ОБЗОРЫ

Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления, манифестирующими рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. Распространенность в популяции наследственных АВЗ имеет тенденцию к увеличению. Перечень АВЗ довольно широк и включает различные группы заболеваний, в том числе те, с которыми приходится сталкиваться не только педиатру, но и специалисту взрослой ревматологической службы. Наследственные АВЗ мало известны практическим врачам, поэтому диагноз нередко ставится с опозданием. Однако благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики, в первую очередь генетических, а также лекарственной терапии в выявлении и лечении этих заболеваний наметился отчетливый прогресс, что позволяет изменить отдаленный прогноз при АВЗ и вызывает все больший интерес к ним не только у педиатров, генетиков, но и у ревматологов, врачей общей практики.

Ключевые слова: *аутовоспалительные заболевания; периодические лихорадки; семейная средиземноморская лихорадка; интерлейкин 1.*
Контакты: *Максим Сергеевич Елисеев;* ***elicmax@rambler.ru***
Для ссылки: *Желябина ОВ, Елисеев МС, Чикина МН. Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога. Современная ревматология. 2018;12(1):78–84.*

Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a heterogeneous group of rare genetically determined, hereditary conditions characterized by unprovoked inflammatory episodes that are manifested by recurrent fever and clinical symptoms reminiscent of rheumatic manifestations in the absence of autoimmune or infectious causes. The prevalence of hereditary AIDs in the population tends to increase. The list of AIDs is quite wide and includes various groups of diseases, including those faced by not only a pediatrician, but also by an adult rheumatology specialist. Practitioners do not know much about hereditary AIDs, so the latter are often diagnosed late. However, due to the clinical introduction of new diagnostic techniques, primarily genetic ones, and drug therapy in the detection and treatment of these diseases, there has been clear progress, which makes it possible to change long-term prognosis in AIDs and to arouse increasing interest in the diseases not only among pediatricians, geneticists, but also among rheumatologists and general practitioners.

Keywords: *autoinflammatory diseases; periodic fever syndromes; familial Mediterranean fever; interleukin-1.*
Contact: *Maksim Sergeevich Eliseev;* ***elicmax@rambler.ru***
For reference: *Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN. Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):78–84.*
DOI: *http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-78-84*

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления, манифестирующими рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. По данным эпидемиологических исследований последних лет, распространенность АВЗ растет во всем мире, что обусловлено улучшением их диагностики и лечения. Так, если раньше исход многих заболеваний был предрешен и курация таких пациентов сводилась к симптоматическому лечению и наблюдению, то в настоящее время возможности генетической диагностики и патогенетической терапии значительно расширились [1, 2].

Термин «аутовоспалительные заболевания» появился недавно. В конце XX столетия D. Kastner и J. O`Shea предложили термин «аутовоспаление» [1]. Первое описание АВЗ принадлежит выдающемуся английскому клиницисту У. Гебердену и датировано 1802 г., но тогда оно осталось без внимания [3].

Перечень АВЗ, представленных в различных классификациях и в проекте EUROFEVER, довольно широк [4]. Он включает различные группы заболеваний, в том числе те, с которыми приходится сталкиваться не только педиатру, но и специалисту взрослой ревматологической службы.

АВЗ характеризуются отсутствием аутоантител и антиген-специфических Т-лимфоцитов, а также четкой связи с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA и ассоциации заболеваемости с полом. Т- и В-лимфоцитам при этом отводится второстепенная роль. Перечисленные механизмы отличают патогенез АВЗ от такового классических аутоиммунных заболеваний. Все АВЗ патогенетически связаны с гиперактивацией системы врожденного (антиген-специфического) иммунитета с ведущей ролью нейтрофилов, гиперпродукцией острофазовых реактантов и нарушениями регуляции провоспалительных цитокинов. При АВЗ отмечается неконтролируемая гиперпродукция моноцитами и макрофагами интерлейкина (ИЛ) 1, а не фактора некроза опухоли (ФНО), как при многих других ревматических болезнях [5].

Исследования показывают, что NLRP3-инфламмасома может стимулироваться не только патогенными молекулами (PAMPs), но и молекулами, высвобождающимися в результате тканевого повреждения (DAMPs), что имеет важное значение для большого числа мультифакторных заболеваний (подагра, атеросклероз и т. д.) [6].

