

Е.А. Лигостаева, Н.А. Цурикова, И.А. Цыганок, Н.Н. Кобзева, В.Ю. Авдеенко

Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Терапия канакинумабом сестер с колхицинрезистентной формой семейной средиземноморской лихорадки: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением Областной детской клинической больницы

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, тел.: +7 (863) 219-04-17, e-mail: elena-odb@ya.ru

Статья поступила: 01.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

Обоснование. Колхицинрезистентные случаи семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) сопряжены с высоким риском развития амилоидоза почек и тяжелым течением приступных периодов болезни, характеризующихся фебрильной лихорадкой, артритами, плевритами, перикардитами. Контроль болезни у колхицинрезистентных больных труднодостижим и требует использования генно-инженерных биологических препаратов. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение семейного случая тяжелого течения ССЛ. Описано успешное применение моноклонального антитела к интерлейкину 1 канакинумаба у сестер с колхицинрезистентной формой заболевания. Уже через 4 нед лечения были полностью купированы лихорадка, суставной и абдоминальный синдромы, отмечена нормализация лабораторных признаков воспаления. Через 32 нед терапии лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка) сохранялись в пределах референсных значений, приступов болезни не было. За период наблюдения (32 нед) на фоне терапии канакинумабом развития нежелательных реакций не отмечено. **Заключение.** Показана высокая эффективность канакинумаба у пациентов с тяжелым течением ССЛ, резистентной к терапии колхицином.

Ключевые слова: дети, семейная средиземноморская лихорадка, клинический случай, периодическая болезнь, колхицин, канакинумаб, интерлейкин 1, активность болезни, нежелательные реакции.

(Для цитирования: Лигостаева Е. А., Цурикова Н. А., Цыганок И. А., Кобзева Н. Н., Авдеенко В. Ю. Терапия канакинумабом сестер с колхицинрезистентной формой семейной средиземноморской лихорадки: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 362–368. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2060)

Elena A. Ligostaeva, Nadezhda A. Tsurikova, Irina A. Tsiganok, Nataliya N. Kobzeva, Vadim Yu. Avdeenko

Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

Two Sisters with Colchicine-Resistant form of Familial Mediterranean Fever on the Canakinumab Therapy: Clinical Case

Background. Colchicine-resistant cases of familial Mediterranean fever (FMF) are associated with high risk of kidney amyloidosis and severe episodes of the disease with pyretic fever, arthritis, pleuritis, pericarditis. It is difficult to achieve disease control in colchicine-resistant patients and it is required to use genetically engineered biologic drugs. **Clinical Case Description.** The observation of the family with severe course of FFL is presented. The successful use of canakinumab (monoclonal antibody to interleukin-1) in sisters with colchicine-resistant form of disease is described. Fever, articular and abdominal syndromes were completely reversed after 4 weeks of treatment as well as normalisation of laboratory tests was noted. Laboratory indexes of disease activity (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level) have stayed in reference ranges after 32 weeks of therapy, no new episodes of the disease were recorded. There were no adverse effect on the canakinumab therapy during the observation period (32 weeks). **Conclusion.** The high canakinumab efficacy in patients with severe colchicine-resistant forms of FMF is shown.

Key words: children, familial Mediterranean fever, clinical case, periodic disease, colchicine, canakinumab, interleukin-1, disease activity, adverse effect.

(For citation: Ligostaeva Elena A., Tsurikova Nadezhda A., Tsiganok Irina A., Kobzeva Nataliya N., Avdeenko Vadim Yu. Two Sisters with Colchicine-Resistant form of Familial Mediterranean Fever on the Canakinumab Therapy: Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 362–368. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2060)

ОБОСНОВАНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; *англ.* Familial Mediterranean Fever, FMF) — системное аутовоспалительное заболевание, вызванное изменением нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* (*mediterranean fever gene*), отвечающем за синтез белка пирин: изменение структуры пирин при ССЛ ведет к увеличению выработки провоспалительных цитокинов [1, 2].

ССЛ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, протекает с короткими и рецидивирующими эпизодами лихорадки, полисерозитов, синовитов, воспалительных поражений кожи, с развитием у некоторых пациентов АА-амилодоза [1, 2]. Манифестация болезни происходит, как правило, до десятилетнего возраста [3]. Распространенность ССЛ в мире, по разным оценкам, составляет 100–150 тыс. человек [4, 5]. В мире среди различных этнических групп наиболее часто ССЛ встречается среди жителей средиземноморья — арабов, греков, турков [6]. На территории Российской Федерации ССЛ наиболее часто регистрируется у евреев-сефардов, армян, народов Кавказа [7].

