

М.М. Костик<sup>1</sup>, О.В. Жогова<sup>2, 3</sup>, Н.В. Лагунова<sup>2</sup>, С.В. Ивановский<sup>2, 3</sup>, О.Л. Колобова<sup>1</sup>, Л.Н. Мельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

<sup>3</sup> Республиканская детская клиническая больница, Симферополь, Российская Федерация

## Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению

### Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 12.07.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Семейная средиземноморская лихорадка — типичное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования; обусловлено мутациями в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин. Является сравнительно редкой патологией в практике педиатров и ревматологов Российской Федерации. В статье приводятся современные данные о распространенности заболевания, представлена полная на сегодняшний день клиническая картина аутовоспалительного синдрома, рассматриваются диагностические критерии и методы лечения пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой.

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, периодическая лихорадка, лихорадка неясного генеза, интерлейкин 1, колхицин, анакинра, канакинумаб.

**(Для цитирования:** Костик М. М., Жогова О. В., Лагунова Н. В., Ивановский С. В., Колобова О. Л., Мельникова Л. Н. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (5): 371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953)

### ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные синдромы являются группой заболеваний, характеризующихся циклической или персистирующей лихорадкой, и связаны с мутациями в генах, контролирующих работу врожденного иммунитета [1]. Эра изучения аутовоспалительных синдромов началась в 1997 г., когда группа ученых из США под руководством D. Kastner идентифицировала ген *MEFV* (*Mediterranean fever*), гомозиготные мутации в котором вызывают семейную средиземноморскую лихорадку [1–3]. Ген расположен на коротком плече хромосомы 16

(Международный консорциум по семейной средиземноморской лихорадке, 1997; Французский консорциум по семейной средиземноморской лихорадке, 1997); большинство мутаций обнаружено в 10-м экзоне, реже во 2, 3 или 5-м экзонах гена [4]. Ген *MEFV*, кодируя белок пирин, запускает каскад процессов: пирин активирует инфламасому — внутриклеточный белковый комплекс, тот в свою очередь — фермент каспазу (син. конвертаза интерлейкина 1), который превращает неактивную форму проинтерлейкин 1 в активную — интерлейкин 1 (*interleukin 1, IL1*) [5–7]. Активная молекула IL1, взаи-

Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>, Olga V. Zhogova<sup>2, 3</sup>, Natalia V. Lagunova<sup>2</sup>, Sergey V. Ivanovskiy<sup>2, 3</sup>, Oksana L. Kolobova<sup>1</sup>, Larisa N. Melnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> V.I. Vernadskiy Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>3</sup> Republican Pediatric Clinical Hospital, Simferopol, Russian Federation

## Familial Mediterranean Fever: Current Approaches to Diagnosis and Treatment

*Familial Mediterranean fever is a typical monogenic disease with an autosomal recessive inheritance pattern; caused by mutations in the MEFV gene, which encodes the pyrin protein. It is a relatively rare pathology in the practice of paediatricians and rheumatologists of the Russian Federation. The article provides up-to-date data on the disease prevalence, presents a complete clinical picture of the auto-inflammatory syndrome, discusses diagnostic criteria and methods for treating patients with familial Mediterranean fever.*

**Key words:** familial Mediterranean fever, periodic fever, fever of unknown origin, interleukin 1, colchicine, anakinra, canakinumab.

**(For citation:** Kostik Mikhail M., Zhogova Olga V., Lagunova Natalia V., Ivanovskiy Sergey V., Kolobova Oksana L., Melnikova Larisa N. Familial Mediterranean Fever: Current Approaches to Diagnosis and Treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1953)

модействуя со своим собственным рецептором, вновь активирует каспазу через систему внутриклеточных мессенджеров, что приводит в выработке новой порции IL1. Впоследствии именно D. Kastner дал название феномену самоактивации воспаления — аутовоспаление, а сами заболевания, в основе которых лежат идентичные механизмы, стали называться аутовоспалительными [1, 5].

Отличительной особенностью аутовоспалительных заболеваний является отсутствие выработки аутоантител и антигенспецифических Т лимфоцитов, как при аутоиммунных синдромах [1]. Перечень аутовоспалительных заболеваний постоянно расширяется, однако их объединяет общий симптом — лихорадка, которая может носить как циклический, так и персистирующий характер и сопровождается высокой лабораторной воспалительной активностью — повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, сывороточного амилоида А [8].

