

Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра)

Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Представлен опыт ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» по выявлению и ведению пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой – ССЛ (*Familial Mediterranean Fever, FMF*).

Цель исследования – описать особенности течения заболевания у пациентов с ССЛ в России и сопоставить их с данными, полученными при изучении турецкой и армянской популяций, в которых наблюдается высокая частота этого заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 23 пациента с достоверным диагнозом ССЛ, удовлетворявших турецким педиатрическим критериям (*F. Yalcinkaya* и соавт.) и/или критериям *A. Livnech* и соавт. и имевших две одинаковые мутации (гомозиготность) или две разные мутации (компаунд-гетерозиготность) гена *MEFV*. Пациентов мужского пола было 9, женского пола – 14. Возраст больных на момент обращения составил от 4,5 до 36 лет. Возраст дебюта ССЛ – от 2 мес до 15 лет (в среднем – $3,2 \pm 2,3$ года).

Результаты. При обследовании установлено, что 18 (78,3%) пациентов были армянами, 3 – представителями народов Северного Кавказа (1 – даргинка, 1 – аварец, 1 – ингуш/кабардинец), 1 – грек/грузин и 1 – русская, имевшая предков армян и евреев.

Самым частым проявлением ССЛ были повторяющиеся эпизоды лихорадки – 22 (95,7%) пациента, второе место занимала сопровождавшая лихорадку боль в животе – 19 (82,6%), далее следовали боль в грудной клетке – 11 (47,8%), поражение опорно-двигательного аппарата – 16 (69,6%), поражение кожи – 7 (30,4%). У всех пациентов атаки сопровождались повышением уровня острофазовых показателей. Отмечена высокая доля пациентов, у которых ССЛ сочеталась с другими ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями (ювенильным хроническим артритом, хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом, острой ревматической лихорадкой) – 7 (30,4%).

22 (95,6%) пациента получали колхицин. 2 (8,7%) больным с коморбидной патологией был назначен ингибитор фактора некроза опухоли этанерцепт, отмечался выраженный терапевтический эффект.

Выводы. Хотя большинство наших пациентов были армяне, заболевание выявлено также у лиц, относящихся к народам Северного Кавказа и Закавказья, и 1 русской пациентки. В целом наблюдалась достаточно типичная картина заболевания. Обращали на себя внимание значительная частота поражения суставов и высокая доля пациентов с коморбидной ревматической патологией. Важным с диагностической точки зрения является повышение уровня острофазовых маркеров во время атаки заболевания, что в сочетании с клинической картиной и этнической характеристикой пациентов позволяет заподозрить диагноз ССЛ.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; особенности течения; российская популяция; диагностика; лечение.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017;11(2):34–40.

Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper gives the experience of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in identifying and managing patients with familial Mediterranean fever (FMF).

Objective: *to describe the features of the disease in patients with FMF in Russia and to compare them with the data obtained in the study of Turkish and Armenian populations with a high incidence of this disease.*

Patients and methods. *The investigation enrolled 23 patients with a documented diagnosis of FMF who met the Turkish pediatric criteria (F. Yalcinkaya et al.) and/or the criteria described by A. Livnech et al. and had two identical mutations (homozygosity) or two different mutations (compound heterozygosity) in the MEFV gene. Among the patients there were 9 men and 14 women. The age of the patients at the time of treatment was 4.5 to 36 years. Their age at onset of FMF was 2 months to 15 years (mean age, 3.2 ± 2.3 years).*

Results. *The examination established that 18 (78.3%) patients were Armenians, 3 were representatives of the North Caucasus peoples (a Darghin woman, an Avar man, and an Ingush/Kabardian man), a man from mixed (Greek/Georgian) marriage, and a Russian woman whose ancestors were Armenian and Jewish.*

The most common manifestation of FMF were recurrent episodes of fever (22; 95.7%); abdominal pain with fever ranked second (19; 82.6%), followed by chest pain (11; 47.8%), locomotor apparatus lesion (16; 69.6%), and skin lesions (7; 30.4%). The episodes were accompanied by increased

levels of acute phase markers in 100% of the patients. There were a high proportion of patients, in whom FMF was concurrent with other rheumatic and autoinflammatory diseases (juvenile chronic arthritis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, and acute rheumatic fever) (7; 30.4%). Twenty-two (95.6%) patients received colchicine; the tumor necrosis factor inhibitor etanercept was prescribed in 2 (8.7%) patients with comorbidity; there was a pronounced therapeutic effect.