Одно из первых описаний ССЛ было опубликовано в 1908 г. Т. Janeway и Н. Mosenthal. Заболевание развилось у 16-летней еврейской девочки, у которой с рождения регистрировались кратковременные приступы боли в животе и эпизоды лихорадки [8]. В 1948 г. Х. Рейнманн впервые ввел термин «периодическая болезнь», описав в основном у представителей еврейской национальности периодическую лихорадку, возникающую в детском возрасте и персистирующую в организме до 10 лет [9]. В отдельную нозологическую форму ССЛ была выделена в 1992 г. [2, 10].

Патогенез ССЛ

Ген *MEFV* кодирует пирин (или мареностирин) — АА-протеин, состоящий из 781 аминокислоты. Пирин синтезируют нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, дендритные клетки и синовиальные фибробласты [11, 12]. В норме пирин участвует в инактивации бактериальных токсинов и регулирует секрецию интерлейкина (*interleukin*, IL) 1 [1, 11, 13]. Описано, что в основе развития ССЛ лежат точечные изменения нуклеотидной последовательности гена белка пирин (описано более 50 вариантов гена [14]), расположенного в коротком плече хромосомы 16 (16q) [2]. Согласно одной гипотезе, объясняющей механизм развития ССЛ («секвестрационная» гипотеза), изменение нуклеотидной последовательности гена *MEFV* приводит к изменению структуры пирин, который в результате не способен подавлять активность каспазы 1 — фермента, участвующего в превращении неактивного про-IL1 β в активную форму с последующей гиперпродукцией IL1 β и развитием воспаления. Согласно второй гипотезе развития ССЛ (гипотеза «пириновой инфлам-масы»), пирин, подобно криопирину, участвует в формировании инфламмасы, активирующей прокаспазу 1 и посредством этого фермента стимулирующей синтез IL1 β [15].

В настоящий момент выявлено 8 типов мутаций в С-концевом участке гена пирин, при которых происходит замена одной аминокислоты. Из наиболее частых мутаций выделяют три, на долю которых приходится около 90% случаев ССЛ: M680I (замена изолейцина на метионин), M694V (замена валина на метионин), V726A (замена аланина на валин) [11, 15, 16]. При этом вариант M680I встречается в основном у армян, варианты M694V и V726A — во всех этнических группах [2, 17–19]. Также было установлено, что дети с вариантом M694V заболевают в более раннем возрасте и имеют более тяжелое течение болезни [2, 18]. Интересен тот факт, что генетическое тестирование позволяет подтвердить диагноз лишь 60% пациентов с типичным течением ССЛ [17, 20].

Клиническая картина ССЛ

К классическим клиническим проявлениям ССЛ относят повторяющиеся, самоограничивающиеся эпизоды фебрильной лихорадки, боль в груди (вследствие возможного развития плеврита, перикардита), боль в животе, обусловленную в некоторых случаях развитием асептического перитонита, артриты и рожеподобную эритему. В период приступа у пациентов с ССЛ регистрируется лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) и А-амилоида, что свидетельствует о высоком риске развития АА-амилодоза почек [2, 21, 22]. Вторичный АА-амилодоз является одним из наиболее тяжелых осложнений ССЛ, протекающих с преимущественным вовлечением в патологический процесс почек, надпочечников, печени и селезенки, развитием терминальной почечной недостаточности. В ряде исследований отмечено, что риск развития амилодоза зависит от этнической принадлежности и варьирует в разных популяциях от 10–40 до 60–70% [2, 21, 23].

С целью своевременной верификации диагноза были предложены большие и малые критерии ССЛ [15]:

- большие критерии — рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом, АА-амилодоз при отсутствии других причин, эффект от терапии колхицином;
- малые критерии — рецидивирующие эпизоды лихорадки, рожеподобные высыпания, наличие ССЛ у родственников 1-й линии родства.

При наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых говорят об определенном диагнозе ССЛ, при 1 большом и 1 малом — о вероятном диагнозе [15].

