

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема

Федоров Е.С., Салугина С.О.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обзор посвящен самому распространенному моногенному аутовоспалительному заболеванию – семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ), которая обусловлена мутацией гена *MEFV*, возникающей главным образом у представителей определенных этносов, и проявляется рецидивирующими атаками фебрильной лихорадки продолжительностью 6–72 ч, сопровождающейся явлениями асептического перитонита, плеврита, артритами, воспалительной сыпью. Заболевание может привести к развитию жизнеугрожающего осложнения – амилоидоза. При ССЛ отмечается коморбидность с рядом других воспалительных заболеваний: системными васкулитами, хроническими воспалительными заболеваниями суставов, воспалительными заболеваниями кишечника. Акцент сделан на аспектах терапии, которые изложены в рекомендациях EULAR 2016 г. В основе лечения ССЛ лежит использование колхицина, который предотвращает рецидивы заболевания, сводит до минимума риск амилоидоза и должен назначаться сразу же, как только поставлен диагноз. Обсуждается определение колхицинорезистентности, которая наблюдается у 5–10% пациентов. Для лечения данной категории больных в настоящее время применяют генно-инженерные биологические препараты, среди которых при ССЛ наиболее предпочтительны ингибиторы интерлейкина 1. Высокая эффективность этих препаратов у пациентов с ССЛ подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь); амилоидоз; колхицин; ингибиторы интерлейкина 1; канакинумаб.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61–69.

Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem

Fedorov E.S., Salugina S.O.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The review is devoted to the most common monogenic autoinflammatory disease – familial Mediterranean fever (FML) caused by MEFV gene mutation that occurs mainly in the representatives of certain ethnic groups and manifests itself as recurrent 6–72-hour attacks of pyretic fever accompanied by the phenomena of aseptic peritonitis, pleurisy, arthritis, and inflammatory rash. The disease can lead to a life-threatening complication, such as amyloidosis. FML is noted to be comorbid with a number of other inflammatory diseases: systemic vasculitis, chronic joint inflammatory diseases, and inflammatory bowel diseases. Emphasis is laid on the therapy aspects set out in the 2016 EULAR guidelines. The mainstay of treatment for FML is colchicine that prevents recurrences of the disease, minimizes the risk of amyloidosis, and should be prescribed immediately, once diagnosed. The paper deals with the definition of colchicine resistance that is observed in 5–10% of patients. Biological agents, among which interleukin-1 are most preferred, are now used to treat this category of patients. The high efficacy of these agents in patients with FML has been confirmed in randomized controlled studies.

Keywords: *familial Mediterranean fever (periodic disease); amyloidosis; colchicine; interleukin-1 inhibitors; canakinumab.*

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

For reference: *Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):61–69.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2018-3-61-69*

Учение об аутовоспалительных заболеваниях (АВЗ) является одним из наиболее динамично развивающихся разделов современной медицины. АВЗ представляют собой гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных

причин [1–3]. Первой среди АВЗ (еще до появления термина «аутовоспаление») была описана семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ). Упоминания о пациентах с подобной симптоматикой можно встретить в труде армянского врача Мхитара Гераци «Утешение при лихорадках», который относится к XII в. [4]. В медицине нового времени первое описание принадлежит Т.С. Janeway и Н. Mosental (1908) [5] и S. Siegal (1945) [6]. Однако серьезный интерес к проб-

О Б З О Р Ы

леме ССЛ возник после появления работы Н.А. Reimann (1948) [7], который предложил назвать новую нозологию периодической болезнью. Этот термин широко использовался в отечественной и франкоязычной литературе, а название «семейная средиземноморская лихорадка» – в англоязычной литературе, его ввели Н. Hellel и соавт. (1955) [8].

К числу первых описаний ССЛ в мировой литературе следует отнести работу советских ученых Л.А. Оганесяна и В.М. Авакяна (1938) [9], которые рассматривали данную нозологию, сопровождавшуюся периодической лихорадкой, как инфекционное заболевание с неустановленным этиологическим агентом. Огромную роль в изучении ССЛ сыграл коллектив ученых «тареевской школы», которые занимались в то время проблемой амилоидоза. Началом систематического исследования ССЛ в нашей стране стала статья Е.М. Тареева и В.А. Насоновой, опубликованная в журнале «Советская медицина» за 1959 г. [10]. Важнейшим итогом изучения ССЛ школой Е.М. Тареева стала монография О.М. Виноградовой, описавшей клиническую картину заболевания и предвосхитившей многие положения современного учения об этой болезни [11]. Весомый вклад в изучение проблемы ССЛ внесли ученые Армении, что нашло отражение в ряде монографий, в которых представлены практически все аспекты клинических проявлений, течения и диагностики заболевания как у взрослых, так и у детей [12–15]. Однако диагностика ССЛ нередко остается несвоевременной [16, 17], что совершенно неприемлемо, учитывая, с одной стороны, жизнеугрожающий прогноз заболевания, обусловленный развитием такого осложнения, как амилоидоз почек, а с другой – огромные возможности современной терапии. Все это делает актуальным ознакомление как можно более широкого круга врачей с проблемой ССЛ.

Поворотным пунктом в изучении ССЛ стало практически одновременное открытие французской и международной группами исследователей ее генетической природы [18, 19]. ССЛ – моногенное АВЗ, обусловленное мутацией гена *MEFV*, расположенного на коротком плече 16-й пары хромосом. Механизм наследственной передачи – аутосомно-рецессивный, т. е. для развития заболевания необходимо наличие двух мутантных генов на гомологичных хромосомах. В то же время существенную долю пациентов составляют гетерозиготы, доля которых среди всех больных ССЛ составляет от 16,5 до 33,8% [20, 21]. Более того, у части пациентов (до 10–20%) клиническая картина ССЛ может развиваться при отсутствии мутаций в гене *MEFV* [22]. Эти данные свидетельствуют о многообразии генетической основы ССЛ и возможном участии в ее возникновении других генов, связанных с системой естественного иммунитета, что тем не менее приводит к формированию сходного клинического фенотипа.