Conclusion. Although the majority of our patients were Armenians, the disease was also identified in those belonging to the peoples of the North Caucasus and Transcaucasia and in one Russian female patient. There has generally been a fairly typical picture of the disease. The considerable frequency of joint damage and the high proportion of patients with comorbid rheumatic diseases have engaged our attention. From a diagnostic point of view, of importance is the elevated level of acute phase markers during a disease attack, which in combination with the clinical and ethnic characteristics of patients allows the diagnosis of FMF to be suspected.

Keywords: familial Mediterranean fever; peculiarities of the course; Russian population; diagnosis; treatment.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):34–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-34-40>

В настоящее время во всем мире растет интерес к новому разделу внутренней медицины — аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ), в основе которых лежит патология системы естественного (врожденного) иммунитета. АВЗ — гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Среди АВЗ первой была описана семейная средиземноморская лихорадка — ССЛ (Familial Mediterranean Fever, FMF). Другое название данной нозологии, ранее принятое в отечественной литературе, — «периодическая болезнь». Также для ССЛ была выявлена генетическая причина и, таким образом, установлена ее моногенная природа [2–5]. Именно ССЛ послужила моделью для изучения и понимания АВЗ.

ССЛ представляет собой наследственное моногенное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и обусловленное мутацией гена *MEFV* (расположен на коротком плече 16-й пары хромосом). Характеризуется периодически повторяющимися атаками фебрильной лихорадки и сильной болью в животе, грудной клетке, артритом, кожными симптомами и другими более редкими системными проявлениями [4, 5]. Атаки заболевания сопровождаются значительным подъемом уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Вне атак пациенты чувствуют себя здоровыми. Основным осложнением ССЛ, определяющим прогноз, является АА-амилоидоз почек [6–9].

Как и при других классических АВЗ, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы, TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome), ведущую роль в механизмах нарушения цитокиновой регуляции при ССЛ играет гиперпродукция интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) [10, 11]. Кроме того, у пациентов с ССЛ во время атак отмечается нарастание уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ8 [12, 13]. Эти сведения имеют принципиальное значение для понимания таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с ССЛ.

Если АВЗ считается редким заболеванием, то к ССЛ такая характеристика наименее применима. И с этим связана еще одна особенность ССЛ: эта болезнь распространена преимущественно в определенных этносах. Так, в турецкой

популяции частота ССЛ варьирует от 1/400 до 1/1000. В Турции число таких больных составляет около 100 тыс. на 70 млн жителей, в Армении — 1 на 500 жителей [14, 15]. Другими популяциями с высокой встречаемостью ССЛ являются евреи-сефарды и арабы [16–18]. Однако распространенность ССЛ не ограничивается только этими этносами. Во многом благодаря многовековой миграции населения с мутацией гена *MEFV* болезнь распространилась по всему миру и сегодня нередко встречается в европейских странах: Греции, Италии (преимущественно Южной), Испании, Франции, Германии [19, 20]. Имеются сообщения о случаях ССЛ в таком удаленном от Средиземноморья регионе, как Дальний Восток (Япония) [21]. Накопление эпидемиологических данных позволило скорректировать оценку числа больных ССЛ в мире: заболеванием страдает около 200 тыс. пациентов [22].

Несомненно, проблема ССЛ актуальна для российской медицины, поскольку население России формировалось как полиэтническое сообщество. Около двух столетий в состав России входила Армения, и множество армян проживает в нашей стране в настоящее время. Более двух столетий продолжает входить в состав России Северный Кавказ, среди жителей нашей страны, особенно ее южных регионов, немало греков. На протяжении веков происходило смешение этносов. Поэтому представляет интерес изучение ССЛ в российской популяции, в частности, таких ее аспектов, как региональные особенности клинической картины и течения, возраст дебюта, этнический состав пациентов. Почти у 75–89% пациентов ССЛ возникает в возрасте до 20 лет, и эта проблема также нуждается в тщательном исследовании, что особенно важно для специалистов педиатрического профиля [6, 7, 9].

Подробно патогенез и клиническая картина ССЛ рассмотрены в наших предыдущих публикациях [8, 9]. В настоящей работе изложены собственные данные.