Терапия ССЛ

В 2016 г. Европейская лига против ревматизма (*англ.* European League Against Rheumatism, EULAR) рекомендовала алгоритм лечения больных ССЛ, согласно которому в качестве стартовой терапии следует назначать колхицин [18]. У детей в возрасте до 5 лет доза колхицина составляет 0,5 мг/сут, у детей 5–10 лет — 0,5–1,0 мг/сут, у детей старше 10 лет и взрослых — 1,0–1,5 мг/сут [18]. Большинство (90–95%) пациентов с ССЛ демонстрируют хороший ответ на терапию колхицином, в остальных случаях ревматологи сталкиваются

с колхицинрезистентной формой заболевания [18, 20]. Критериями устойчивости к колхицину являются следующие условия: более 6 типичных обострений в год или более 3 типичных обострений в течение 4–6 мес; неполноценные обострения с не менее чем двукратным повышением показателей СРБ, СОЭ и/или сывороточного амилоида А (САА) между обострениями [24, 25]. Неполное обострение носит рецидивирующий характер, сопровождается болевым синдромом и отличается от типичного (полного) обострения наличием 1 или 2 признаков из нижеследующих [25]:

- температура тела нормальная или ниже 38 °С;
- атаки продолжительнее или короче, чем обычно (но не менее 6 ч и не продолжительнее 1 нед);
- нет признаков перитонита во время абдоминальной атаки;
- абдоминальная атака носит локализованный характер;
- артрит иных суставов, кроме указанных выше.

В случае отсутствия контроля над течением болезни у детей, получающих колхицин, рассматривается вопрос о возможном повышении дозировки колхицина до 2 мг/сут максимально [15, 26].

При регистрации колхицинрезистентного варианта ССЛ либо при непереносимости колхицина следует рассмотреть вопрос о назначении препаратов второй линии. Эффективность и безопасность этих препаратов изучалась в ряде исследований [26–28]. Ввиду понимания патогенеза болезни в настоящее время все большее внимание уделяется изучению эффективности и безопасности ингибиторов IL1 (анакинра, рилонацепт, канакинумаб).

Получены данные в пользу быстрого и устойчивого разрешения симптомов и/или нормализации уровня лабораторных маркеров у больных ССЛ на фоне терапии ингибиторами IL1 [7, 25, 28]. Канакинумаб — единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат из группы ингибиторов IL1 для монотерапии ССЛ у взрослых и детей в возрасте ≥ 2 лет. Согласно рекомендациям EULAR, применение блокаторов рецептора IL1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» в следующих случаях:

- устойчивость к колхицину: ≥ 1 обострения в месяц на фоне лечения колхицином в максимальной переносимой дозе длительностью не менее 6 мес, но только после подтверждения приверженности лечению;
- плохая переносимость даже нечастых обострений или признаки значимого стойкого субклинического воспаления, т. е. высокий риск развития амилоидоза;
- непереносимость колхицина.

Блокада рецепторов IL1 играет особенно важную роль в лечении пациентов с семейным анамнезом АА-амилоидоза [18, 24, 25].

Учитывая низкую частоту встречаемости колхицинрезистентной формы ССЛ среди детей, актуально представление данных об эффективности и безопасности терапии ингибитором IL1 таких пациентов.

В настоящий момент под нашим наблюдением находятся две сестры, турчанки по национальности, с кол-

хицинрезистентной формой ССЛ, получающие терапию канакинумабом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка А. (старшая сестра)

Пациентка А., возраст 10 лет, постоянно проживает в Ростовской области. Впервые обратилась в ГБУ РО «ОДКБ» с жалобами на боли в животе, а также боль, увеличение в объеме и ограничение движений в коленных суставах.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 9-летнего возраста, когда впервые возник эпизод абдоминального и суставного синдрома, характеризуемый выраженной приступообразной острой болью в животе, а также болью, ограничением движений в правом коленном суставе без признаков синовита. При обследовании по месту жительства в клиническом анализе крови повышение СОЭ до 23 мм/ч, в биохимическом анализе крови — СРБ отрицательный. Хирургами с места жительства на амбулаторно-поликлиническом уровне был исключен острый живот. Девочке был назначен диклофенак на 5 сут из расчета 1,5 мг/кг в сутки, на фоне приема которого приступ купировался. Далее каждые 3–4 нед у девочки без видимых причин стали отмечаться рецидивирующие приступы выраженных острых болей в животе, сопровождаемые временами изменением стула (стул кашицеобразный с примесью слизи), а также болью в локтевых, коленных и голеностопных суставах; длительность приступов составляла до 5–7 сут. Девочка наблюдалась педиатрами поликлиники по месту жительства, во время приступов принимала спазмолитики. В возрасте 10 лет впервые госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУ РО «ОДКБ».