Важнейшим признаком АВЗ является рецидивирующий лихорадочный синдром, требующий исключения широкого спектра заболеваний: инфекционных (бактериальных, вирусных), онкологических, в том числе онкогематологических, аутоиммунных и др., как возможных причин лихорадки. Также общими проявлениями являются поражение суставов, мышечной системы, кожи (разнообразные сыпи), воспаление серозных оболочек, возможное развитие амилоидоза (TRAPS, FMF, MWS), отсутствие аутоантител или активации аутоспецифических клеток, высокие показатели активности воспаления. В большинстве случаев АВЗ дебютируют в детском возрасте, однако могут возникать и у взрослых или, начавшись в детстве, проявляться в течение всей жизни пациента.

Для понимания проблемы системного воспаления изучение АВЗ играет столь же важную роль, как и исследование наследственных дислипидемий для создания современной схемы патогенеза атеросклероза.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

CAPS – это группа наследственных заболеваний, представленных тремя фенотипами, связанными с наличием мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*), кодирующем белок криопирин, являющийся компонентом инфламмасомы, активирующей каспазу 1 (определяет скорость продукции ИЛ1). CAPS различаются по клиническим проявлениям и тяжести течения, однако для всех трех форм характерно наличие эпизодов повышения температуры тела, уртикароподобной сыпи, артралгий и увеличения уровня остфрофазовых показателей [7]. Примерно у 60% пациентов с классическими фенотипами CAPS не выявляется мутаций, которые можно идентифицировать при помощи секвенирования по Sanger. Это может быть обусловлено наличием соматического мозаицизма, когда не все клетки организма имеют мутацию. Интересно, что у пациентов с наличием соматического мозаицизма отмечается более легкая и редуцированная клиническая картина, которая чаще характеризуется дебютом заболевания во взрослом возрасте, высокой частотой поражения суставов, меньшей частотой и степенью выраженности поражения ЦНС, органов зрения и слуха, меньшим риском развития амилоидоза. Описано возникновение CAPS у 52-летней женщины (дебют связан с развитием менопаузы) и 62-летнего мужчины. У пациентов имелись клинические проявления CAPS, однако методами секвенирования по Sanger мутации у них выявлены не были. Таким образом, низкая частота мутаций может быть обнаружена только путем целенаправленных глубоких генетических исследований, соответствующих экзонов/генов. В данных случаях *NLRP3*-экзоны были амплифицированы с использованием высокоточной полимеразной AccuPrime™ pfx-файл [8].

Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). Это редкое воспалительное заболевание, ассоциированное с мутацией гена *CIAS1* (обнаруживается только в 50–60% случаев), является наиболее тяжелой формой CAPS. Клинические проявления синдрома CINCA/NOMID дебютируют уже на первом году жизни. Лихорадка часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни. Уртикарная сыпь может персистировать длительное время. Поражение ЦНС имеется почти у всех больных и проявляется хроническим асептическим менингитом (90%) с головной болью и раздражительностью. Типичным симптомом является нейросенсорная глухота (75%). Характерно поражение суставов в виде артралгий или неэрозивного артрита, которое отмечается у двух третей пациентов. Офтальмологические проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, атрофию зрительного нерва, приводящую к снижению зрения у 25% и слепоте у половины пациентов. Больные имеют своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию, короткие тонкие конечности и туловище, множественные деформации суставов. Прогноз при синдроме CINCA/NOMID всегда считался неблагоприятным. Смертность в подростковом возрасте составляла около 20%, в основном из-за развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Ведущее осложнение и причина гибели таких пациентов – амилоидоз, который у 20% из них развивается уже к 20 годам. Для лечения применяют глюкокортикоиды (ГК), рекомбинантный антагонист ИЛ1Р [9]. Большинство случаев CINCA/NOMID встречались спорадически, хотя описаны и семейные наблюдения.