### **СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА** **Распространенность**

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является самым распространенным в мире вариантом аутовоспалительного синдрома и относится к группе периодических (циклических) лихорадок. ССЛ характеризуется самостоятельно проходящими эпизодами лихорадки, серозита и артрита [9]. Заболевание имеет четкую этническую предрасположенность: главными носителями мутации в мире являются турки, евреи, а также коренные жители стран средиземноморского региона (Южная Европа, Северная Африка, Ближний Восток, страны Закавказья) [10]. В Российской Федерации наиболее часто ССЛ встречается среди лиц армянской и азербайджанской национальности [11].

В большинстве случаев клинические проявления ССЛ связаны с пятью наиболее частыми высокопенетрантными мутациями гена *MEFV* (*p.M694V*, *p.E148Q*, *p.M680I*, *p.V726A*, *p.M694I*), которые в общей сложности встречаются примерно у 70–80% пациентов [12, 13]. Распространенность наиболее частой мутации *p.M694V* колеблется от 36,5% (в Армении, Сирии) до 65% в популяции евреев [14, 15]. Второе и третье место по распространенности занимают мутации *p.M680I* (встречаются преимущественно в армянской и турецкой популяциях) и *p.V726A* (распространена в арабских популяциях) [14–16].

### **Клиническая картина**

Заболевание обычно проявляется в детском возрасте. До 90% всех случаев ССЛ дебютируют до 20-летнего возраста [17], 85–92% случаев — до 10, 58–65% — до 5 [14], ~15% — до 2-летнего возраста [18]. В странах Ближнего Востока, где имеет место традиция близкородственных браков (в Турции — до 20–25%), случаи ССЛ в семье отмечаются более чем у 50% пациентов [18–20].

### **Лихорадка**

Наиболее частый симптом ССЛ, отмечаемый почти у 90% детей и 100% взрослых [18, 21, 22]. В большинстве случаев ССЛ продолжительность приступа составляет от 24 до 72 ч, однако описаны как более короткие промежутки (< 24 ч), так и более продолжительные (до 5 сут) [23]. Больные ССЛ зачастую предчувствуют наступление

приступа (плохое самочувствие, боли в животе, дискомфорт). Эпизоды лихорадки могут возникать от нескольких раз в месяц до нескольких в год (иногда реже) [23] и быть спровоцированы стрессом, интеркуррентными инфекциями, физической нагрузкой, менструациями [24].

### **Болевой синдром**

*Боль в животе*, связанная с асептическим (стерильным) перитонитом, является вторым по частоте проявлением ССЛ, встречается у 82–96% пациентов, длится не менее 6 ч [15, 25] и характеризуется положительными перитонеальными симптомами. В сочетании с лихорадкой и высокой лабораторной воспалительной активностью боль в животе у больных ССЛ ошибочно трактуется как острый аппендицит, осложненный перитонитом, и пациенты иногда подвергаются излишним хирургическим манипуляциям (лапаротомии). Абдоминальные боли с симптомами острой кишечной непроходимости, отмечаемые отдельными пациентами с ССЛ, связаны со спаечной болезнью — осложнением рецидивирующих перитонитов и лапаротомий [26]. Так, по данным исследования турецкой популяции, частота излишних лапаротомий составила 29,1%, при этом некоторые пациенты были прооперированы неоднократно: 74 пациентам были выполнены 92 хирургических вмешательства [27].

*Боли в грудной клетке*, связанные с плевритом, возникают у 21–84% взрослых, тогда как у детей частота плевритов — не более 18%. Многие исследователи считают, что частота плевритов увеличивается с возрастом [18, 19, 22].

*Артрит* при ССЛ, как правило, протекает в форме немигрирующего моноартрита с поражением коленного, голеностопного или тазобедренного суставов [17]. Частота артрита среди больных ССЛ колеблется от 26–37% в арабских странах [14, 28] до 47% в Турции [29]. Наибольшая частота артритов (77,4%) описана у евреев-сефардов [9]. Различия в частоте артрита среди разных популяций объясняется уровнем распространенности высокопенетрантной мутации *p.M694V*, обуславливающей наиболее тяжелый фенотип ССЛ [29]. В выполненном турецкими учеными педиатрическом исследовании показано, что частота гомозиготного носительства *p.M694V* составила 36% среди пациентов с ССЛ с артритом, тогда как в общей популяции пациентов с ССЛ — 28% [18]. У некоторых пациентов с ССЛ имеет место хронический артрит (менее 10% от числа пациентов с суставным поражением), который представлен либо энтезитассоциированным, либо олигоартикулярным субтипом [30]. В группе пациентов с ССЛ с хроническим артритом частота мутантного аллеля *p.M694V* в гомозиготном либо гетерозиготном варианте достигает 70%, среди детей с острым артритом — 63%, в общей популяции детей с ССЛ — 54% [18]. Среди взрослых пациентов с ССЛ развитие хронического артрита отмечается в 1,3% случаев, серонегативного спондилоартрита — в 2,3%, что существенно выше, чем в общей популяции [29, 31, 32].