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, роды в срок на 38-й нед. Росла и развивалась по возрасту. Профилактические прививки проведены согласно российскому национальному календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции до 5–6 раз в год, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, гастрит.

Семейный анамнез. Известно, что родители пациентки — турки. У отца симптомы ССЛ отсутствуют, у матери отмечаются периодические боли в суставах длительностью до 5–6 сут, выявлен патологический вариант в гене *MEFV* — M694V. Получает терапию колхицином.

Физикальная диагностика. При осмотре отмечали наличие грязно-желтого налета на языке, боль при пальпации в эпигастральной области, экссудативные изменения в коленных суставах, боль, ограничение движений в них; утренняя скованность в суставах отсутствовала.

Лабораторная и инструментальная диагностика. По данным клинического анализа крови (вторые сутки госпитализации) было выявлено повышение СОЭ до 30 мм/ч. При фиброгастродуоденоскопии (вторые сутки госпитализации) обнаружены эндоскопические признаки гастродуоденита. По данным компьютерной томографии коленных суставов (третьи сутки госпитали-

зации) патологии не выявлено. Во время госпитализации было установлено, что у младшей сестры пациентки А. с 6-летнего возраста отмечаются периодическое повышение температуры тела до 39 °С без катаральных проявлений, боли в коленных и голеностопных суставах. Матери была предложена госпитализация в стационар младшей дочери Д., от которой мать отказалась.

Предварительный диагноз. Хронический поверхностный гастрит, обострение. Заподозрено течение ССЛ.

Назначены терапия ингибиторами протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак курсом на 1,5 нед из расчета 2 мг/кг в сутки) с положительной динамикой. После купирования абдоминального и суставного приступа ребенок был выписан из стационара в стабильном состоянии на 12-е сут с рекомендацией повторной госпитализации обеих сестер в ГБУ РО «ОДКБ» через 3 мес. При выписке рекомендовано генетическое обследование на наличие изменений в гене *MEFV*. После выписки из стационара генетическое обследование родителями не было проведено.

Пациентка Д. (младшая сестра)

Пациентка Д., возраст на момент первичного обращения в ГБУ РО «ОДКБ» 10 лет, постоянно проживает в Ростовской области. Девочка была госпитализирована вместе со старшей сестрой А.

Анамнез заболевания. Известно, что у больной с 6 лет отмечаются периодическое повышение температуры тела до 39 °С без катаральных проявлений, боль и припухлость в обоих коленных и голеностопных суставах, приступный период отмечается 1–2 раза в месяц, продолжительность приступного периода 7–14 сут. К врачу не обращались. В 10 лет впервые госпитализирована в ГБУ РО «ОДКБ».

Анамнез жизни. Родилась от второй беременности, роды в срок на 38–39-й нед. Девочка так же, как и старшая сестра, росла и развивалась по возрасту. Профилактические прививки проведены в соответствии с российским национальным календарем. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, гастрит.

Физикальная диагностика. При осмотре отмечено наличие грязно-желтого налета на языке, в суставах — экссудативные изменения в коленных суставах, сопровождавшиеся выраженным болевым синдромом, функциональной недостаточностью в них; утренняя скованность в суставах отсутствовала.

Лабораторная и инструментальная диагностика. В клиническом анализе крови (вторые сутки госпитализации) выявлено повышение СОЭ до 43 мм/ч, в биохимическом анализе крови (вторые сутки госпитализации) — сывороточная концентрация СРБ 254 мг/л. После купирования приступа отмечалась нормализация значений лабораторных показателей воспаления.

Предварительный диагноз. Учитывая этническую предрасположенность пациенток, данные анамнеза заболевания и результаты проведенного обследования, выставлен диагноз ССЛ (клинически).