Семейная холодовая крапивница/семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU). В 95% случаев заболевание дебютирует в первые полгода жизни, часто с рождения. Встречаемость FCAS/FCU составляет менее 1:1 млн, синдром одинаково часто наблюдается у лиц женского и мужского пола. Заболевание проявляется провоцируемыми холодом эпизодами лихорадки, которая обычно не достигает высоких цифр, сыпи по типу крапивницы и артралгиями. Атаки могут сопровождаться конъюнктивитом, потливостью, сонливостью, головной болью, мучительной жаждой и тошнотой. Случаи амилоидоза при FCAS/FCU

исключительно редки (2–4%) [10]. В 2010 г. A. Yamauchi и соавт. [11] сообщили о взрослом пациенте, 34-летнем японском мужчине, у которого под влиянием физического истощения или холодового воздействия отмечались повторяющиеся эпизоды уртикарной сыпи, разрешающейся после отдыха и нахождения в тепле. Эти эпизоды наблюдались с младенчества, но пациент ранее не был обследован. В анамнезе не выявлено асептического менингита, амилоидоза почек или нейросенсорной глухоты. В анализе крови определялись нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня СРБ. У трехмесячной дочери пациента также возникали эпизоды уртикарной сыпи и повышение острофазовых показателей в крови. Гетерозиготная миссенс-мутация (*Y563N*) в экзоне *3 NLRP3* была обнаружена в ДНК у отца и дочери путем прямого секвенирования. Эти данные подтвердили диагноз FCAS. Предполагается, что уртикарная сыпь при FCAS индуцируется ИЛ1I в результате активации NLRP3, а блокада ИЛ1I может обеспечить терапевтическое преимущество.

L. Espandar и соавт. [12] представили первый отчет о поражении глаз (кератит и связанные с ним рубцы роговицы) при FCAS у трех членов одной семьи – матери 48 лет, сына 18 лет и дочери 14 лет – с многолетней историей пятнисто-папулезной сыпи после холодового воздействия, начиная с детства, субфебрильной лихорадкой, тошнотой, усталостью и артралгиями, болью в глазах, светобоязнью и кератитом с последующим помутнением стромы. На основании клинических симптомов, лабораторного, в том числе генетического, обследования, включавшего скрининг мутаций *NALP3* (*CIAS1*), был диагностирован FCAS. У всех трех пациентов отмечались рецидивирующий кератит и стромальные рубцы роговицы в обоих глазах. Учитывая неэффективность предшествующей терапии, был назначен канакинумаб 150 мг подкожно каждые 8 нед. Во время обследования у офтальмолога после начала терапии и в течение 1 года наблюдения не обнаружено активной инфильтрации роговицы, однако стромальные рубцы остались неизменными. Отмечались улучшение клинических и лабораторных показателей, хорошая переносимость препарата.

Синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome, MWS). Дебют MWS возможен как в детском, так и во взрослом возрасте. К 1998 г. было описано не более 100 случаев этого заболевания [13]. Генетическая мутация обнаруживается у 65–75% пациентов. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи от 1 до 3 дней. Поражение суставов варьирует от коротких приступов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частыми симптомами являются конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит. Очаговая неврологическая симптоматика не описана, возможны задержки физического и полового развития. Нейросенсорная глухота (сенсоневральная тугоухость) развивается в 50–70% случаев. Частым осложнением MWS является амилоидоз (20–40%) [14–15]. В 2013 г. описаны результаты проспективного когортного исследования 33 больных MWS в возрасте 3–75 лет, которые были членами пяти семей с четырьмя различными мутациями в гене *NLRP3*. Пациентам проводили отологическое обследование, в том числе тональную аудиометрию, оценку вестибулярного аппарата и шума в ушах. Степень и риск прогрессирования потери слуха были определены для каждого генотипа. У 67% пациентов выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость, у 14 взрослых пациентов – постоянный шум в ушах, снижение слуха прогрессировало с возрастом. Пациенты с мутацией T348M имели более высокий риск быстрого прогрессирования нейросенсорной тугоухости [16].