Хотя в названии болезни присутствует слово «семейная», учитывая аутосомно-рецессивный характер наследования, частота повторных случаев в семье составляет от 28 до 60% [4]. В крупном исследовании ССЛ у детей, проведенном армянскими учеными, отягощенный семейный анамнез имелся у 48,2% пациентов [4]. В наших наблюдениях частота семейной отягощенности составила 21,7% [23].

Ген *MEFV* кодирует белок пирин (маренострин), который экспрессируется преимущественно в нейтрофилах. Механизмы функционирования данного белка и его участия в генезе воспаления продолжают обсуждаться. Предполагается существование пириновой инфламмосомы, осуществля-

ющей превращение неактивного проинтерлейкина 1 (про-ИЛ1) в активную форму [24, 25]. Также рассматривается гипотеза, в соответствии с которой пирин «дикого» (немутантного) типа способен оказывать ингибирующее действие на каспазу 1 – фермент, необходимый для превращения проИЛ1 в интерлейкин (ИЛ) 1, тогда как мутантные варианты этого белка полностью или частично теряют эту способность [26, 27]. Ведущим клеточным фактором патогенеза ССЛ является нейтрофильный лейкоцит, ведущим молекулярным фактором – ИЛ1β [26, 27]. Кроме ИЛ1β, при ССЛ отмечается гиперэкспрессия таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ6. [27, 28]. Эти сведения о патогенезе заболевания необходимы для лучшего понимания механизмов действия и принципов выбора лекарственных препаратов у пациентов с ССЛ.

Среди всех АВЗ для ССЛ в наибольшей степени характерна этническая распространенность. Самыми поражаемыми являются четыре этноса: еврей-сефарды (североафриканские, неашкеназские евреи), турки, арабы и армяне [29]. Знание этнической принадлежности пациента оказывает существенную помощь при установлении диагноза. Однако по мере изучения ССЛ стало понятно, что распространенность ССЛ не ограничивается указанными популяциями, она встречается у многих народов, в частности у итальянцев (особенно жителей Южной Италии и Сицилии), греков, испанцев [29, 30]. Случаи с ССЛ зарегистрированы в большинстве стран Европы [30]. ССЛ описана у жителей Японии [31]. Появление носителей мутации гена *MEFV* в этой стране связывают с миграцией народов по Великому шелковому пути, что сближает ССЛ с болезнью Бехчета [29]. Среди пациентов в наших наблюдениях абсолютное большинство (71%) ожидаемо составляли армяне, а также представители народов Северного Кавказа и Закавказья [23]. Следует указать, что одним из этносов с достаточно высокой частотой ССЛ являются азербайджанцы: частота здорового носительства мутаций у них достигает 15% [32]. Кроме того, нами описана семья крымских татар, в которой родители и все 6 детей страдали тяжелой формой ССЛ [33]. Можно предположить, что среди крымских татар (с учетом их истории и этногенеза) также распространена ССЛ. Мы наблюдали и одну русскую пациентку, среди предков которой были армяне и евреи [23]. Все эти факты указывают на то, что роль этнического фактора в диагностике ССЛ все-таки относительна и принадлежность к «нетипичной нации» не исключает заболевания. Для различных этносов характерно преобладание тех или иных мутаций [29].

АВЗ рассматриваются в рамках редкой (орфанной) патологии. К ССЛ это определение наименее применимо. Так, в Турции, где частота заболевания в зависимости от региона составляет 1/400–1/1000 населения, расчетное число пациентов с ССЛ достигает 100 тыс. [29], в Израиле этот показатель составляет 10 тыс. [29]. В Армении при встречаемости ССЛ 1/500 человек и численности населения 3 млн ожидаемое число больных составляет ССЛ будет 6 тыс. [29, 34]. В Российской Федерации, в которой по данным последней переписи населения (2010) проживает 1 182 388 армян [35], исходя из частоты ССЛ в этом этносе 1/500, можно ожидать более 2 тыс. пациентов с ССЛ только среди представителей данного народа.

Подобно большинству наследственных заболеваний, ССЛ дебютирует преимущественно в детском возрасте.

У 75–89% пациентов заболевание возникает до 20 лет [13, 15]. По данным крупного исследования, проведенного в Армении, начало заболевания в возрасте до 5 лет отмечается в 78,6% случаев [4]. В нашей работе, выполненной на материале российской популяции, начало в возрасте до 5 лет зафиксировано в 61% наблюдений [32]. Редко возможны случаи позднего дебюта – после 30 лет (у 3–5% пациентов), после 40 лет (у 1%) [4]. В недавно опубликованном турецком исследовании, в котором сравнивали больных с ранним и поздним началом ССЛ, отмечено, что при дебюте до 20 лет наблюдалось более тяжелое течение заболевания, эти пациенты чаще происходили из семей с отягощенным анамнезом, чаще имели мутации M694V и реже – относительно доброкачественную мутацию E148Q, при этом частота амилоидоза в группах с дебютом до и после 20 лет достоверно не различалась [36].

Клиническая картина заболевания подробно описана в многочисленных публикациях [4, 13, 15, 27, 33]. Кратко ее можно представить как периодически повторяющиеся атаки системного воспаления продолжительностью 6–72 ч, проявляющегося фебрильной лихорадкой 38–40,5 °С с явлениями воспаления, которые локализуются главным образом в следующих четырех сайтах:

- абдоминальном – асептический перитонит, проявляющийся сильнейшей болью с картиной острого живота. Сюда же можно отнести и орхит у пациентов мужского пола, обусловленный воспалением *tunica vaginalis* яичек, которая служит продолжением брюшины;

- торакальном – в основном асептический плеврит, в большинстве случаев односторонний;

- суставном – артриты, главным образом суставов нижних конечностей (чаще коленных и голеностопных). В большинстве случаев поражение суставов носит моноолигоартикулярный характер. Продолжительность артрита часто превышает длительность повышения температуры и составляет более 72 ч, обычно в пределах недели;

- кожном – рожеподобная эритема, как правило, на голенях, над голеностопным суставом, в котором имеются признаки артрита и на тыльной поверхности стоп.