Динамика и исходы

После выписки из стационара пациентка А. на протяжении года наблюдалась по месту жительства, к врачу не обращалась. По словам матери, у девочки сохранялись периодически возникающие жалобы на приступообразные боли в животе, боль и увеличение коленных, локтевых и голеностопных суставов, временами с ограничением функции, купируемые приемом диклофенака из расчета 1 мг/кг в сутки в течение 5–7 сут. В 11 лет пациентка А. повторно госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУ РО «ОДКБ» (в тот же период госпитализирована и младшая сестра Д.). При поступлении пациентка А. предъявляла жалобы на боль в обоих коленных суставах, ограничение движений в них, увеличение коленных суставов в объеме. В соматическом статусе отмечалось наличие выраженных экссудативных изменений в коленных суставах, боль, ограничение движений в них, утренняя скованность отсутствовала. В клиническом анализе крови — повышение СОЭ до 35 мм/ч, в биохимическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 133 мг/л. По данным рентгенологического исследования коленных суставов костно-деструктивные изменения в них не обнаружены. Длительность приступа составила 8 сут. По завершении приступа в клиническом и биохимическом анализе крови в динамике признаков воспаления не выявлено.

С помощью анализа течения болезни установлено, что у обеих сестер отмечались рецидивирующие суставные синдромы, у старшей сестры — рецидивирующие абдоминальные синдромы, у младшей — рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, в обоих случаях приступы сопровождались воспалительными изменениями в анализах; длительность приступов составляла от 5 до 10 сут. Старшая сестра несколько раз была консультирована хирургом по месту жительства с целью исключения «острого живота». У старшей сестры в возрасте 12 лет, а у младшей в возрасте 11 лет при проведении молекулярно-генетического обследования выявлен патологический вариант в гене *MEFV* в гомозиготном состоянии (*M694V*). С результатами анализа мать обратилась к генетику: как матери, так и ее дочерям было рекомендовано начать терапию колхицином. Рекомендуемая доза колхицина на тот момент составляла 1 мг/кг в сутки для обеих сестер.

На момент очередной госпитализации в педиатрическое отделение ГБУ РО «ОДКБ» старшей сестре было 14 лет, младшей — 13 лет. На фоне терапии колхицином у обеих сестер отмечались рецидивирующие абдоминальные и суставные синдромы, характеризующиеся выраженной болью в животе, синовитами локтевых, коленных, голеностопных суставов, фебрильной лихорадкой, выраженными воспалительными изменениями в анализах крови (повышение СОЭ, сывороточной концентрации СРБ). Девочкам выставлен диагноз «Аутовоспалительный синдром — ССЛ». Проведена коррекция терапии колхицином: обеим сестрам доза препарата увеличена до 1,5 мг/сут. После коррекции терапии контроля течения заболевания добиться не удалось: у обеих сестер продолжали отмечаться

рецидивирующие эпизоды суставного синдрома, у старшей сестры, помимо этого, отмечался абдоминальный синдром, а у младшей — эпизоды фебрильной лихорадки, приступы возникали 1–2 раза в 4–6 нед, длились до 10–14 сут и сопровождалась повышением острофазовых маркеров воспаления. В феврале 2018 г. обе девочки госпитализированы в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». В отделение обеим сестрам проведено генетическое обследование, выявившее нарушение нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* в гомозиготном состоянии — с.2080A>G.

Учитывая неэффективность терапии колхицином, к терапии был добавлен генно-инженерный ингибитор IL1 канакинумаб в дозе 2 мг/кг на введение по схеме 1 раз в 8 нед. Уже после первой инъекции зарегистрированы нормализация уровня СРБ и СОЭ у обеих сестер. Через 4 нед после начала лечения канакинумабом у обеих сестер полностью купировались лихорадка, суставной и абдоминальный синдромы, воспалительные изменения в анализах крови. Через 32 нед терапии лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, СРБ) сохранялись в пределах нормальных значений, приступов не зарегистрировано. Девочки посещают школу, полностью социализированы.

Прогноз

Учитывая отсутствие приступов ССЛ у обеих сестер на протяжении 32 нед после назначения терапии канакинумабом, а также принимая во внимание результаты ряда исследований, посвященных эффективности и безопасности канакинумаба у пациентов с ССЛ, прогноз для жизни пациенток благоприятный.

Мнение пациента

Со слов матери, терапия канакинумабом благоприятно повлияла на состояние здоровья ее дочерей.