A. Lieberman и соавт. [17] наблюдали 54-летнего пациента, у которого очаги высыпаний появились в возрасте 2 мес, часто сопровождались ознобом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, отеком диска зрительного нерва, анемией, острыми артритами и повышением СОЭ. В возрасте 19 лет перцептивная тугоухость привела к необходимости ношения двусторонних слуховых аппаратов, в 20 лет и 30 лет отмечалось несколько эпизодов культуроотрицательного эозинофильного менингита с комой и судорогами, при биопсии установлено наличие хронического менингита с васкулярной астроглиальной реакцией без васкулита. С 30 лет беспокоили рецидивирующая боль в животе, обильная диарея, в 40 лет развился нефротический синдром, потребовавший перитонеального диализа, биопсия кишечника и почек выявила амилоидные отложения. В возрасте 50 лет пациент перенес двустороннюю трансплантацию роговицы в связи с ленточной кератопатией (кальцификация роговицы). Несмотря на терапию, в том числе преднизолоном, азатиоприном и циклоспорином, состояние постепенно ухудшалось, и в возрасте 54 лет пациент умер. Семейный анамнез отрицательный. Диагноз MWS был поставлен лишь незадолго до смерти. Таким образом, и взрослые ревматологи могут столкнуться с CAPS.

Мы наблюдали пациентку 18 лет, у которой MWS был диагностирован и подтвержден ранее врачами детского отделения Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой).

Пациентка А.*, рождена от смешанного брака (отец – армянин, мать – русская), предъявляла жалобы на боль, припухлость суставов кистей, коленных суставов, повышение температуры тела до 37 °С, сыпь на коже, снижение слуха, зрения. В возрасте 9 мес появилась сыпь на теле без зуда, сопровождавшаяся повышением температуры тела до 40 °С без катаральных признаков, при обследовании отмечались снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз до 27 тыс., повышение СОЭ до 55 мм/ч. Наблюдалась в инфекционном отделении, в отделении гематологии, получала железосодержащие препараты. С двухлетнего возраста – выраженные артриты голеностопных суставов с периодичностью 1 раз в месяц, протекавшие с повышением температуры тела, скованностью, покраснением глаз. Получала терапию парацетамолом, ибупрофеном, которая давала эффект. В теплое время года проявления заболевания были выражены в меньшей степени, при нахождении в помещении с кондиционером интенсивность сыпи резко нарастала. С 13 лет появились выраженная головная боль, покраснение глаз, с 15 лет – снижение слуха (заключение сурдолога: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени). Диагноз MWS подтвержден с высокой вероятностью: методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена NLRP3 (CLAS1; 136–718 кодоны), обнаружена однонуклеотидная замена c.1049C>T (p.Thr350Met) в гетерозиготном состоянии. В международной базе мутаций человека замена описана как патогенная (CM021072). Также выявлены полиморфные варианты c.732G>A (rs3806268) в гомозиготном и C2113>A(rs35829419) в гетерозиготном состоянии. На фоне лечения канакинумабом (150 мг подкожно) отмечалось улучшение: уменьшилось количество припухших, болезненных сус-*

тавов, снизился уровень СРБ, купировался конъюнктивит, клинико-лабораторная ремиссия сохранялась в течение 8 нед.

Традиционно терапевтические мероприятия при CAPS заключались в предупреждении воздействия холода и назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во время атак у пациентов с FCAS/FCU. Разнообразные методы лечения MWS и CINCA/NOMID до внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лучшем случае давали лишь частичное облегчение и в целом не влияли на течение заболевания. Положение существенно изменилось с началом широкого использования ингибиторов ИЛ1, под влиянием которых значительно уменьшались все симптомы. С успехом применялись для лечения CAPS ингибиторы ИЛ1 рилонацепт и канакинумаб. Своевременная диагностика CAPS, особенно синдрома CINCA/NOMID, крайне важна, поскольку в настоящее время имеются методы лечения, позволяющие не только спасти жизнь пациента, но и предупредить развитие наиболее тяжелых последствий заболевания, таких как тяжелая умственная отсталость, глухота и др. [18–20].