Это только основные синдромы ССЛ, но спектр клинических проявлений заболевания значительно шире.

Частота атак ССЛ различна, что отражает ее тяжесть: от 1–2 раз в неделю до нескольких в год [15]. Во время атаки возможны любые сочетания фебрильной лихорадки с проявлениями воспаления со стороны указанных сайтов. Редко атаки могут протекать в виде изолированной лихорадки [37]. Практически всегда фебрильные атаки сопровождаются значительным повышением уровня острофазовых маркеров: СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А (SAA) [38, 39].

Вне атаки значения острофазовых маркеров существенно снижаются, но примерно у 63% пациентов сохраняется повышенный уровень того или иного острофазового показателя в промежутке между атаками [38]. Особую роль в оценке активности заболевания, эффективности лечения и риска развития амилоидоза в настоящее время отводят SAA как наиболее адекватному и чувствительному маркеру воспаления при ССЛ [39–41]. *Отсутствие повышения уровня маркеров острофазового ответа на фоне клинических проявлений (подъем температуры и др.), напоминающих картину ССЛ, делает диагноз этого заболевания сомнительным.*

Существует два варианта течения (фенотипа) ССЛ: *ССЛ I типа*, протекающая в виде типичных атак, и *ССЛ II типа*, первым клиническим признаком которой является амилоидоз почек [42, 43]. До развития амилоидоза у таких пациентов можно обнаружить только повышение уровня острофазовых маркеров. Подобные пациенты были описаны и в отечественной литературе [14]. Однако в реальной клинической практике II фенотип ССЛ встречается крайне редко: при наблюдении больших групп пациентов (544 и 476) в странах с высокой частотой заболевания (Турция и Иордания) не выявлено ни одного случая ССЛ II типа [44, 45].

Большой интерес представляют сочетание ССЛ с другими заболеваниями, а также роль носительства мутаций гена *MEFV* (гомозиготность или компаунд-гетерозиготность) в предрасположенности к развитию определенных нозологий. Это прежде всего относится к заболеваниям воспалительного характера, поскольку ССЛ по сути представляет собой асептическое системное воспаление, обусловленное дисфункцией системы естественного иммунитета, и может создавать предпосылки для развития других воспалительных заболеваний [46].

Для диагностики ССЛ предложены критерии Тель-Хашомер [47, 48], критерии Ливнеха (А. Livneh) [49], являющиеся модификацией критериев Тель-Хашомер, и Турецкие педиатрические критерии [50]. Критерии Тель-Хашомер – «золотой стандарт» диагностики ССЛ, но разработаны для взрослых пациентов. Кроме того, они включают наличие амилоидоза – предотвратимого на сегодняшний день осложнения. В критериях Ливнеха амилоидоз отсутствует, но они громоздки и не очень удобны для использования в повседневной практике. Оптимальными для педиатрической практики представляются Турецкие педиатрические критерии, которые приведены в табл. 1. Для постановки диагноза необходимо наличие 2 из 5 критериев.

Основным осложнением, определяющим прогноз заболевания, является амилоидоз почек, приводящий к хронической почечной недостаточности и гибели пациента. Частота амилоидоза зависит от ряда факторов. Значительную

Таблица 1. Турецкие педиатрические критерии ССЛ [50]

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

роль играет этническое происхождение пациента. Так, у нелеченных пациентов турецкого происхождения частота амилоидоза достигает 60% [51], у евреев-сефардов — 75% [52]. В Армении до начала широкого внедрения колхицинотерапии встречаемость амилоидоза почек у детей до 15 лет, страдающих ССЛ, достигала 16,5% [4]. Фактором риска амилоидоза является наличие мутации M694V, особенно в гомозиготном состоянии [53]. Существенным фактором риска является ген-модификатор течения болезни *SAAI*: наличие генотипа *a/a* существенно повышает риск развития амилоидоза [54, 55]. В исследовании родственных популяций Армении и Нагорного Карабаха показано, что в Армении распространенность генотипа *SAAI a/a* составила 24%, а Карабахе — 4%, при этом частота амилоидоза достигала соответственно 24 и 2,5%. Различий в частоте гомозиготности по мутации M694V между двумя популяциями не выявлено [55]. Клиническим предиктором повышенного риска амилоидоза является наличие артрита (отношение шансов, ОШ 2,28; 95% доверительный интервал, ДИ 1,17–2,28). [56]. Существенное значение имеют факторы окружающей среды. Так, у армян, арабов и турок, проживающих вне своих стран, частота амилоидоза существенно ниже, чем у представителей этих же этносов, проживающих на своей исторической родине, при этом генетически они не отличаются друг от друга. По некоторым данным, страна проживания может быть более значимым фактором риска развития амилоидоза, чем даже генетические факторы [57].

Другим осложнением, имеющим существенно меньшее значение для прогноза заболевания, является спаечная болезнь [4, 13, 15].