Цель исследования — описать особенности течения заболевания у пациентов в России и сопоставить их с данными, полученными в популяциях со значительным распространением ССЛ (турецкой и армянской).

Пациенты и методы. В исследование включено 23 пациента с достоверным диагнозом ССЛ, удовлетворявших турецким педиатрическим критериям (F. Yalcinkaya и соавт.) [23] и/или критериям A. Livnech и соавт. [24] и имевших два мутантных гена *MEFV* (гомозиготность или компаунд-гете-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

розиготность). 9 (39%) пациентов были мужского пола и 14 (61%) – женского. Возраст больных на момент обращения составил от 4,5 до 36 лет. Возраст дебюта ССЛ – от 2 мес до 15 лет (в среднем – $3,2 \pm 2,3$ года). В возрасте до 1 года заболевание началось у 1 (4,3%) пациента, от 1 до 5 лет – у 13 (56,5%), от 5 до 12 лет – у 5 (21,7%) и от 12 до 18 лет – у 4 (17,4%). Интервал между началом заболевания и установлением диагноза достигал 4 мес – 31 года. Этнический состав пациентов представлен в табл. 1.

Результаты. У 22 (95,6%) пациентов имела место периодически повторяющаяся лихорадка от $38,0$ до $40,5$ °С. У 1 пациента атаки сопровождались субфебрильной температурой ($>37,0$ °С). Продолжительность лихорадочных атак – от 3 ч до 5 дней. В «классический» интервал (12–72 ч) продолжительность лихорадочных эпизодов укладывалась у 17 (73,9%) пациентов. Интервалы между атаками значительно варьировали, составляя от 2 нед до 6 мес. У многих пациентов в процессе заболевания, до назначения терапии, интервалы между атаками также менялись. Интенсивная боль в животе во время атак имела место у 19 (82,6%) пациентов, боль в грудной клетке – у 11 (47,8%), при этом у 8 (34,8%) обследованных отмечалось сочетание боли в животе и боли в грудной клетке (смешанная торакоабдоминальная форма ССЛ). У наших пациентов часто диагностировалось поражение опорно-двигательного аппарата (у 16/69,6%), которое было представлено артритами у 15 (65,2%) больных и арталгиями у 1 (4,3%). Кроме того, у 2 (8,7%) пациентов с артритами имели место миалгии. Продолжительность артрита, который мог сохраняться до 1 мес, значительно превышала длительность атаки ССЛ. Чаще всего наблюдался олигоартрит – у 14 (60,8%) пациентов, из них у 1 был моноартрит, еще у 1 – полиартрит. Практически у всех пациентов (за исключением 3/13%) имелось поражение суставов нижних конечностей.

Поражение кожи выявлено у 7 (30,4%) пациентов и было представлено эризепоид-подобной сыпью на тыльной поверхности голени и стоп (у 5 пациентов), геморрагической сыпью (у 1) и узловатой эритемой (у 1).

Кроме указанных проявлений у 2 (8,7%) больных выявлено увеличение печени, у 1 из них – селезенки, у 1 мальчика некоторые атаки сопровождались интенсивной головной болью и орхитом.

По данным литературы, пациенты с абдоминальной формой ССЛ, которую необходимо дифференцировать с аппендицитом, нередко подвергаются необоснованной аппендэктомии, которая, разумеется, не ведет к прекра-

Таблица 1. Этнический состав пациентов с ССЛ ($n=23$)

Этнос	Количество пациентов, n (%)
Армяне	18 (78,3)
Аварцы	1 (4,3)
Даргинцы	1 (4,3)
Ингуши/кабардинцы	1 (4,3)
Греки/грузины	1 (4,3)
Русские	1 (4,3)

шению приступов [20, 21]. Так, аппендэктомия во время атаки ССЛ до установления диагноза выполнена 4 (17,4%) пациентам.

Повышение уровня острофазовых маркеров во время атаки зафиксировано у всех пациентов: СОЭ – от 29 до 63 мм/ч (в среднем – до $50,7 \pm 10,5$ мм/ч), СРБ – от 24 до 167 мг/л (в среднем – до 73,5 мг/л) при норме – до 5 мг/л. Значительно реже в наших наблюдениях отмечался лейкоцитоз: уровень лейкоцитов составлял от 6,0 до $19,1 \cdot 10^9$ /л, его повышение до $\geq 9,0 \cdot 10^9$ /л отмечено у 10 (43,5%) пациентов.

