжелая, приковывающая к постели 5. Спонтанное разрешение атаки 6. Наличие бессимптомных промежутков 7. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, сывороточный амилоид А и/или фибриноген 8. Эпизоды протеинурии/гематурии 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса 10. Кровнородственный брак родителей

Типичная атака определяется как рецидивирующая (+3 сходных эпизода), фебрильная (ректальная температура $\geq 38,0$ °C) и короткая (продолжительностью от 12 ч до 3 дней). *Неполная атака* определяется как болевая и рецидивирующая атака, отличающаяся от типичной по 1 или 2 из следующих признаков: 1) температура – нормальная или ниже 38,0 °C; 2) атака длиннее или короче, чем специфическая (но не менее 6 ч и не более 1 нед); 3) отсутствуют перитонеальные симптомы во время абдоминальной атаки; 4) абдоминальная боль носит локализованный характер; 5) артриты возникают в «неспецифических» суставах. *Клинические эпизоды, не подпадающие под определение типичной или неполной атаки, не рассматриваются как диагностические.*

Современное лечение FMF

Основой лечения является колхицин. С 1972 г., когда колхицин был широко внедрен в клиническую практику, прогноз у пациентов с FMF коренным образом изменился. Даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает рецидивы, он значительно снижает риск развития амилоидоза. Рекомендуются дозы препарата для детей до 5 лет состав-

ляют 0,5 мг/сут, от 5 до 10 лет – 1 мг/сут, старше 10 лет – 1,5 мг/сут [24]. Максимальной суточной дозой является 2 мг/сут. Если эта доза не предотвращает развитие атак, ее дальнейшая эскалация не имеет смысла [10, 24]. У пациентов, получающих данный препарат, вероятность развития амилоидоза практически нулевая [8]. Основное осложнение терапии колхицином – диарея, тошнота и рвота. Могут нарушаться функции костного мозга, печени. В связи с этим в процессе лечения колхицином важно вести мониторинг показателей клинического анализа крови, а также параметров функции печени (АЛТ, АСТ). В качестве симптоматического средства во время атак используют нестероидные противовоспалительные препараты [10]. В лечении хронического артрита при FMF с успехом применяется интерферон в дозе 4,5 млн ЕД дважды в неделю в комбинации с колхицином [25]. С развитием средств биологической терапии в лечении FMF стали использовать препараты, блокирующие функции ИЛ1 (анакинра) и ФНО α (инфликсимаб) [26–28]. Следует подчеркнуть, что все вновь предлагаемые средства не заменяют, а лишь дополняют терапию колхицином и применяются в случае непереносимости или неэффективности данного препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol Aten Parmen* 2004;75:92–9.
2. Drenth G., van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever. *New Engl J med* 2001;345:1748–57.
3. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Int Med* 1945;23:1–21.
4. Reimann H.A. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239–44.
5. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М.: Медицина, 1973.
6. Simon A., van der Meer J.W.S. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:86–98.
7. Lidar M., Livnech A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Netherl J Med* 2007; 65:318–24.
8. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. *Клиницист* 2008; 2:6–15.
9. Амарян Г.Г. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современный подход к лечению. Автореф дисс. ... докт. мед. наук. Ереван, 2010.
10. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449–54.
11. Stojanov S., Kastner D.L. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Cur Opin Rheum* 2005;17:586–99.

Л Е К Ц И И

12. Notamicola C., Didelot M.N., Seguret F. et al. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002;3:43–5.
13. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B., Frenkel J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Disease. V.6. Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease*. R. Cimas, T. Lehman (eds). Elsevier, 2008; 119–35.
14. Drenth G., van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345(24):1748–57.
15. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.: МИА, 2000.
16. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван: Айастан, 1989.
17. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван: Айастан, 1982.
18. Отанесян Л.С. Клиническая характеристика суставного синдрома при ПБ. Вопросы диагностики и лечения ПБ. Сб. науч. трудов МЗ Арм. ССР. Ереван: ЕрМИ, 1987;67–72.
19. Diri E., Korkmaz C., Kasapcopur O. et al. Joint involvement as the presenting signs in FMF. *Familial mediterranean fever (Abstracts)*. 1st international conference. Jerusalem, 1997;7–11, 21.
20. Galeazzi M., Gasbarrini G., Ghirandello A. et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheum* 2006;24(Suppl 40):79–85.
21. Langevitz P., Livneh A., Zemer D. et al. Protracted febrile myalgia in patients with FMF. *J Rheum* 1994;21:1708–9.
22. Eliakim M., Ehrenfeld E.N. Electrocardiographic changes in recurrent polyserositis (Periodic disease). *Am J Cardiol* 1961;7:517–21.
23. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthr Rheum* 1997;40:1879–85.
24. Kalinich T., Haffer D., Niehues T. et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever. *Literature Review and Consensus Statement. Pediatr* 2007;119:474–83.
25. Ureten K., Calguneri M., Mesut Onat A. et al. Interferon alfa in protracted arthritis of familial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis* 2004;64:1527.
26. Frenkel J., Kuijk L., Hofhuis W. et al. Anakinra in colchicine resistant Familial Mediterranean Fever in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5-9, 2007. Istanbul/Turkey. *Abstract book*:252.
27. Metyas S., Arkfeld D.G., Forrester D.M., Ehresmann G.R. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheum* 2004;10:134–7.
28. Yuksel S., Yalcinskaya F., Acar B. et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2006;45:1307–8.

Гигантоклеточный артериит. Часть III. Новые тенденции в лечении (роль генно-инженерных биологических препаратов)

А.М. Сатыбалдыев
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Гигантоклеточный артериит (ГКА) хорошо известен как васкулит, чувствительный к иммуносупрессии глюкокортикоидами (ГК). Однако в процессе длительного лечения могут возникать многочисленные нежелательные реакции, которые до настоящего времени остаются серьезной проблемой. Поскольку ГКА охватывает широкий спектр клинических субтипов — от тяжелой потери зрения и неврологического дефицита до изолированных системных признаков, лечение необходимо подбирать специально для каждого случая. В литературе содержатся противоречивые рекомендации относительно терапии ГКА. Рассматриваются различные варианты лечения ГКА, в том числе с нейроглазными и неврологическими осложнениями, а также доказательность возможных дополнительных методов их терапии. Хотя рандомизированные контролируемые клинические исследования при ГКА с глазными и/или неврологическими осложнениями не проводились, данные литературы свидетельствуют о том, что таким пациентам рекомендуется госпитализация для внутривенного введения мегадоз метилпреднизолон, контроля и предупреждения осложнений, вызываемых ГК. В этих случаях целесообразно назначение аспирина. Обсуждаются доказательства применения метотрексата, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП, инфликсимаб, этанерцепт) как стероид-сберегающих средств. Описаны случаи использования отдельных ГИБП (адалimumаб, тоцилизумаб и ритуксимаб) в качестве альтернативы монотерапии ГК. Сделан вывод о необходимости расширенных клинических испытаний для оценки наиболее эффективных и безопасных ГК-сберегающих средств.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, глюкокортикоиды, метилпреднизолон, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, этанерцепт, адалimumаб, ритуксимаб, тоцилизумаб.

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев Azamatsat@yandex.ru

Giant cell arteritis. Part III. New trends in its treatment (role of genetically engineered drugs)

A.M. Satybaldyev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Giant cell arteritis (GCA) is a well-known vasculitis sensitive to glucocorticoid (GC) immuno-suppression. However, during long-term treatment there may be many adverse reactions that remain a serious problem so far. Since GCA encompasses a broad spectrum of clinical subtypes, ranging