В основе лечения ССЛ лежит применение колхицина. Внедрение S. Goldfinger [58] в 1972 г. в практику терапии ССЛ колхицина кардинально изменило прогноз при этом заболевании. Колхицин не только предотвращает атаки заболевания либо снижает их частоту и тяжесть, но и, что самое важное, значительно уменьшает риск развития амилоидоза, сводя его к минимуму при применении адекватных доз препарата и комплаентности пациента [59–62]. *Очень важно, что даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает атак заболевания, он препятствует развитию амилоидоза* [60, 61]. Сегодня колхицин — единственный препарат, эффективность которого в отношении предотвращения амилоидоза доказана. В соответствии с рекомендациями EULAR (2016) колхицин должен быть назначен сразу же после установления диагноза ССЛ (уровень доказательности А) [63]. Стартовые дозы препарата приведены в табл. 2. В США, где препарат по показаниям ССЛ зарегистрирован с 2009 г. и используются формы, содержащие по 0,6 мг колхицина, рекомендованы следующие его суточные дозы: дети 4–6 лет — от 0,3 до 1,8 мг, дети 7–12 лет — от 0,9 до 1,8 мг, дети старше 12 лет и взрослые — от 1,2 до 2,4 мг [64, 65]. Конечной целью лечения является полный контроль непро-

Таблица 2. Стартовые суточные дозы колхицина у пациентов с ССЛ [59, 61]

Возраст пациента	Стартовая доза колхицина, мг
< 5 лет	0,5
5–10 лет	1,0
>10 лет и взрослые	1,5

цируемых атак и минимизация лабораторных маркеров субклинического воспаления между атаками (уровень доказательности С) [63]. Сохранение рецидивов или персистенция субклинического воспаления (увеличение уровня острофазовых маркеров) является показанием для повышения дозы колхицина (уровень доказательности С) [63]. При неэффективности доза колхицина может ступенчато повышаться с шагом 0,25 мг [62]. Решение о повышении дозы следует принимать не ранее чем через 3–6 мес после начала терапии данной дозой. Категорически не рекомендуется назначать детям препубертатного возраста суточную дозу >2 мг и взрослым и подросткам дозу >3 мг [62, 63]. Суточную дозу колхицина нужно принимать однократно или в несколько приемов в зависимости от переносимости и предпочтений пациента (уровень доказательности D) [63]. В период физических и эмоциональных стрессов доза колхицина может быть временно увеличена (уровень доказательности D) [63]. У ряда пациенток атаки заболевания могут быть связаны с менструациями. В этих случаях рекомендуется повысить дозу колхицина за 2–3 дня до начала очередной менструации и в течение первых 2 дней менструации [62].

Небольшие дозы колхицина обычно хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) колхицина являются тошнота, боль в животе и диарея, которые могут возникать в первый месяц приема препарата даже в дозе 0,5 мг/сут (10% пациентов) [65, 66]. Также на фоне приема колхицина возможно повышение уровня трансaminaз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) [65, 67]. Поэтому необходимо регулярно контролировать этот показатель у пациентов с ССЛ, получающих колхицин и, если он превысит две верхние границы нормы, уменьшать дозу препарата (уровень доказательности D) [63]. Для устранения гастроэнтерологических НЯ возможно снижение дозы колхицина. Показано, что эти НЯ обусловлены индукцией колхицином мальабсорбции лактозы, в связи с чем для их контроля были предложены безлактозная диета и использование пробиотиков [65, 68]. В небольших сериях наблюдений и единичных случаях описаны такие НЯ колхицина, как алопеция, дефицит витамина B₁₂, обратимый периферический неврит и миопатия, депрессия костного мозга, которые в реальной клинической практике встречаются очень редко [65]. Не вполне соответствует действительности мнение о негативном влиянии колхицина на сперматогенез и способность к зачатию у мужчин. Показано развитие азооспермии на фоне применения колхицина у пациентов с подагрой, также в эксперименте установлены дегенеративные изменения в яичках и нарушение сперматогенеза, но во всех указанных случаях использовались более высокие дозы препарата, чем у пациентов с ССЛ [62, 69]. В то же время у здоровых добровольцев, получавших общепринятые дозы колхицина в течение 4–6 мес, не выявлено его влияния на сперматогенез [62, 70]. При изучении причин мужского бесплодия у пациентов с ССЛ выяснено, что, как правило, оно связано с развитием амилоидоза яичек, т. е. обусловлено недостаточно эффективным лечением заболевания и не является осложнением терапии колхицином [62, 71]. *Согласно рекомендациям EULAR, подготовка к зачатию у женщин, беременность и кормление грудью не служат основанием для прерывания лечения колхицином у пациентов с ССЛ (уровень доказательности С)* [63]. В то же время полностью игнорировать влияние колхицина на способность к зачатию

у мужчин с ССЛ нельзя, поэтому в редких случаях, когда все другие причины азооспермии исключены, комитет экспертов EULAR рекомендует при подготовке к зачатию снизить дозу колхицина или полностью отменить его (уровень доказательности С) [63].

У пациентов с амилоидозом без признаков почечной недостаточности и после трансплантации почки должны использоваться максимально переносимые дозы колхицина (уровень доказательности С) [62, 63, 64]. Важно знать, что разница между терапевтической токсической дозой колхицина мала и варьируется у разных больных, поэтому необходимо тщательное наблюдение пациентов, получающих колхицин, для выявления возможных токсических эффектов. Минимальная летальная доза колхицина при приеме внутрь – 7 мг [65].

Выведение колхицина осуществляется печенью и почками. Его метаболизм связан с тремя белками: тубулин (рецептор колхицина, определяющий его период полувыведения из плазмы), цитохром P450 изотип 3A4 –СYP3A4 (главный белок, отвечающий за метаболизм колхицина) и Р-гликопротеин (транспортёр, который регулирует распределение колхицина в тканях и экскрецию вещества) [65]. Знание фармакокинетики необходимо для правильного назначения терапии у конкретного пациента. При снижении клиренса креатинина до 50 мл/мин максимально допустимая доза колхицина составляет 0,6 мг 2 раза в день, при клиренсе креатинина 35–49 мл/мин – 0,6 мг/сут, при клиренсе 10–34 мл/мин – 0,6 мг 1 раз в 2–3 дня [65, 72]. Клиренс креатинина <10 мл/мин, а также наличие печеночной недостаточности являются противопоказаниями для назначения колхицина [64].