ССЛ – генетическое заболевание, поэтому интересно проследить наследственный анамнез. Он был отягощен по ССЛ у 5 (21,7%) пациентов, в том числе у 3 родственников 1-й степени родства: матери и двух сыновей, при этом диагноз матери и старшему сыну был поставлен уже после выявления ССЛ у младшего ребенка. Критерием включения в исследование было молекулярно-генетическое подтверждение диагноза, все пациенты имели мутации гена *MEFV* в гомозиготном (две одинаковые мутации) или компаунд-гетерозиготном (две разные мутации) состоянии.

Отмечена значительная частота коморбидной ревматической патологии – она выявлена в 9 (39,1%) случаях. Чаще всего вторым диагнозом был ювенильный хронический артрит/ювенильный ревматоидный артрит (ЮХА/ЮРА) – у 7 (30,4%) пациентов, в 1 наблюдении установлен ювенильный анкилозирующий спондилит, еще в 1 – острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца и в 1 – два сопутствующих заболевания: олигоартикулярный HLA-B27-ассоциированный ЮХА и хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО).

Таблица 2. Сопоставление симптомов ССЛ у пациентов (в %) в российской популяции с данными, полученными в Армении, Турции и Израиле [7, 25]

Симптомы	Российская популяция (Российская Федерация; $n=23$)	Армяне (Армения; $n=715$)	Турки (Турция; $n=110$)	Евреи (Израиль; $n=101$)
Абдоминалгии	82,6	92,4	88	90
Торакалгии	47,8	81,7	35	23
Артрит	65,2	56,5	19	61
Кожные проявления	30,4	13,4	11	13
Орхит	4,3	3,6	–	8
Миалгии	8,7	37,5	–	11

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. *Диагностические критерии Тель-Хашомер*

Большие критерии	Малые критерии
Эпизоды лихорадки + серозит (перитонит, плеврит, синовит)	Рецидивирующие атаки лихорадки
АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания	Рожеподобная эритема на коже
Терапевтический ответ на колхицин	Наличие ССЛ среди родственников 1-й линии родства
Определенный диагноз ССЛ требует наличия 2 больших или 1 большого + 2 малых критериев	
Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критериев	

Во всех случаях после установления диагноза был назначен колхицин, который регулярно принимали 22 пациента (1 больной не получал препарат по организационным причинам). Для купирования атак заболевания использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наличие коморбидной патологии служило основанием для назначения также и базисных противовоспалительных препаратов: 3 (13%) пациента получали сульфасалазин, у 2 (8,7%) – метотрексат. 2 пациентам в связи с неэффективностью стандартной противовоспалительной терапии назначены ГИБП. Эти пациенты имели коморбидную патологию: 1 пациентка – полиартикулярный ЮРА и 1 пациент – ЮХА, HLA-B27-ассоциированный в сочетании с ХРМО. Именно сопутствующая ревматическая патология служила основанием для назначения

ГИБП – ингибитора фактора некроза опухоли этанерцепта, терапия которым привела к полному купированию активности как коморбидной патологии, так и ССЛ.

Ни в одном случае, возможно, в связи с малым сроком наблюдения и небольшим размером выборки, не отмечено клинических признаков амилоидоза почек и других органов.

Обсуждение. Большая часть пациентов были армяне (73,9%), остальные – представителями народов Северного Кавказа (Дагестана, Ингушетии) и Закавказья. 2 пациента родились от смешанных браков (ингушский/кабардинский и грузинский/греческий). Эти результаты были ожидаемы в силу распространенности среди этих народов ССЛ. Среди пациентов была 1 русская пациентка, у которой диагноз представлял определенные сложности. Именно это наблюдение нам хотелось бы привести.

Пациентка М., 12 лет, обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на периодически возникающую (1–2 раза в месяц) боль в грудной и межлопаточной области. 2-й ребенок в семье, родители русские. Однако при углубленном изучении генеалогического анамнеза установлено, что дед по отцовской линии – армянин, а по материнской – еврей. В семье случаев повторяющейся лихорадки и диагностированной ССЛ не было. У старшей сестры – рецидивирующий афтозный стоматит.