Гипер-IgD-синдром, или синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome, HIDS/MVKD). Синдром дефицита мевалонаткиназы (MVKD) развивается обычно в первые 2 года жизни. Тип наследования – аутосомно-рецессивный, обусловлен мутацией гена MVK, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом и кодирующего мевалонаткиназу – один из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопреноидов. Наиболее частой мутацией является V377I (свыше 80%). Основные клинические проявления: фебрильная лихорадка с ознобом (от 2 до 7 дней), пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально-пурпурная сыпь, шейная лимфоаденопатия, боль в животе, рвота, диарея, гепатоспленомегалия, артралгии или артриты крупных суставов, оральные и генитальные язвы, офтальмологическая симптоматика, повышение острофазовых показателей. В качестве диагностических тестов используется определение IgD в сыворотке крови. Диагноз подтверждается при выявлении мутации гена MVK. Лечение HIDS остается проблематичным. Попытки использования в терапии колхицина и иммуносупрессантов не увенчались успехом. Скромные результаты наблюдались при назначении симвастатина [21]. Для купирования приступов применяются НПВП. Прогноз при HIDS благоприятный – амилоидоз развивается менее чем у 3%. В то же время полное излечение представляется на сегодняшний день недостижимым [22–23]. Наиболее обнадеживающим стало использование ГИБП.

J.I. Arostegui и соавт. [24] изучали эффективность и безопасность канакинумаба при MVKD у 9 пациентов (6 детей и 3 взрослых). Пациенты получали препарат подкожно в дозе 300 мг или 4 мг/кг для пациентов с массой тела ⩽40 кг каждые 6 нед (период 1), после чего следовал 6-месячный перерыв (период 2), затем в течение 24 мес продолжали лечение препаратом в той же дозе (период 3). Первичной конечной точкой было снижение частоты приступов во время терапии по сравнению с периодом, в течение которого пациенты не получали другие препараты (НПВП и/или ГК). Отмечалась регрессия клинических признаков, лабораторные показатели нормализовались уже на 15-й день лечения и оставались таковыми на протяжении исследования.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора ФНОα (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS). Этот синдром, по сути, является классической моделью заболевания, обусловленного нарушением рецептора к цитокину. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом и кодирующего рецептор I типа (55 кДа) для ФНО. [25]. Снижение плазменной концентрации ррФНО 55 кДа коррелирует с тяжестью приступов и степенью активности лабораторных показателей воспаления. Не у всех носителей мутантных генов, даже в семьях, в которых наблюдаются повторные случаи TRAPS, развивается клиническая картина заболевания, и не у всех пациентов с проявлениями TRAPS и нарушенным шеддингом ррФНО 55 кДа выявляется патологическая мутация (генетическая гетерогенность). Предполагается, что носители мутантных аллелей *TNFRSF1A*, у которых не развивается клиническая картина TRAPS, предрасположены к развитию широкого круга воспалительных заболеваний, в частности РА [26–27]. Средний возраст начала заболевания – 3 года (от 2 нед до 53 лет). Клиническая картина вариабельна: типичными симптомами являются лихорадка, мышечная боль и боль в животе, сыпь, часто располагающаяся в области болезненных групп мышц, конъюнктивит. Характерны повышение СОЭ, уровня СРБ, гаптоглобина, фибриногена, ферритина, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз (эти показатели могут сохраняться повышенными и во внеприступный период), снижение уровня гемоглобина. Самым тяжелым осложнением TRAPS является амилоидоз (25% больных), приводящий к почечной или печеночной недостаточности, что является основной причиной гибели пациентов. Для купирования приступов у взрослых больных используют ГК в дозе >20 мг/сут, часто отмечается вторичная неэффективность ГК, требующая повышения их дозы. В легких случаях возможно применение НПВП. Попытки назначения больным колхицина, метотрексата, азатиоприна не дали результата. Имеются данные об эффективности анти-ФНО-терапии [28].

Непосредственное влияние на основные механизмы патогенеза TRAPS оказывает ингибирование ИЛ1. Были проанализированы данные II и III фаз рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности канакинумаба у 20 пациентов 7–78 лет с активным TRAPS. После лечения этим препаратом у 19 пациентов достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия [29–30].