Также очень важно помнить о возможных лекарственных взаимодействиях, которые приведены в табл. 3. Как видно из этой таблицы, в основном отмечается взаимодействие колхицина с антибиотиками-макролидами, противогрибковыми и противовирусными препаратами, а также блокаторами кальциевых каналов. Значение подобных взаимодействий подчеркивается следующими сведениями. FDA (Food and Drug Administration) проанализировало сообщения о смерти пациентов при приеме колхицина внутрь за 40-летний период (с 1969 по 2009 г.). Всего выявлено 169 таких случаев, из них в 60 имело место сочетание приема колхицина с кларитромицином [65]. *По этой причине не следует назначать кларитромицин пациентам, получающим колхицин.* При необходимости использования макролидов целесообразно назначение слабого ингибитора СYP3A4 азитромицина, сочетание которого с колхицином не требует коррекции дозы по-

следнего. Грейпфрутовый сок, хотя и является умеренным ингибитором СYP3A4, существенного влияния на фармакокинетику колхицина не оказывает, и его употребление пациентами, принимающими колхицин, не создает значимого дополнительного риска [65, 73]. Описано также нежелательное взаимодействие колхицина со статинами, главным образом флувастатином и розувастатином, которое может приводить к развитию миопатии. Точный механизм этого взаимодействия неизвестен, возможно, и колхицин, и статины способны повреждать цитоскелет [65, 74].

Колхицин предотвращает развитие атак у пациентов с ССЛ, но не влияет на их течение, поэтому бессмысленно повышать его дозу во время атаки (уровень доказательности С) [63]. Для купирования проявлений атаки используются нестероидные противовоспалительные препараты. Глюкокортикоиды (ГК) не применяют для лечения ССЛ, за исключением случаев затяжной фебрильной миалгии. Однако имеется одно нерандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 31 пациента, в котором показано, что внутривенная инфузия 40 мг метилпреднизолона в первые 24 ч после начала атаки ССЛ существенно уменьшала выраженность абдоминальной боли и улучшала состояние пациентов, не влияя на уровни СРБ и SSA [75]. Тем не менее, согласно мнению экспертов, данных о влиянии инфузий ГК при атаках ССЛ на течение заболевания недостаточно, и ГК не должны применяться у таких пациентов, особенно повторно и на регулярной основе [62].

Колхицин эффективен у большинства пациентов с ССЛ. Доля резистентных у этому препарату пациентов составляет 5–10%, и еще у 2–5% отмечается его непереносимость [62, 76].

В настоящее время для лечения ССЛ применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [60, 62, 77]. Но, исходя из соображений безопасности терапии, а также фармакоэкономических аспектов лечения, важно определить, каких именно пациентов следует считать резистентными к колхицину. Наиболее приемлемым для клинической практики представляется определение, сформулированное экспертами EULAR, которое предполагает наличие ≥ 1 атаки в месяц у комплаентных пациентов, получающих максимально переносимую дозу колхицина на протяжении ≥ 6 мес [63]. К сожалению, нередко за колхицинорезистентностью скрывается некомплаентность пациента. Так, в израильской когорте пациентов доля пациентов с низкой приверженностью лечению составила 40%, а в турецкой – 35,5% [78, 79]. Это необходимо принимать во внимание при назначении ГИБП пациентам с ССЛ.

Таблица 3. *Лекарственные взаимодействия колхицина и рекомендуемые дозы при назначении с другими препаратами [65]*

Взаимодействующий препарат	Максимальная суточная доза
Сильные ингибиторы СYP3A4: кларитромицин, телитромицин, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, дарунавир, лопинавир, типранавир	0,6 мг (может быть разделена на 2 приема)
Умеренные ингибиторы СYP3A4: верапамил, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, фосампренавир, ампренавир, апрепитант, грейпфрутовый сок	1,2 мг (может быть разделена на 2 приема)
Слабые ингибиторы СYP3A4: азитромицин	Коррекции дозы не требуется
Сильные ингибиторы Р-гликопротеина: ралоназин, циклоспорин	0,6 мг (может быть разделена на 2 приема)

Поскольку ведущим медиатором воспаления при ССЛ является ИЛ1 β , ингибиторы ИЛ1 наиболее эффективны при этом заболевании [80]. Первым ингибитором ИЛ1 явилась анакинра — негликозилированный рекомбинантный аналог растворимого антагониста рецепторов для ИЛ1, который блокирует эффекты как ИЛ1 α , так и ИЛ1 β [65, 80]. В литературе имеются как отдельные описания, так и серии наблюдений пациентов с ССЛ, леченных анакинрой, которые включают 64 колхицинорезистентных пациента [80]. Из этих 64 пациентов у 76,5% отмечался полный ответ на лечение, еще у 18,8% — частичный ответ. У 3 пациентов ответ отсутствовал и они были переключены на другой ингибитор ИЛ1 — канакинумаб, получен хороший результат [80]. У 19 пациентов к моменту начала терапии анакинрой имелся амилоидоз почек, 4 находились в стадии развития нефротического синдрома. У этих 4 пациентов на фоне лечения анакинрой отмечено снижение протеинурии [80]. У 5 больных лечение анакинрой было начато после трансплантации почки в связи с конечной стадией почечной недостаточности, и ни у одного из них не выявлено развития амилоидоза трансплантата.

Опубликованы данные наблюдения 11 детей с колхицинорезистентной ССЛ, у которых применяли анакинру. Выраженный терапевтический эффект со снижением значений острофазовых маркеров отмечен у 9 пациентов к 3-му месяцу лечения. Доза препарата составляла 1–5 мг/сут [65]. Имеется описание успешного лечения анакинрой пациента, у которого ССЛ возникла после трансплантации костного мозга от донора — носителя мутации гена *MEFV* [81].