*Интенсивные боли в нижних конечностях* (боли напряжения) встречаются у 50–66% пациентов с ССЛ, как правило, тяжелой формы, обусловленной васкулитом [18, 33]. Другой причиной болей в нижних конечностях, возникающих после физических нагрузок во внеприступном периоде, являются энтезопатии [33]. Установлено,

что пациенты с ССЛ из Израиля имели симптомы, аналогичные анкилозирующему спондилоартриту, включая энтезиты и сакроилеит. Интересно, что все пациенты были HLA B27-негативными, что указывает на связь ССЛ с анкилозирующим спондилоартритом [34].

### Кожные проявления

Рожеподобные высыпания — типичные проявления ССЛ — обнаруживаются, как правило, на передней поверхности голени или стопы в виде болезненных высышающихся над уровнем кожи инфильтратов с явлениями гиперемии и локальной гипертермии. Частота таких высыпаний у больных ССЛ в разных популяциях варьирует от 3 до 46% [18, 25, 35]. По имеющимся данным, высыпания ассоциированы с носительством мутантного аллеля *p.M694V*. В частности, в исследовании, проведенном в Турции, было показано, что частота аллеля *p.M694V* в группе детей с ССЛ с рожеподобными высыпаниями составила 55%, тогда как в общей группе пациентов — 30% [18, 25, 35].

### Лабораторные признаки

Из лабораторных проявлений ССЛ наиболее типичными являются повышение в момент приступа уровня маркеров острой фазы, таких как СОЭ, СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид А. Во внеприступном периоде у большинства пациентов показатели острофазовой активности быстро приходят в норму и сохраняются в ее пределах до следующего приступа [36]. Однако у ~20% пациентов с ССЛ параметры активности во внеприступном периоде не снижаются, что, как правило, свидетельствует о тяжелом фенотипе, высокоассоциированном с наличием гомозиготного носительства мутантного аллеля *p.M694V* (до 50%) [37]. Именно пациенты с персистирующей лабораторной острофазовой активностью в межприступном периоде, особенно на терапии колхицином, являются группой риска по развитию АА-амилоидоза [37, 38]. По некоторым данным, повышенные значения СОЭ и СРБ в межприступном периоде отмечаются у 14 и 12% детей соответственно, при этом 56% пациентов с персистирующей активностью являются гомозиготами по мутации *p.M694V* [18]. Показано также, что повышенный уровень сывороточного амилоида А (САА) во внеприступном периоде коррелирует с выживаемостью пациентов с ССЛ [39].

### Диагностические критерии

Согласно современным представлениям, ССЛ диагностируется клинически с учетом этнических особенностей и семейного анамнеза [40]. Генетическое исследование необходимо только для подтверждения заболевания, но не является обязательным [41].

История разработки диагностических критериев ССЛ берет свое начало с 1967 г., когда по результатам исследования 470 пациентов с ССЛ авторы предложили 3 обязательных критерия и 3 дополнительных:

*обязательные:*

- 1) короткие эпизоды рецидивирующих лихорадок с разными интервалами;
- 2) болевые эпизоды с вовлечением живота, грудной клетки, суставов, кожи, сопровождающиеся лихорадкой;
- 3) отсутствие других причин для развития данного состояния;

*дополнительные:*

- 1) амилоидоз, подтвержденный клинически при нефробиопсии;
- 2) аутосомно-рецессивный тип наследования;
- 3) средиземноморское происхождение пациентов, в частности еврей-сефарды или армяне.

В последующем на основании имеющихся критериев были предложены новые версии — Tel-Hashomer (табл. 1) и упрощенный вариант Livneh (табл. 2), названный по имени первого автора публикации [20, 42]. Однако с 1998 г. руководителем исследовательской группы М. Pras [43] был предложен упрощенный вариант группы критериев с сохранением первоначального названия — Tel-Hashomer (табл. 3), что может вносить некоторую путаницу. Критерии Tel-Hashomer были установлены на популяции взрослых пациентов еврейской национальности и остаются пока самыми надежными диагностическими показателями ССЛ в мире [44, 45].

Позднее F. Yalcinkaaya и соавт. разработали набор педиатрических критериев для диагностики ССЛ на основе популяции пациентов турецкого происхождения (табл. 4) [20]. Группа участников, включенная в исследование, состояла только из пациентов, имеющих по 2 мутации в гене *MEFV* вне зависимости от клинической картины. Некоторые критерии, входящие в алгоритм Tel-Hashomer (возраст, национальность, кровное родство родителей), не учитывались, при том что исследуемая группа была представлена детьми турецкой национальности, где доля близкородственных браков относительно велика [18–20]. В настоящее время эти критерии могут быть применены только для пациентов турецкой национальности, имеющих по 2 мутации в гене *MEFV* [46].