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF). АВЗ, которое чаще всего встречается у взрослых и является наиболее изученным и распространенным. FMF страдает более 100 тыс. пациентов в мире. В отечественной литературе FMF впервые описана Е.М. Тареевым и В.А. Насоновой в 1959 г. Это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с точечной мутацией в гене белка пирина. Ген носит название *MEFV* (*MEditerranean FeVer*) и расположен в коротком плече 16-й хромосомы. Развитие FMF связано с дефектом белка первичных гранул нейтрофилов пирина, который является основным регулятором воспалительного ответа, проходящего с участием нейтрофилов. Пирин стимулирует выработку противовоспалительных медиаторов, позволяет конт-

ролировать хемотаксис, стабилизирует мембрану гранулоцитов. Его дефект приводит к повышению выработки цитокинов в лейкоцитах, дефициту ингибитора фактора хемотаксиса С5, активации молекул адгезии на поверхности нейтрофилов, а также их микротубулярного аппарата, дегрануляции первичных гранул. Во время приступа лихорадки происходит спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно в серозных и синовиальных оболочках неизвестными триггерами. Периодическая болезнь проявляется стереотипными, продолжительностью 6–72 ч, приступами лихорадки >38 °С, сопровождающейся ознобом, не купирующейся приемом антибактериальных препаратов и антипиретиков, полисерозитом, болью в животе (у 91% больных) и суставах (у 35–80%), повышением уровня лейкоцитов, увеличением СОЭ. В межприступный период состояние больных удовлетворительное. Описано развитие изолированного или сочетанного поражения плевры и перикарда со стерильным выпотом длительностью 3–7 дней у каждого третьего пациента. Поражение кожи в виде рожеподобной сыпи, пурпурных высыпаний, везикул, узелков, ангионевротического отека, реже – отека Квинке и крапивницы встречаются у 20–30% больных.

Очень важен тщательно собранный генеалогический анамнез: необходимо выявить наличие периодической лихорадки и случаев смерти от почечной недостаточности у родственников. 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*. Основным осложнением, которое в доколхициновую эпоху было причиной гибели больных FMF, является амилоидоз почек, желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, редко – сердца, яичек и щитовидной железы [1, 31]. К возможным осложнениям относится также спаечная болезнь как исход повторяющихся эпизодов перитонита [32, 33].

Основой лечения FMF является колхицин. Даже в тех случаях, когда терапия колхицином не предотвращает рецидивы, он значительно снижает риск развития амилоидоза [34, 35]. В качестве симптоматического средства во время атак используют НПВП [36]. С появлением биологической терапии в лечении FMF стали применять препараты, блокирующие ИЛ1, что оправдано в случаях резистентности к колхицину или плохой его переносимости [37–38].

К сожалению, заболевание мало известно практическим врачам, поэтому диагноз нередко ставится только в зрелом возрасте, а число диагностических ошибок велико. Дифференциальная диагностика проводится с широким кругом инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Нередко такие пациенты получают не один курс антибиотикотерапии, прежде чем врач убедится в ее бесперспективности [39]. В качестве иллюстрации приводим пример запоздалой диагностики FMF у взрослого мужчины.

***Пациент А.**, 39 лет. С 5-летнего возраста наблюдался жидкий стул до 5–10 раз в сутки в течение 1–3 дней, сопровождавшийся повышением температуры, ознобом, сердцебиением. Обострения – 2 раза в год, проходили самостоятельно. С юношеского возраста во время приступов стали появляться симметричный отек нижних конечностей (до бедра), артралгии, частота обострений увеличилась до 4 в год. С 25-летнего возраста при приступах боли в позвоночнике, суставах и повышении температуры тела самостоятельно использовал мелоксикам 15 мг/сут внутримышечно (до 10 инъекций), что немного уменьшало выраженность симптомов лихорадки и боли. Однако интенсивность боли в брюшной полости была столь велика, что порой приводила к потере сознания. За годы болезни пациент многократно консультировался у врачей разных специальностей, однако диагноз FMF заподозрен не был, хотя мог быть поставлен, учитывая семейный анамнез: подобные приступы отмечались у отца пациента, который умер в возрасте 49 лет, незадолго до смерти у него был обнаружен амилоидоз. И лишь в возрасте 45 лет, исключительно благодаря появлению подобных симптомов у всех 6 детей пациента (при обследовании в детском отделении НИИР им В.А. Насоновой у них диагностирована FMF), у него была выявлена FMF, подтвержденная генетически: обнаружена мутация M694V гена MEFV в гетерозиготном состоянии. Пациент принимает колхицин в дозе 2 мг/сут, однако данная терапия не позволяет полностью контролировать заболевание, хотя интенсивность боли, лихорадки при приеме препарата уменьшается.*