Таблица 4. *Диагностические критерии А. Livnech и соавт. 1997 г. [24]*

большие (основные)	Критерии диагностики	
	малые (дополнительные)	поддерживающие (вспомогательные)
1. Типичные рецидивирующие атаки (≥3 сходных эпизодов), фебрильная ректальная температура ≥38,0 °С продолжительностью 12 ч – 3 дня 2. Перитонит (генерализованный) 3. Плеврит (односторонний) или перикардит 4. Моноартрит (тазобедренного, коленного, голеностопного суставов) 5. Изолированная лихорадка	1. Неполные атаки с ≥1 из следующих признаков: а) температура тела нормальная или ниже 38,0 °С; б) атаки продолжительнее или короче типичных, но не менее 6 ч и не более 1 нед; в) не выявляются признаки перитонита во время абдоминальной боли; г) локализованная абдоминальная боль; е) артриты суставов, кроме тазобедренного, коленного и голеностопного 2. Вовлечение следующих областей: 2.1. Живот 2.2. Грудная клетка 2.3. Суставы 3. Боль напряжения в нижних конечностях 4. Терапевтический ответ на колхицин	1. Семейный анамнез, отягощенный по ССЛ 2. Соответствующая ССЛ национальность 3. Возраст начала болезни <20 лет Особенности атак: 4. Тяжелые приступы, требующие нахождения в постели 5. Спонтанные ремиссии 6. Бессимптомные интервалы 7. Транзиторный воспалительный ответ с ≥1 повышенным лабораторным показателем: количество лейкоцитов; СОЭ; сывороточный амилоид А(SAA) и/или фибриноген 8. Эпизодическая протеинурия/гематурия 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление невоспаленного (белого) червеобразного отростка 10. Кровно-родственный брак

Диагноз ССЛ ставится при наличии ≥1 большого критерия, или 2 малых критериев, или ≥1 малых критериев + 4 из 5 поддерживающих критериев

Анамнез жизни без особенностей. Анамнез заболевания: в возрасте 3 лет возник артрит левого коленного сустава, продолжавшийся менее 6 нед. В 5-летнем возрасте наблюдался эпизод сильнейшей боли в животе, выполнена аппендэктомия. Удаленный червеобразный отросток — без выраженного воспаления. После этого отмечались рецидивирующие эпизоды боли в грудной клетке и межлопаточной области, усиливавшейся при вдохе, сопровождавшейся повышением температуры тела до 38,5–39,5 °С и длившейся 2 дня. Во время двух из таких эпизодов зафиксировано повышение уровня СОЭ и СРБ. До 8-летнего возраста частота атак — 2 раза в год. С 8 до 11 лет эпизоды полностью отсутствовали. С 13 лет — возобновление атак с частотой до 1 раза в 1–2 мес. При обращении к врачам разных специальностей диагноз поставлен не был. При молекулярно-генетическом исследовании гена MEFV выявлена мутация M694V/V726A-компануд гетерозигота. Диагноз поставлен при обращении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в возрасте 13 лет (через 10 лет после дебюта заболевания). Был назначен колхицин в дозе 1,5 мг/сут, что привело к полному прекращению приступов болезни.

Известно, что у 78,6% пациентов ССЛ дебютирует в возрасте до 5 лет, причем более раннее начало коррелирует с тяжестью заболевания [7], не является исключением появление ССЛ в возрасте до 1 года. Дебют в возрасте до 5 лет отмечен у 60,8% наших пациентов, среди них был только 1 больной, у которого ССЛ развилась в возрасте до 1 года. В то же время у 17,4% пациентов ССЛ возникла в старшем школьном и подростковом возрасте. Таким образом, можно предположить, что у пациентов, проживающих вне районов относительно массового распространения ССЛ, несколько чаще отмечается более позднее начало заболевания.

В табл. 2 представлены данные, полученные при сопоставлении клинических проявлений ССЛ в российской популяции и в наиболее пораженных этнических группах [7, 25]. При этом наши данные во многом оказались близки к результатам, полученным в крупном исследовании, проведенном в Армении. У наших пациентов существенно реже присутствовала торакалгия, процент больных, имевших указанную симптоматику, приближался к таковому в турецкой популяции. Существенно выше в нашем исследовании оказалось относительное число пациентов с поражением суставов, что вполне объяснимо ревматологическим профилем учреждения, на базе которого проводилось исследование и в которое направляют пациентов с суставной патологией для проведения дифференциально-диагностического поиска. Неожиданно высокой оказалась доля больных с поражением кожи.