При сопоставлении валидности критериев Yalcinkaaya и Tel-Hashomer в смешанной группе, состоящей из 100 пациентов французского происхождения с ССЛ, и группе сравнения из 40 пациентов с периодическими лихорадками (преимущественно PFAPA) были установлены сопоставимые высокая чувствительность (100 и 99% соответственно) и низкая специфичность обеих схем (50 и 45% соответственно), однако при применении всех трех педиатрических критериев чувствительность снижалась до 77%, но специфичность повышалась до 95%. Авторы исследования считают, что высокая чувствительность важнее высокой специфичности, что ограничивает применение педиатрических критериев в других выборках пациентов с подозрением на ССЛ [45]. По другим данным, чувствительность и специфичность критериев Tel-Hashomer и Livneh составляют более 95 и 97% соответственно для каждого из них [42], тогда как для педиатрических критериев Yalcinkaaya — 86,5 и 93,6% [20].

### Клинические фенотипы ССЛ

ССЛ подразделяется по течению на 3 фенотипа [47]. **Фенотип I** характеризуется явной клинической картиной заболевания, которая проявляется эпизодами лихорадки и артрита, или перитонита, плеврита или рожеподобной эритемы, или комбинацией вышеперечисленного с АА-амилоидозом. Для этой формы генетическая диагностика не является обязательной ввиду отчетливой клинической картины [47]. **Фенотип II** характеризуется единственным проявлением — наличием АА-амилоидоза у пациента без предшествующих симптомов ССЛ.

**Таблица 1.** Критерии диагностики Tel-Hashomer (1997) [42]**Table 1.** Tel-Hashomer diagnostic criteria (1997) [42]

Большие критерии
1. Перитонит 2. Плеврит односторонний или перикардит 3. Monoarthritis (tazobedrennyy, kolennyy, golenostopnyy sustavy) 4. Лихорадка
Малые критерии
1–3. Неполная атака* с вовлечением одной или более локализаций: 1 — живот 2 — грудная клетка 3 — сустав 4. Боли напряжения в нижних конечностях 5. Хороший ответ на терапию колхицином**
Поддерживающие критерии
1. Семейные случаи семейной средиземноморской лихорадки *** 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе**** 3. Возраст начала заболевания < 20 лет 4–7. Характеристики атаки: 4 — тяжелая, приковывающая к постели 5 — спонтанное разрешение 6 — наличие промежутков отсутствия симптомов болезни 7 — транзиторное повышение уровня хотя бы одного лабораторного маркера воспаления — количества лейкоцитов в крови, СОЭ, САА и/или фибриногена 8. Эпизоды протеинурии/гематурии 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса 10. Кровное родство родителей
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен на основании 1 большого или 2 малых критериев или 1 малого критерия и 5 поддерживающих

*Примечание.* \* Неполной считается атака, которая носит рецидивирующий характер, сопровождается болевым синдромом и отличается от типичной (полной) атаки наличием 1–2 признаков из нижеследующих:

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

\*\* Хорошим ответом на терапию колхицином считается эффект, при котором отмечаются редукция числа, продолжительности и интенсивности приступов вплоть до их полного купирования; уменьшение вплоть до нормализации реактантов острой фазы.

\*\*\* Под семейным анамнезом понимается наличие аналогичных случаев заболевания среди родственников (степень родства не уточняется). (Необходимо отметить, что в оригинальном источнике не приводятся определения терминов: «хороший ответ на терапию колхицином», «семейный анамнез», «кровное родство родителей»).

\*\*\*\* Этническими группами риска разработчики критериев считали евреев-сефардов, арабов, армян и турков.

*Note.* \* An attack is considered to be incomplete if it is recurrent, accompanied by pain syndrome and differs from a typical (complete) attack by the presence of 1–2 following signs:

- 1) body temperature is normal or below 38°C;
- 2) attacks are longer or shorter than usual (but not shorter than 6 hours and not longer than 1 week);
- 3) no signs of peritonitis during abdominal attack;
- 4) abdominal attack is localized;
- 5) arthritis of other joints, except the above.

\*\* A good response to colchicine therapy is considered to be an effect when there is a reduction in the number, duration and intensity of attacks, up to their complete relief; decrease to normalization of the acute phase reactants.

\*\*\* Family history means the presence of similar cases of the disease among relatives (the degree of kinship is not specified). (It should be noted that the original source does not provide definitions of the terms: 'good response to colchicine therapy', 'family history', 'parental blood relationship').