Эффективность анакинры доказана в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 25 взрослых пациентов с ССЛ, в течение 4 мес получавших этот препарат (12) либо плацебо (13) [82]. Среднее число атак в месяц в группе анакинры составило $1,7 \pm 1,7$ по сравнению с $3,5 \pm 1,9$ в группе плацебо. В группе анакинры у 6 пациентов удалось снизить частоту атак до <1 в месяц, в группе плацебо такого результата не отмечалось ни у одного пациента. Число атак за месяц, сопровождавшихся артритами, в основной группе составило $0,8 \pm 1,6$ по сравнению с $2,1 \pm 1,1$ в группе плацебо. При этом в группе плацебо 5 пациентов выбыли в связи с неэффективностью терапии, а в группе анакинры все пациенты завершили исследование. Также продемонстрировано превосходство анакинры над плацебо по влиянию на качество жизни пациентов [82]. К существенным недостаткам применения анакинры, особенно в педиатрической практике, относятся короткий период полужизни (4–6 ч) и связанная с этим необходимость ежедневного выполнения болезненных инъекций. У анакинры нет официально зарегистрированного показания по данному заболеванию. Кроме того, препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

Другим ингибитором ИЛ1 является рилонацепт — рекомбинантный белок, включающий лиганд-связывающий фрагмент рецептора для ИЛ1, аксесорный белок рецептора для ИЛ1 и Fc-фрагмент человеческого IgG1. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности рилонацепта при ССЛ, в котором участвовали 14 пациентов. Полная ремиссия в конце 3-го месяца лечения достигнута у 2 больных, частичный ответ — у 8, ответ на терапию отсутствовал у 4 [80, 83].

Еще одним ингибитором ИЛ1 является канакинумаб, имеющий самый большой период полужизни (26 дней) из

всех доступных на сегодняшний день препаратов этого класса, что делает его особенно привлекательным для использования в педиатрической практике. Препарат представляет собой полностью человеческое IgG1-моноклональное антитело к ИЛ1 β . Опубликованы единичные случаи и серии наблюдений применения канакинумаба у пациентов с ССЛ (суммарно 40 пациентов). У 67,5% этих пациентов отмечался полный ответ на лечение и у 32,5% — частичный. Случаев неэффективности канакинумаба у пациентов с ССЛ в этих наблюдениях не описано [80].

Эффективность и безопасность препарата у пациентов с АВЗ убедительно доказаны в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CLUSTER (Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Heredity Periodic Fevers) [84]. В исследование вошли 63 пациента, как взрослые, так и дети и подростки 2–18 лет (45%); все они страдали колхицин-резистентной ССЛ (генетически подтвержденной). Исследование было длительным и включало, помимо фазы скрининга (12 нед — эпоха 1), рандомизированную фазу канакинумаб/плацебо (16 нед — эпоха 2), во время которой препарат вводился с интервалом в 4 нед; рандомизированную фазу с выбыванием до 40-й недели (эпоха 3), в которой предполагалось увеличение интервала между введениями до 8 нед; открытую фазу (до 112-й недели — эпоха 4). К 16-й неделе исследования у 61% пациентов с ССЛ, получавших канакинумаб, достигнут первичный полный ответ по сравнению с 6% пациентов, использовавших плацебо. У всех пациентов с ССЛ (но не с двумя другими АВЗ), достигших первичного полного ответа к 16-й неделе, к 40-й неделе сохранялась полная ремиссия заболевания. Что касается вторичного ответа, то общая оценка активности заболевания врачом <2 (низкая активность) у пациентов с ССЛ, получавших канакинумаб, составила 65% по сравнению с 9% при использовании плацебо, уровень СРБ <10 мг/л имелся у 68% пациентов, леченных канакинумабом, и только у 6% группы плацебо. При увеличении интервалов введения препарата до 8 нед (3-я эпоха исследования) у 46% пациентов с ССЛ удавалось поддерживать ремиссию. Переносимость препарата была удовлетворительной.

Важно отметить, что канакинумаб является единственным ГИБП, зарегистрированным в Российской Федерации по показанию ССЛ. Рекомендации EULAR по лечению ССЛ предусматривают назначение ГИБП комплаентным пациентам, у которых неэффективна максимально переносимая доза колхицина (уровень доказательности В) [63]. Также назначение ГИБП, согласно указанным рекомендациям, должно рассматриваться у пациентов с амилоидозом (уровень доказательности С). Среди ГИБП эксперты отдают предпочтение ингибиторам ИЛ1. О назначении ингибиторов ИЛ1 можно думать и при наличии затяжной фебрильной миалгии (уровень доказательности С) [63].

В литературе представлены отдельные наблюдения применения ингибиторов ФНО (инфликсимаб, этанерцепт) у пациентов с колхицинорезистентной ССЛ. Эффективность этих препаратов показана главным образом при наличии признаков артрита и сакроилиита [62, 85–87]. В ряде сообщений указано на уменьшение протеинурии у пациентов с ССЛ, осложнившейся амилоидозом, на фоне применения ингибиторов ФНО [62, 65, 88, 89]. Согласно рекомендациям EULAR, наличие в клинической картине

О Б З О Р Ы

ССЛ хронического артрита является еще одной ситуацией, в которой может рассматриваться назначение ГИБП [63].

Опубликованы также данные использования ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба у взрослых пациентов (n=12) с колхицинорезистентной ССЛ с морфологически подтвержденным амилоидозом. Тоцилизумаб вводился в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии не отмечалось снижения функции почек; у 2 пациентов, у которых функция почек была снижена до начала терапии тоцилизумабом, зафиксировано достоверное улучшение. Выявлено значимое уменьшение (но не нормализация) уровня острофазовых маркеров, в первую очередь СРБ. Также наблюдалось достоверное уменьшение суточной протеинурии. У 10 из 12 пациентов на фоне лечения тоцилизумабом атаки заболевания прекратились [90].