Еще раз хочется указать на значительную долю пациентов с коморбидной ревматической патологией в данном исследовании, что не может быть объяснено только спецификой нашего учреждения. Так, в исследовании, проведенном на базе многопрофильного стационара, сопутствующий ЮХА выявлен в 4,7% наблюдений [7]. Высокая частота артритов и другой ревматической патологии у пациентов с ССЛ объясняется общностью патогенеза ССЛ и ЮХА, в ос-

Таблица 5. Турецкие педиатрические критерии F. Yalcinkaya и соавт. 2009 г. [23]

Критерий	Определение
Лихорадка	Температура в аксиллярной области 38,0 °С в течение 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Боль в животе	Продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Боль в грудной клетке	Продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Артрит	Продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов, олигоартрит
Наличие в семье пациентов с ССЛ	

нове которых лежит воспалительный процесс. И поскольку ССЛ — заболевание с ярко выраженным «воспалительным фенотипом», неудивительно, что оно сочетается с другой ревматической патологией, основу которой также составляет воспаление [26].

Для диагностики заболевания предложен ряд критериев (табл. 3–5). Классическими являются критерии Тель-Хашомер. Однако для российского врача, особенно педиатра, они не представляются оптимальными. Наличие среди критериев предотвратимого осложнения — амилоидоза, который нередко носит фатальный характер, — снижает ценность этого «золотого стандарта» диагностики. Кроме того, эти критерии разработаны для взрослых пациентов из популяций с высокой частотой ССЛ. Критерии А. Livnech и соавт. [24] весьма подробны, но перегружены, что делает их не очень удобными для повседневной практики. Оптимальными мы считаем турецкие педиатрические критерии F. Yalcinkaya и соавт. 2009 г., которые широко используем в своей работе [23].

Хочется обратить внимание на то, что ни одни из приведенных критериев не содержат выявления мутаций гена MEFV, лежащих в основе этого заболевания. Возможно, для популяций с высокой частотой ССЛ такой подход вполне приемлем, хотя бы в силу экономических причин и технической сложности исследования, требующего соответствующего лабораторного оборудования и персонала. В условиях же российской практики необходим поиск мутаций гена MEFV у пациентов с подозрением на ССЛ. Именно этим подходом руководствуемся мы в своей практике.

Наличие критериев не снимает вопроса о том, как в повседневной работе предположить наличие ССЛ. На рисунке представлен предлагаемый нами алгоритм диагностики ССЛ. Здесь очень важны два фактора — этнический анамнез, который должен быть собран со всей тщательностью, и документированное повышение СОЭ и уровня СРБ во время атак заболевания. В то же время необходимо отчетливо понимать, что ССЛ может быть выявлена у пациента любой национальности, но вероятность такого события, когда пациент принадлежит к «нетипичному» этносу, существенно снижается.

Основой лечения пациентов с ССЛ является колхицин [6, 9, 27]. Даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает рецидивов заболевания, он значительно снижает риск развития амилоидоза. Рекомендуются дозы препарата у детей до 5 лет составляют 0,5 мг/сут, от 5 до 10 лет — 1 мг/сут, старше 10 лет — 1,5 мг/сут. Максимальная суточная доза —

ССЛ

Как поставить диагноз?

- Пациент – армянин или представитель народов Северного Кавказа и Закавказья
- Молодой или детский возраст дебюта
- Внезапный подъем температуры до 39,0–40 °С
- Сопровождается сильнейшей болью в животе и симптомами раздражения брюшины
- Значительно повышены СОЭ и уровень СРБ, лейкоцитоз
- В семейном анамнезе имеются случаи смерти от почечной недостаточности или родственники с аналогичными повторяющимися эпизодами



Подозрение на ССЛ

Алгоритм диагностики ССЛ

2 мг/сут [27]. Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз при ССЛ – у пациентов, получающих данный препарат, вероятность развития амилоидоза практически нулевая [6, 7, 22]. В качестве симптоматического средства во время атак используются НПВП [8, 17].