\*\*\*\* Criteria developers considered the Sephardic Jews, Arabs, Armenians and Turks to be the ethnic groups at risk.

Диагностика основана на семейном анамнезе: наличие родственников с фенотипом I или наличие мутаций в гене *MEFV*. **Фенотип III** характеризуется бессимптомным течением заболевания при наличии не менее двух мутаций в гене *MEFV* и выявляется в семьях, где имеется как минимум один пациент с доказанной ССЛ. Особенность данного фенотипа заключается в полном отсутствии клинической картины заболевания при наличии высококоплетрантных мутаций [47].

### Осложнения ССЛ

Наиболее частым осложнением ССЛ является микроцитарная анемия, связанная с персистирующим хроническим воспалением. Частота анемии, по данным разных исследований, встречалась у 53% пациентов [48], которым впервые диагностировали ССЛ, у 31% пациентов, которые находились на терапии колхицином [48]; у 6% детей анемия носила персистирующий хронический характер [18]. У 48% детей с

**Таблица 2.** Критерии диагностики Livneh (1997) [42]**Table 2.** Livneh diagnostic criteria (1997) [42]

Большие критерии
1–4. Типичные приступы: 1 — Разлитой перитонит 2 — Односторонний плеврит или перикардит 3 — Моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы) 4 — Изолированная лихорадка 5. Неполные абдоминальные приступы
Малые критерии
1–2. Неполные приступы с вовлечением 1 или более локализаций: 1 — боли в грудной клетке 2 — артрит/артралгии 3. Боли напряжения в нижних конечностях 4. Хороший ответ на колхицин
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен при наличии 1 большого или 2 малых критериев

**Таблица 3.** Критерии диагностики Tel-Hashomer (1998) [43]**Table 3.** Tel-Hashomer diagnostic criteria (1998) [43]

Большие критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом 2. АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину 3. Хороший ответ на терапию колхицином
Малые критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки 2. Рожеподобная экзантема 3. Семейная средиземноморская лихорадка у родственников первой линии родства
Соответствие критериям
Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерии

**Таблица 4.** Педиатрические критерии Yalcinkaya [20]**Table 4.** Yalcinkaya paediatric criteria [20]

Критерии
Лихорадка (< 38°C, аксиллярная, продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов)
Боли в животе (продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов)
Боли в грудной клетке (продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов)
Артрит (продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов, олигоартрит)
Наследственность по семейной средиземноморской лихорадке
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен на основании ≥ 2 критериев

персистирующей анемией была выявлена мутация *p.M694V* в гомозиготном состоянии [18, 48].

В числе осложнений ССЛ следует отметить развитие спленомегалии (у 10–60%) [47, 49, 50], задержки роста у детей [47], снижение минеральной плотности костной ткани (у 22–30%) [47, 51]. У взрослых пациентов отмечаются снижение качества жизни, депрессия и расстройство психики, а также бесплодие или преждевременные роды у женщин, повышенный риск развития сердечных заболеваний и АА-амилоидоза [47]. Основными причинами infertility считают влияние колхицина на подвижность сперматозоидов у мужчин,

у женщин — на подвижность реснитчатого эпителия маточных труб. С бесплодием у женщин связывают высокую воспалительную активность заболевания, опосредованно влияющую на гормональный фон, а также спаечную болезнь вследствие рецидивирующих перитонитов [26, 52, 53]. Воспалительная активность также является причиной невынашивания беременности и преждевременных родов [48].

Самым опасным осложнением ССЛ, влияющим как на качество жизни, так и на ее продолжительность, является АА-амилоидоз. В исследовании 470 пациентов из Израиля амилоидоз разной локализации был зафик-

сирован в 26,9% случаев [9]. Наиболее серьезным вариантом является амилоидоз с почечным поражением. В популяционном исследовании, выполненном в Турции, было установлено, что АА-амилоидоз почек развивался у 12,9% пациентов с ССЛ. Основными факторами риска, помимо высокопенетрантной мутации M694V, были более поздний возраст постановки диагноза ССЛ и наличие амилоидоза у родственников (отношение шансов 4,54;  $p < 0,001$ ) [29].