Следует отметить высокий комплаенс между врачами и семьей в период лечения детей. Девочки получают терапию регулярно и чувствуют себя здоровыми, приверженность проводимой терапии высокая.

ОБСУЖДЕНИЕ

ССЛ — системное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное изменением нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* и характеризующееся рецидивирующими эпизодами лихорадки, полисерозитов, синовитов, воспалительных поражений кожи. Известно, что у пациентов, страдающих ССЛ, происходит снижение качества жизни, развивается депрессия, описан высокий риск развития АА-амилоидоза — наиболее опасного осложнения [29].

К наиболее частым патогенным аллелям в гене *MEFV* относится р.М694V, распространенность которого колеблется от 36,5% (в Армении, Сирии) до 65% в популяции евреев [10, 30]. Установлено, что 56% пациентов с персистирующей активностью являются гомозиготными носителями патогенного аллеля р.М694V в гене *MEFV* [25]. Примерно у 20% пациентов с ССЛ активность во внеприступном периоде болезни не снижается, что, как правило, свидетельствует о тяжелом фенотипе, высокоассоциированным с наличием гомозиготного носительства патологического аллеля р.М694V [29]. Наиболее частым осложнением ССЛ является микроцитарная анемия, ассоциированная с персистирующим хроническим воспалением. Частота анемии, по данным разных исследований, встречалась у 53% пациентов с впервые установленным диагнозом ССЛ, у 31% пациентов на терапии колхицином [31]. У 48% детей с персистирующей анемией было выявлено гомозиготное носительство патологического аллеля р.М694V [31, 32]. В группе детей с хроническим артритом на фоне ССЛ частота патогенного аллеля р.М694V в гомозиготном

Временная шкала



или гетерозиготном варианте составляет 70%, с острым артритом — 63%, а в общей популяции пациентов с ССЛ — 54% [32].

Лихорадка — наиболее частый симптом ССЛ — встречается у 90% детей и 100% взрослых [29]. Боль в животе при ССЛ продолжительностью не меньше 6 ч отмечается в 82–96% случаев, связана с асептическим перитонитом, характеризуется положительными перитонеальными симптомами и является вторым по частоте проявлением ССЛ [25]. Артрит при ССЛ, как правило, протекает в форме моноартрита с поражением коленных, голеностопных или тазобедренных суставов [33, 34]. Частота артрита среди больных ССЛ колеблется от 26–37% в арабских странах [30, 32] до 47% в Турции [35].

В 2016 г. EULAR разработан и рекомендован стандартный алгоритм лечения ССЛ: колхицин — является стартовым препаратом для лечения данного заболевания [25]. В том случае если регистрируются колхицинрезистентный вариант течения ССЛ, либо непереносимость колхицина, рассматривается вопрос о назначении препаратов второй линии. Блокада рецепторов IL1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» для данной группы пациентов.

В представленном наблюдении семейного случая колхицинрезистентного течения ССЛ у сестер турецкой национальности было выявлено одно из наиболее частых изменений нуклеотидной последовательности в гене *MEFV* в гомозиготном состоянии (M694V), показано успешное применение моноклонального антитела к IL1 канакинумаба. Уже через 4 нед лечения у обеих пациенток были полностью купированы лихорадка, суставной и абдоминальный синдромы, воспалительные изменения в анализах крови. Данный эффект от терапии сохранялся и к 32 нед наблюдения, что согласуется с результатами многоцентровых клинических исследований [18, 24, 26]. Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности канакинумаба у пациентов с тяжелым течением ССЛ, резистентной к терапии колхицином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае тяжелого течения ССЛ при непереносимости или резистентности к терапии колхицином качество жизни страдает существенно. В литературе имеются данные о высоком риске развития амилоидоза почек, необходимости проведения гемодиализа и трансплантации, что существенно влияет на продолжительность жизни. Назначение генно-инженерных биологических препаратов позволяет повысить качество жизни, а также благоприятно повлиять на прогноз пациентов с тяжелым течением ССЛ. Описанные клинические случаи демонстрируют, что терапия канакинумабом у детей с колхицинрезистентной формой ССЛ позволила добиться контроля над течением заболевания, не вызвала

ухудшения общего состояния, новых жалоб и симптомов заболевания, а также лабораторных изменений. Уже после первой инъекции канакинумаба у обеих сестер лабораторные показатели активности заболевания отсутствовали. К 32 нед терапии канакинумабом у обеих сестер не зарегистрировано эпизодов обострения ССЛ. За весь период терапии канакинумабом в комбинации с колхицином нежелательные реакции на фоне лечения не возникали.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациенток получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения детей (от 01.04.2019 г.).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность заведующей ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, профессору, д.м.н. Е.И. Алексеевой, главному научному сотруднику лаборатории детских болезней, врачу-ревматологу ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России д.м.н. Т.М. Дворяковской и всем сотрудникам ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за консультативную и лечебную помощь в ведении описанных выше пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. А. Лигостаева — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис».