Таким образом, ССЛ является самым распространенным моногенным АВЗ. Заболевание имеет отчетливую этническую предрасположенность. В России проживает немало представителей этнических групп (армяне, азербайджанцы, народы Северного Кавказа), в которых отмечается высокая распространенность мутации гена *MEFV* и соответственно ССЛ. Тяжесть заболевания определяется не только атаками системного воспаления, существенно ухудшающими качество жизни, но и высоким риском развития АА-амилоидоза, который может привести к почечной недостаточ-

ности и гибели пациента. Сегодня ССЛ успешно лечится. В основе лечения лежит использование колхицина, который не только предотвращает рецидивы атак у большинства пациентов, но и снижает до минимума риск возникновения амилоидоза. Колхицин можно применять у пациентов любого возраста, причем сразу же после установления диагноза ССЛ. Целью терапии является полное прекращение атак заболевания и нормализация или значительное снижение значений острофазовых маркеров. Препарат безопасен, его можно назначать во время беременности и кормления грудью. Однако у ряда пациентов могут возникнуть НЯ, в связи с чем на фоне терапии колхицином необходимо регулярное тщательное врачебное наблюдение. Следует избегать сочетания колхицина с рядом лекарственных препаратов (некоторыми макролидами, в первую очередь с кларитромицином, противовирусными, противогрибковыми препаратами, блокаторами кальциевых каналов и статинами), которые существенно увеличивают риск осложнения терапии. У колхицинорезистентных пациентов с успехом применяются ГИБП, главным образом ингибиторы ИЛ1. Среди этих препаратов по показанию ССЛ в нашей стране зарегистрирован только канакинумаб. Это единственный биологический препарат, который зарегистрирован при данном заболевании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44.
- Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004 Aug;75(2):92-9.
- Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Мовсисян ГР. Аутовоспалительные заболевания у детей — современный взгляд на проблему. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):63-75. [Kuz'mina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Movsisyan GR. Autoinflammatory diseases — modern view on the problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2009-144
- 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. *Semejnaya sredizemnomorskaya likhoradka u detei* (periodicheskaya bolezn'): klinicheskie i geneticheskie aspekty. Metodicheskoe posobie [Family Mediterranean fever in children (recurrent disease): clinical and genetic aspects. Methodical manual]. Erevan; 2012.]
- Janeway TC, Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908;23:504-18.
- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;23:1-21.
- 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.
- Heller H, Kariv J, Sherf L, Sohar E. Familial Mediterranean fever. *Harefuah*. 1955;48:91-4.
- Оганесян ЛА, Авакян ВМ. Ряд случаев неизвестной инфекционной болезни (хроническая перемежающаяся шестидневная лихорадка). Советская медицина. 1938;(16):9—12. [Oganesyan LA, Avakyan VM. A number of cases of unknown infectious disease (chronic intermittent six-day fever). *Sovetskaya meditsina*. 1938;(16):9—12. (In Russ.)].
- Тареев ЕМ, Насонова ВА. О так называемой периодической болезни. Советская медицина. 1959;(11):23-8. [Tareev EM, Nasonova VA. About so-called periodic disease. *Sovetskaya meditsina*. 1959;(11):23-8. (In Russ.)].
- Виноградова ОМ. Периодическая болезнь. Москва: Медицина; 1973. [Vinogradova OM. *Periodicheskaya bolezn'* [Periodic disease]. Moscow: Meditsina; 1973.]
- Айвазян АА. Периодическая болезнь. Ереван: Айастан; 1982. [Aivazyan AA. *Periodicheskaya bolezn'* [Periodic disease]. Erevan: Aiastan; 1982.]
- 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.]
- Агаджанян В. Клиника и течение периодической болезни. Ленинск-Кузнецкий: СО РАМН; 1998. 321 с. [Agadzhanyan V. *Klinika i techenie periodicheskoi bolezn'i* [Clinic and the course of periodic disease]. Leninsk-Kuznetskii: SO RAMN, 1998. 321 p.]
- Аствацатрян ВА, Торосян ЕХ. Периодическая болезнь у детей. Ереван: Айастан; 1989. [Astvatsatryan VA, Torosyan EK. *Periodicheskaya bolezn' u detei* [Periodic disease in children]. Erevan: Aiastan; 1989.]
- Тыренко ВВ, Воронин СВ, Белогуров АР и др. Семейная средиземноморская лихорадка у военнослужащего. Вестник ВМА. 2017;57(1):237-41. [Tyrenko VV, Voronin SV, Belogurov AR, et al. Family Mediterranean fever in the military. *Vestnik VMA*. 2017;57(1):237-41. (In Russ.)].
- Ревнова МО. Периодическая болезнь у детей, или наследственная средиземноморская лихорадка. Вопросы детской диетологии. 2017;15(3):50—2. [Revnova MO. Periodic disease in children or hereditary Mediterranean fever. *Voprosy detskoi dietologii*. 2017;15(3):50—2. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2017-3-50—52.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):25-31.
- 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.