### Генодиагностика

Генетическое тестирование (молекулярно-генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру) проводится пациентам с соответствующей клинической картиной [41]. У асимптомных пациентов (как правило, это маленькие дети, у которых мутации обнаружены при плановом обследовании в качестве сибсов пробанда с ССЛ, либо дети с полиморфизмом по *p.E148Q*, или мутациями, не относящимися к пяти высокопенетрантным, указанным выше) основанием для терапии могут явиться наличие приступа ССЛ (так называемый фенотип III), персистирующей воспалительной активности или протеинурии, выявленных лабораторно [40, 41]. Описаны примеры, когда пациенты, являясь гомозиготами (все, кроме 5 указанных выше высокопенетрантных, ответственных за развитие ССЛ), могут не иметь клинических или лабораторных проявлений заболевания, равно как и гетерозиготное носительство «высокопенетрантной» мутации может сопровождаться клинической картиной ССЛ [35, 54, 55].

Для пациентов с атипичными приступами или при наличии гетерозиготного носительства и фебрильных эпизодов целесообразным является назначение колхицина на срок 3–6 мес с целью оценки его влияния на характер течения заболевания (частота и выраженность приступов) [40, 41]. В случае купирования эпизодов лихорадки колхицином заболевание может быть расценено как ССЛ.

### Лечение ССЛ

#### Купирование острого приступа

Для купирования острого приступа ССЛ обычно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антипиретики [56]. Несмотря на высокую эффективность глюкокортикостероидов в купировании острого воспаления, от их применения у пациентов с ССЛ следует воздержаться, поскольку препараты обуславливают гормонозависимость, которая характеризуется укорочением межприступного промежутка [56, 57]. В настоящее время пролонгированная системная глюкокортикостероидная терапия рекомендована только для лечения такого проявления ССЛ, как интенсивные боли в нижних конечностях [56, 58].

#### Базисная терапия ССЛ

Основным препаратом для лечения ССЛ является колхицин. Эра применения колхицина началась в 1972 г., когда американский врач S. Goldfinger опубликовал результаты первого применения препарата у пациентов с ССЛ [59, 60]. Основной механизм колхицина связан с его антимиотическим эффектом: связываясь с тубулином микротрубочек, колхицин препятствует миграции

нейтрофилов в очаг воспаления, обеспечивая тем самым противовоспалительный эффект [61].

Дозы колхицина у детей зависят от возраста:

- 0,5 мг/сут — до 5 лет,
- 0,5–1,0 мг/сут — в 5–10 лет,
- 1,5 мг/сут — старше 10 лет [61].

Максимальная доза для взрослых составляет 3 мг/сут, для детей — 2 мг/сут [40, 61].

Доза колхицина может быть повышена при тяжелом течении болезни (резистентной к стандартным дозам колхицина, сопровождаемой развитием амилоидоза и других осложнений) [18, 48], т.е. для колхицина характерны дозозависимые противовоспалительные характеристики [61]. Цель терапии колхицином заключается в уменьшении частоты и выраженности приступов ССЛ и уменьшении риска развития вторичного АА-амилоидоза.

Частота полного, частичного ответа и резистентности к терапии колхицином отличаются в разных исследованиях. Достижение полной ремиссии (купирование приступов и нормализация воспалительной активности на фоне терапии колхицином) отмечается у 51–68% пациентов, частичный ответ на колхицин (урежение частоты и выраженности приступов либо сохраняющаяся остаточная воспалительная активность во внеприступный период) — у 27–46% [29, 58]. Под резистентностью к колхицину понимается наличие более 6 типичных обострений в год или более 3 типичных обострений в течение 4–6 мес, либо наличие неполных обострений, когда обязательным условием является повышение уровня двух и более из 3 маркеров острой фазы (СРБ, СОЭ, САА) между обострениями, либо если пациент не отвечает на максимальную переносимую дозу колхицина [40, 62]. Резистентность к колхицину описывается на уровне 2,7–10% в разных исследованиях [19, 25, 29, 63]. Резистентность к колхицину является признаком тяжелого фенотипа заболевания, ассоциированного с носительством генотипа *p.M694V* [29, 35]. В исследовании, проведенном в Турции, показано, что гомозиготными носителями мутации *p.M694V* были 64% колхицинрезистентных детей с ССЛ, 28% — с частичным ответом и 17% пациентов, достигших полной ремиссии на колхицине [18].

#### Безопасность лекарственной терапии ССЛ

Одной из важных проблем резистентности к колхицину является проблема его непереносимости в высоких дозах. Основными симптомами непереносимости колхицина являются диарея, тошнота ( $> 1/100$ ), тромбоцитопения, лейкопения, стоматит, алоpecia ( $< 1/100$ ) [60]. Реже ( $< 1/1000$ ) возможно развитие холероподобного синдрома, приводящего к обезвоживанию, шоку, острой почечной недостаточности, гепатоцеллюлярной недостаточности, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, эпилептическим припадкам, коме и смерти [62].