Подобные случаи – не редкость, у пациентов с FMF приступы лихорадки при приеме колхицина сохраняются в 30–45% случаев. В то же время назначение ингибиторов ИЛ1 у 42% пациентов с FMF приводит к полному контролю заболевания, а в остальных случаях примерно в семь раз снижает частоту приступов лихорадки и более чем в полтора раза протеинурию [40]. Основные принципы лечения АВЗ, сформированные на основании анализа данных литературы в рамках инициативы EUROFEVER, предполагают применение у пациентов с плохо контролируемыми MVKD, TRAPS, PAPA и FMF в качестве прпаратов выбора ингибиторов ИЛ1 или ФНОα [41].

Более современные международные рекомендации по лечению АВЗ предусматривают назначение ингибиторов ИЛ1 для всего спектра CAPS в любом возрасте, необходимость долгосрочного проведения такой терапии и как можно более раннее ее начало, при этом отмечается отсутствие доказательной базы для «базисных» и отличных от ингибиторов ИЛ1 ГИБП [42]. При терапии TRAPS, помимо симптоматического использования НПВП и ГК при приступах лихорадки, в качестве альтернативы ингибиторам ИЛ1 предлагается назначать этанерцепт, оговаривая возможность потери эффекта последнего с течением времени. Для лечения MKD рекомендуется симптоматическое использование НПВП, ГК, при их неэффективности – также ингибиторов ИЛ1 или этанерцепта, как и при частых приступах лихорадки или субклиническом воспалении, длительно, в качестве поддерживающей терапии. Варианты лечения MKD предполагают возможность переключения с одного ингибитора ИЛ1 на другой при плохой переносимости или неэффективности и использование в этих случаях блокаторов ФНОα или ИЛ6, в наиболее тяжелых случаях показана пересадка стволовых гемопоэтических клеток. Объективность такого подхода находит все новые подтверждения.

Обнадеживающими следует считать и результаты III фазы исследования канакинумаба у пациентов с колхицин-резистентной FMF, HIDS/MKD и TRAPS, среди

которых были как дети, так и взрослые (средний возраст пациентов с FMF составил 18 лет, максимальный – 60 лет) [43]. Среди резистентных к колхицину пациентов с FMF полностью ответили на терапию канакинумабом (отсутствие приступов лихорадки на протяжении 16 нед наблюдения) более 70%, тогда как при применении плацебо – всего 6%, при этом отмечено благоприятное влияние канакинумаба на сывороточный уровень белков острой фазы. Подобные различия выявлены и у пациентов с HIDS/MKD и TRAPS. По мнению авторов, результаты исследования доказывают патогенную роль ИЛ1β при этих заболеваниях. И у взрослых, и у детей отмечалось существенное улучшение показателей, отражающих физический и ментальный компонент качества жизни [44]. Эффективность, хорошая переносимость терапии ингибиторами ИЛ1, в частности канакинумабом, наблюдались также у пациентов с FMF, перенесших трансплантацию донорской почки [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the-hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004 Aug;75(2):92-9.
2. 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.
3. Simon A, van der Meer JW. Patogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Jan; 292(1):R86-98. Epub 2006 Aug 24.
4. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549. Epub 2012 Feb 29.
5. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1b secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3138-48. doi: 10.1002/art.22842
6. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
7. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1203-17. doi: 10.1002/eji.201141550.
8. Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, et al. Late onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):3035-3041. doi: 10.1002/art.39770.
9. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, editor. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642-60.
10. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. *JAMA*. 1940;114:1067-8.
11. Yamauchi A, Iwata H, Ohnishi H, et al. Interleukin-17 expression in the urticarial rash of familial cold autoinflammatory syndrome: a case report. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1351-3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09978.x. Epub 2010 Nov 4.
12. Espandar L, Boehlke CS, Kelly MP. First report of keratitis in familial old autoinflammatory syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2014 Jun;49(3):304-6. doi: 10.1016/j.jcjo.2014.01.007.
13. Gerbig AW, Dahinden CA, Mullis P, Hunziker T. Circadian elevation of IL-6 levels in Muckle-Wells syndrome: a disorder of the neuro-immune axis? *QJM*. 1998 Jul;91(7): 489-92.
14. Dode C, Le Du N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002 Jun;70(6): 1498-506. Epub 2002 Apr 25.
15. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4-11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4-11. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
16. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):824-31. doi:10.1002/art.37810.
17. Lieberman A, Grossman ME, Silvers DN. Muckle-Wells syndrome: case report and review of cutaneous pathology. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Aug;39(2 Pt 1):290-1.
18. Goldbach-Mansky R, Daily NJ, Canna SW, et al. Neonatal-Onset Mutisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukine-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):581-92.
19. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8): 2432-42. doi: 10.1002/art.23620.
20. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
21. Simon A, Drewe E, van der Meer JW. Simvastatin Treatment for Inflammatory Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. Simvastatin Treatment for Inflammatory Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 May;75(5):476-83.
22. Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. Lancet. 1984 May 19; 1(8386):1087-90.
23. Haas D, Hoffmans GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Apr 26;1:13.
24. Arostegui JI, Anton J, Calvo I, et al. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1679-1688. doi: 10.1002/art.40146. Epub 2017 Jul 5.
25. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Apr;43(4):410-5. Epub 2004 Feb 24.
26. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Cimas R, Lehman T, editors. Handbook of Systemic Autoimmune Disease. Vol. 6 Pediatrcs in Systemic Autoimmune Disease. Elselvier; 2008. P. 119-35.
27. Kusuhara K, Nomura A, Nakao F, Hara T. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in a Japanese family. *Eur J Pediatr*. 2004 Jan;163(1):30-2. Epub 2003 Nov 11.
28. Drenth G, van der Meer JW. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med*. 2001 Dec 13;