К сожалению, существуют случаи колхицин-резистентности, а у большого числа пациентов наблюдается его непереносимость. В настоящее время таким пациентам все чаще стали назначать ГИБП. Наиболее эффективны ингибиторы ИЛ1. В Российской Федерации среди этих препаратов доступен канакинумаб, терапия которым дает хорошие результаты при ССЛ [28, 29]. На сегодняшний день канакинумаб – единственный биологический препарат с официально зарегистрированным показанием: ССЛ у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше при наличии противопоказаний/непереносимости терапии колхицином, а также в монотерапии или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа при применении максимально переносимой дозы колхицина в монотерапии. Также используются ингибиторы ФНО однако эта группа препаратов постепенно отходит на второй план по сравнению с ингибиторами ИЛ1. Ингибиторы ФНО предпочтительны для пациентов с ССЛ, имеющих поражение опорно-двигательного аппарата (артриты) [30].

Выводы. Таким образом, в настоящее время ССЛ, которая не только существенно ухудшает качество жизни пациентов, но и может привести к тяжелым, смертельным осложнениям в виде амилоидоза почек, успешно лечится. Это делает особенно важным знание клинической картины заболевания и подходов к его диагностике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92-9.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23:1-21.
3. Reimann HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc.* 1948 Jan 24;136(4):239-44.
4. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997 Sep;17(1):25-31.
5. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997 Aug 22;90(4):797-807.
6. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007 Oct;65(9):318-24.
7. Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван; 2012. [Amaryan GG, Sarkisyan TF, Airapetyan AS. *Semeinaya sredizemnomorskaya likhoradka u detei (periodicheskaya bolezni): klinicheskie i geneticheskie aspekty. Metodicheskoe posobie* [Familial Mediterranean fever in children (periodic disease): clinical and genetic aspects. Methodical manual]. Erevan; 2012].
8. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу. *Современная ревматология.* 2012;6(2):49-59. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Autoinflammatory syndromes: What a rheumatologist should know. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(2):49-59. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2012-728
9. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология.* 2013;7(1):24-30. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(1):24-30. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363
10. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1-beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jun 27;103(26):9982-7. Epub 2006 Jun 19.
11. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibility for the target therapy. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(5):467-78. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07733.x. Epub 2009 May 14.
12. Bagci S, Toy B, Tuzun A, et al. Continue of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2004 Aug;23(4):333-7. Epub 2004 May 1.
13. Schattner A, Lachmi M, Livenh A. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med.* 1991 Apr;90(4):434-8.
14. Cobankara V, Fidan G, Turk T, et al. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Jul-Aug;22 (4 Suppl 34):S27-30.
15. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, et al. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News.* 2008 Mar;(156):105-11.
16. Daniels N, Shohat T, Brenner-Ullman A, et al. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish population in Israel. *Am J Med Genetic.* 2005; 55:311-314.
17. Medllei-Hashim M, Serre JL, Corbani S, et al. Familial Mediterranean fever(FMF) in Lebanon and Jordan: a population genetic study and report of three novel mutation. *Eur J Med Genet.* 2005 Oct-Dec;48(4):412-20. Epub 2005 Jun 20.
18. Matti H, Joma M, Al-Cheikh S, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation, frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet.* 2006 Nov-Dec;49(6):481-6. Epub 2006 Apr 3.
19. Papandopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: meta-analysis study. *Ann Hum Genet.* 2008 Nov;72(Pt 6):752-61. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00471.x. Epub 2008 Aug 6.
20. Ben-Chetrit E, Toutou I. Familial Mediterranean fever in the World. *Arthritis*

- Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1447-53. doi: 10.1002/art.24458.
21. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Nov;91(6):337-43. doi: 10.1097/MD.0b013e318277cf75.
22. La Regina M, Nucera G, Diaco M, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet.* 2003 Jan;11(1):50-6.
23. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
24. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.
25. Амрян ГГ. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современные подходы к лечению. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ереван; 2010. [Amryan GG Periodic disease in children: clinical and genetic aspects and modern approaches to the treatment. Autoref. diss. doct. med. sci. Erevan; 2010].
26. Ozen S, Bakaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol.* 2003 Sep; 30(9):2014-8.
27. Kalinich T, Haffer D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e474-83. Epub 2007 Jan 22.
28. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Mar 31. doi: 10.1080/1744666X.2017.1313116. [Epub ahead of print].
29. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 2017 Jan;44(1):102-109. doi: 10.3899/jrheum.160518
30. Akglu O, Kilik E, Kilik G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci.* 2013 Aug;346(2):137-41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318277083b.

Поступила 18.02.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.