Большинство побочных эффектов на терапию колхицином возникает в результате применения препарата в высоких дозах. Однако токсичность может развиваться и при приеме стандартных доз у тех пациентов, которые принимают сопутствующие препараты, влияющие на метаболизм колхицина, что особенно актуально для взрослых пациентов с коморбидными заболеваниями. В связи с этим пациентам с ССЛ с осторожностью следует назначать макролидные антибиотики (эритромицин, кла-

ритромицин), антигипертензивные препараты из группы блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, никардипин, верапамил), противогрибковые (кетконазол, итраконазол) и антиаритмические средства (хинидин, амиодарон, пропafenон), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус) [61, 62]. Однако, несмотря на возможность развития побочных эффектов, колхицин считается относительно безопасным препаратом [64–66].

Согласно мнению экспертов, женщинам с ССЛ, планирующим беременность, а также после зачатия рекомендуется сохранять терапию колхицином, так как она снижает риски выкидышей и преждевременных родов [52, 53]. Отсутствие увеличения числа пороков развития у детей, рожденных от родителей с ССЛ, принимавших колхицин, является доказательством его безопасности, а снижение риска выкидышей и преждевременных родов, равно как и благополучные исходы таких беременностей, — основанием к его приему во время беременности [52, 53].

### Альтернативная биологическая терапия

В научной литературе описано множество попыток применения других иммуномодулирующих препаратов для лечения ССЛ в случаях резистентности или непереносимости колхицина. В их числе азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), блокаторы IL1 (анакинра, канакинумаб), празозин, талидомид, интерферон альфа. Из всего множества препаратов только блокаторы IL1 показали свою эффективность для терапии колхицинрезистентных форм ССЛ [67, 68]. Следует отметить тот факт, что блокаторы TNF $\alpha$ , как правило, недостаточно эффективны в качестве средства профилактики приступов у пациентов с ССЛ. Однако в случаях, когда блокаторы TNF $\alpha$  назначаются пациентам с ССЛ и хроническим артритом, они оказывают влияние не только на артрит, но и на течение ССЛ [69].

### Блокаторы IL1

Среди блокаторов IL1 в реальной клинической практике применялись анакинра (описание клинических случаев), рилонацепт и канакинумаб (рандомизированные клинические испытания). В случаях применения анакинры в течение 2–18 мес в дозе 1–2 мг/кг в день для детей и 100 мг в день для взрослых с ССЛ показано быстрое достижение фазы неактивного заболевания и купирования лабораторных проявлений болезни [67, 68]. Из 12 пациентов с тяжелой ССЛ, получавших терапию рилонацептом в дозе 2,2 мг/кг (максимально 160 мг), у 8 существенно уменьшилась частота приступов по сравнению с плацебо [70]. Частота приступов ССЛ у пациентов, получавших рилонацепт, составила в среднем 0,8 в месяц по сравнению с 2 приступами в месяц в группе плацебо. Вместе с тем препарат не влиял на продолжительность приступов. Недостатками исследования являются маленький размер выборки, несбалансированность по полу, гетерогенность пациентов по возрасту, по показаниям к назначению рилонацепта [70].

В исследовании CLUSTER было показано, что на терапию канакинумабом (в дозе 150–300 мг на введение каждые 4 нед) через 16 нед ответили (купирование приступа: оценка активности заболевания врачом < 2 по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10;

СРБ < 10 мг/л, САА < 10 мг/л или снижение оценки активности заболевания, уровня СРБ и САА > 70%, а также отсутствие новых приступов) 61% пациентов (19 из 31), в группе плацебо — только 6% (2 из 32) [71]. Кроме того, врачебная оценка активности заболевания < 2 была зафиксирована у 65% пациентов, получавших канакинумаб, и только у 9% в группе плацебо. Снижение уровня СРБ < 10 мг/л и САА < 10 мг/л было достигнуто, соответственно, у 68 и 26% пациентов, получавших канакинумаб, по сравнению с 6 и 0% в группе плацебо [71]. У взрослых пациентов с ССЛ в ответ на терапию канакинумабом в течение 12 нед (в дозе 150–300 мг на введение каждые 4 нед) наблюдалась нормализация показателей СОЭ и САА. Кроме того, у всех пациентов отмечено сокращение частоты приступов более чем на 50%, приступы сохранялись у 56% пациентов, а развитие очередного приступа после введения последней дозы канакинумаба (150–300 мг) наступало в сроки от 31 до 78 сут (медиана 71 сут) [25].