I345(24):1748-57.
29. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS an op label, phase II study. Ann Rheum Dis. 2017 Jan; 76(1):173-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209031. Epub 2016 Jun 7.
30. La Torre F, Caparello MC, Cimaz R. Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jun;13(6):513-523. doi: 10.1080/1744666X.2017.1324783.
31. Drenth G, van der Meer JW. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13; 345(24):1748-57.
32. 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.
33. Арутюнян ВМ, Акопян ГС. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). Москва: МИА; 2000. [Arutyunyan VM, Akopyan GS. *Periodicheskaya bolezn' (etiopatogeneticheskie i klinicheskie aspekty)* [Periodic disease (etiopathogenetic and clinical aspects)]. Moscow: MIA; 2000.]
34. 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.
35. Алекберова ЗС, Барскова ВГ. Колхицин в ревматологии – вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная ревматология. 2010;4(2):25-9. [Alekberova ZS, Barskova VG. Colchicine in rheumatology: yesterday and today. Will there be tomorrow? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;4(2):25-9. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2010-598.
36. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2002 Aug;161(8):449-54. Epub 2002 Jun 28.
37. Frenkel J, Kuijk L, Hofhuis W, et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5-9, 2007. Istanbul. Abstr book:252.
38. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheumatol.* 2004 Jun;10(3):134-7.
39. Аствацатрян ВА, Торосян ЕХ. Периодическая болезнь у детей. Ереван: Айастан; 1989. [Astvatsatryan VA, Torosyan EKh. *Periodicheskaya bolezn' u detei* [Periodic disease in children]. Erevan: Aiastan; 1989.]
40. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U. A Nationwide Experience With The Off-label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Oct 9. doi: 10.1002/acr.23446. [Epub ahead of print].
41. Ter Haar N, Lachmann H, Ezen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps ProjectsTreatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
42. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9): 1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
43. De Benedetti F, Anton J, Gattorno M, et al. A Phase III, Pivotal, Umbrella Trial of Canakinumab in Patients With Auto-inflammatory Periodic Fever Syndromes (Colchicine-Resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75:615-6.
44. Lachmann H, Simon A, Anton J, et al. FRI0489 Canakinumab Improves Patient Reported Outcomes in Patients with Periodic Fever Syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75:616.
45. Yildirim T, Yilmaz R, Uzerk Kibar M, Erdem Y. Canakinumab treatment in renal transplant recipients with familial Mediterranean fever. *J Nephrol.* 2018 Feb 14. doi: 10.1007/s40620-018-0475-5. [Epub ahead of print].

Поступила 16.02.2018

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