Н. А. Цурикова — получение гонораров за чтение лекций от компании «Новартис».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Elena A. Ligostaeva — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis companies.

Nadezhda A. Tsurikova — receives fees for lecturing from Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. А. Лигостаева

<https://orcid.org/0000-0001-6724-0883>

Н. А. Цурикова

<https://orcid.org/0000-0002-3946-430X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112:1794–1803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932.
2. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза // *Архивъ внутренней медицины*. — 2015. — № 1. — С. 7–11. [Lobanova OS, Voloshinova EV. Nekotoryye osobennosti techeniya semeynoy sredizemnomorskoj likhoradki, oslozhnennoy razvitiem AA-amiloidoza. *Archive of internal medicine*. 2015;(1):7–11. (In Russ).]
3. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447–1453. doi: 10.1002/art.24458.
4. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263–269. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
5. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean Fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):961–964. doi: 10.1136/ard.2006.052688.
6. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Cimas R, Lehman T (eds). *Handbook of Systemic Autoimmune Disease*. Vol. 6. *Pediatriscs in Systemic Autoimmune Disease*. Elsevier; 2008. Pp. 119–135.
7. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, et al. The Eurofever project: towards better care for autoinflammatory disease. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):445–452. doi: 10.1007/s00431-0111411-z.
8. Janeway TC, Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908;23:504–518.
9. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc*. 1948;136(4):239–244. doi: 10.1001/jama.1948.02890210023004.
10. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473–483. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.
11. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95(10):3223–3231. doi: 10.1182/blood.v95.10.3223.010k26_3223_3231.
12. Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3679–3689. doi: 10.1002/art.20600.
13. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapoglu O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
14. 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;90(4):797–807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5.
15. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему // *Современная ревматология*. — 2013. — Т. 7. — № 1. — С. 24–30. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina N.N. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): the present-day view of the problem. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013;7(1):24–30. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363.
16. Park YH, Wood G, Kastner D, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016;17(8):914–921. doi: 10.1038/ni.3457.
17. Omenetti A, Carta S, Delfino L, et al. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):462–469. doi: 10.1136/annrheumdis-201202774.
18. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
19. Simon A, et al. Familial autoinflammatory syndromes. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008. Pp. 1863–1882.
20. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34. doi: 10.1186/s13023-015-0252-7.
21. Щербакова М.Ю., Ярошевская О.Ю., Гуревич О.Е., и др. Случай периодической болезни с исходом в амилоидоз у мальчика 15 лет // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2006. — № 4. — С. 111–114. [Shcherbakova MYu, Yaroshevskaya OYu, Gurevich OE, et al. Sluchay periodicheskoy bolezni s iskhodom v amiloidoz u mal'chika 15 let. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. Pediatrya*. 2006;(4):111–114. (In Russ).]
22. French FMF Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *J Nat Genet*. 1997;17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
23. Berdeli A, Mukhtarova G, Oz A, Musayev S. MEFV gene mutation distribution in Azerbaijan population. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):127. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P127.
24. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387–391. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
25. Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В., и др. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 371–380. [Kostik MM, Zhogova OV, Lagunova NV, et al. Familial mediterranean fever: current approaches to diagnosis and treatment. *Current Pediatrics*. 2018;17(5):371–380. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953.
26. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77–86.
27. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonecept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533–541. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
28. ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of Canakinumab in patients with hereditary periodic fevers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02059291 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02059291>.
29. Gul A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
30. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):629–634. doi: 10.1007/s00296-014-3116-x.
31. Celkan T, Celik M, Kasapoglu O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(8):657–665. doi: 10.1080/08880010500278681.
32. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
33. 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;48(4):395–398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509.
34. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):540–544. doi: 10.1007/bf01957901.
35. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.