О Б З О Р Ы

20. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):185-90.
21. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical Disease Among Patients Heterozygous for Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1862-6. doi: 10.1002/art.24570.
22. Ben-Zvi I, Herskovich C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 25;10:34. doi: 10.1186/s13023-015-0252-7.
23. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017;11(2):34-40. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-34-40
24. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016 Aug;17(8):914-21. doi: 10.1038/ni.3457. Epub 2016 Jun 6.
25. 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 Feb;73(2):462-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202774. Epub 2013 Mar 16.
26. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis 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.
27. 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
28. Bagci S, Toy B, Tuzun A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2004 Aug;23(4):333-7. Epub 2004 May 1.
29. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1447-53. doi: 10.1002/art.24458.
30. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, et al. The Eurofever project: towards better care for autoinflammatory disease. *Eur J Pediatr*. 2011 Apr;170(4):445-52. doi: 10.1007/s00431-011-1411-z. Epub 2011 Mar 1.
31. 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.
32. Berdeli A, Mukhtarova G, Oz A, Musayev S. MEFV gene mutation distribution in Azerbaijan population. *Pediatric Rheumatology* 2015;13(Suppl 1):127. doi:10.1186/1546-0096-13-S1-P127
33. Федоров ЕС, Салугина СО, Желябина ОВ и др. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у двух поколений одной крымско-татарской семьи. Педиатрия. 2018;97(3):83-91. [Fedorov ES, Salugina SO, Zhelyabina OV, et al. Family Mediterranean fever (periodic disease): the course of the disease in two generations of one Crimean Tatar family. *Pediatriya*. 2018;97(3):83-91. (In Russ.)].
34. Sarkisian T, Ajrapetian H, Belgarian, et al. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008 Mar; (156):105-11.
35. <http://www.statdata.ru>.
36. Yazar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):880-884. doi: 10.1111/1756-185X.13259. Epub 2018 Jan 5.
37. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Oct;59(10):836-8.
38. Korkmaz C, Özdogan H, Kasapcopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jan;61(1):79-81.
39. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):182-8. Epub 2007 May 23.
40. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(11):14-7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.016. Epub 2012 Aug 2.
41. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4):509-14.
42. Hurwich BJ, Schwartz J, Goldfarb S. Record survival of siblings with familial Mediterranean fever, phenotype 1 and 2. *Arch Intern Med*. 1970 Feb;125(2):308-11.
43. Kocak H1, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr*. 1989 Oct-Dec;31(4):281-7.
44. Yazici H, Özdogan H. FMF in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. Proceedings of the 1st International Conference on Familial Mediterranean fever (Jerusalem, 1997). Tel Aviv: Freund; 1997. P. 66-71.
45. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Q J Med*. 1990 Mar;74(275):309-18.
46. Gattorno M, editor. Familial Mediterranean fever. Springer; 2015.
47. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227-53.
48. Sohar E, Gafni J. Tel Hashomer criteria for diagnosis of FMF. First International Conference on FMF. London and Tel Aviv Freund Publishing House; 1997. 207 p.
49. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1879-85.
50. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcarar 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.
51. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999 Apr;7(3):287-92.
52. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999 Mar;6(1):1-6.
53. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb; 60(2):146-9.
54. Cazeneuve C, Ajrapetian H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*. 2000 Nov;67(5):1136-43. Epub 2000 Oct 3.
55. Jeru I, Hayrapetian H, Duquesnoy P, et al. Involvement of the Modifier Gene of a Human Mendelian Disorder in a Negative/Selection Process. *PLoS One*. 2009 Oct 30; 4(10):e7676. doi: 10.1371/journal.pone.0007676.
56. Мухин НА, Козловская ЛВ, Рамеев ВВ и др. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23(5):40-4. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Rameev VV, et al. Risk factors for development of amyloidosis in periodic disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014;23(5):40-4. (In Russ.)].
57. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the Primary Risk Factor for Renal Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1706-12.
58. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302.

О Б З О Р Ы

59. 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.
60. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. 2016 Mar;36(3):325-31. doi: 10.1007/s00296-015-3408-9. Epub 2015 Dec 19.
61. Hentgen V, Grateu G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendation for the partial management for Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):387-91. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011. Epub 2013 Jun 3.
62. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S77-86. Epub 2011 Sep 27.
63. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22.
64. Wand DQ, Bobfrate L, de Bari O, et al. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2014;5:5. doi: 10.4172/2157-7412.1000248
65. Batu ED, Arici ZS, Bilinger E, Ozen S. Current therapeutic opinion for managing familial Mediterranean fever. *Exp Opin on Orphan Drug*. 2015;3(9):1063-73.
66. Jayarakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J*. 2007 Jan 26;120(1248):U2402.
67. Padeh S, Gerstein M., Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 2012 Dec;161(6):1142-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.047. Epub 2012 Jun 26.
68. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1995 Oct;31(10):616-20.
69. Merlin HE. Azoospermia caused by colchicines - a case report. *Fertil Steril*. 1972 Mar;23(3):180-1.
70. Bremner WJ, Paulson CA. Colchicine and testicular function in man. *N Engl J Med*. 1976 Jun 17;294(25):1384-5.
71. Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod*. 2001 Jun;16(6):1218-20.
72. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1647-55.
73. Wason S, DiGiacinto JL, Davis MW. Effects of grapefruit and Seville orange juices on the pharmacokinetic properties of colchicines in healthy subject. *Clin Ther*. 2012 Oct;34(10):2161-73. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.08.007. Epub 2012 Aug 31.
74. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother*. 2005 Jul-Aug;39(7-8):1368-9. Epub 2005 Jun 14.
75. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, et al. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methylprednisolone infusion. *Joint Bone Spine*. 2008 May;75(3):370-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.004. Epub 2008 Jan 18.
76. Ozen S, Kone-Paut I, Gü l A. Colchicine resistance and intolerance in familial Mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):115-120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.006. Epub 2017 Mar 20.
77. Akglu O, Kilik E, Kilik G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of Biologic Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci*. 2013 Aug;346(2):137-41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318277083b.
78. Ben-Chetrit E, Aamar S. About colchicines compliance, resistance and virulence. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S1-3.
79. Karaaslan Y, Dogan J, Omma A, Can Sandika S. Compliance to colchicine treatment and disease activity in familial Mediterranean fever (FMF) patients in Middle/Black Sea Region of Turkey (in Borum region). *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):P81.
80. Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen P, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr 4;10:75-80. doi: 10.2147/BTT.S102954. eCollection 2016.
81. Petropoulou AD, Robin M, Socie G, Galicier L. Transmission of familial Mediterranean fever mutation after bone marrow transplantation and successful treatment with anakinra. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):102-3. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d84cc3.
82. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995.
83. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):533-41. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
84. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
85. Sakalloglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jul-Aug;24(4):435-7.
86. Daysal LS, Akcil G, Goker B, et al. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):146-7.
87. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, et al. Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheumatol*. 2004 Jun;10(3):134-7.
88. Yuksel S, Yalcinkaya F, Acar B, et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1307-8. Epub 2006 Jul 31.
89. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: reports of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec;21(6):684-90. doi: 10.1007/s10165-011-0463-2. Epub 2011 May 13.
90. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 May 30;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0.

Поступила 16.08.2018

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.