В исследовании по применению блокаторов IL1 был накоплен опыт 21 центра из разных географических регионов Турции [72]. В исследовании участвовали 172 пациента, средний возраст — 36 лет (от 18 до 68 лет), средний возраст дебюта ССЛ — 13 лет (диапазон 1–48), средняя доза колхицина — 1,7 мг/сут (диапазон 0,5–4,0). Анакинру получал 151 пациент (96,4% получали по 100 мг/сут, 3,6% — по 50–300 мг/сут), канакинумаб — 21 (67% получали по 150 мг каждые 4 нед, 24% — по 150 мг каждые 8 нед, 9% — по 150 мг каждые 12 нед). Продолжительность терапии блокаторами IL1 была не менее 6 мес, основанием для ее применения — резистентность к колхицину (у 84%) и амилоидоз (у 12%). За время наблюдения (диапазон 6–98 мес, в среднем 20 мес) частота атак ССЛ снизилась в среднем с 16,8 до 2,4 в год ( $p < 0,001$ ); 42% пациентов, резистентных к колхицину, не имели атак. Существенно снизились сывороточные уровни СРБ — в среднем с 49,4 (min-max 0–220) до 9,3 (0–110) мг/л, уровни СОЭ — с 43,2 (2–129) до 18,7 (0–154) мм/ч, суточная экскреция белка — с 5,5 до 3,6 г/сут [72].

У 17 пациентов с колхицинрезистентной ССЛ и доказанным АА-амилоидозом с поражением почек терапия блокаторами IL1 сопровождалась существенным снижением уровней СОЭ и СРБ и их нормализацией у 12 человек; суточная экскреция белка снизилась с 1606 до 519 мг/сут ( $p = 0,008$ ). Все пациенты исходно получали анакинру в дозе 100 мг/сут, а в случае проведения заместительной почечной терапии (гемодиализа или перитонеального диализа) — по 100 мг через сутки. У 7 пациентов в последующем была произведена замена на канакинумаб в дозе 150 мг каждые 4 нед, у 2 пациентов доза была повышена до 300 мг каждые 4 нед по причине лейкопении, инъекционных реакций и неэффективности. Продолжительность наблюдения составила от 3 до 58 мес (медиана 16 мес) [73].

Еще в одном исследовании ( $n = 14$ , из них трое в возрасте 13 лет) было показано, что в реальной клинической практике на фоне терапии канакинумабом (в дозе от 150 мг каждые 4 нед до 150 мг каждые 8 нед) была достигнута быстрая и стойкая ремиссия заболевания — как клиническая (у 79% пациентов через 2 мес лечения), так и лабораторная (у 92% пациентов после 3 мес лечения) [74].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ССЛ (EULAR, 2016)

1. В идеале диагностика и стартовая терапия больных ССЛ должны осуществляться врачом, имеющим опыт ведения пациентов с ССЛ.
2. Главенствующая цель терапии ССЛ — это достижение полного контроля над приступами ССЛ и минимизация субклинического воспаления (целевые значения СРБ < 10 мг/л, САА < 10 мг/л).
3. Терапия колхицином должна быть начата сразу после установления клинического диагноза ССЛ.
4. Колхицин назначается одно- или двукратно в сутки в зависимости от переносимости и комплаентности пациента.
5. Сохранение атак или субклинического воспаления является показанием к увеличению дозы колхицина.
6. Комплаентные пациенты, не отвечающие на максимально переносимую дозу колхицина, должны рассматриваться как колхицинрезистентные. Этим пациентам показано назначение альтернативной биологической терапии.
7. Лечение ССЛ должно быть интенсифицировано в случае наличия АА-амилоидоза с применением максимально переносимых доз колхицина в комбинации с биологическими препаратами.
8. Физический или эмоциональный стресс может спровоцировать приступ ССЛ, что может быть основанием для ситуационного (временного) повышения дозы колхицина.
9. Эффективность, токсичность и комплаентность терапии у пациентов с ССЛ необходимо мониторировать каждые 6 мес.
10. У пациентов, получающих терапию колхицином, необходимо контролировать уровень печеночных ферментов. При повышении уровня более чем в 2 раза от верхней границы нормы доза колхицина должна быть уменьшена — причина гиперферментемии уточнена.
11. У пациентов с хронической почечной недостаточностью риск развития побочных эффектов выше, в связи с чем необходим тщательный контроль таких эффектов, в особенности контроль уровня креатинфосфокиназы. При развитии побочных эффектов доза колхицина должна быть уменьшена.
12. Токсические эффекты колхицина являются весьма серьезными нежелательными явлениями: необходимо помнить о них и предупреждать их.
13. При развитии приступа ССЛ всегда необходимо помнить и о других возможных причинах. В момент приступа необходимо продолжать текущую дозу колхицина и добавлять НПВП.
14. Колхицин не следует отменять перед зачатием, во время беременности и кормления грудью. Текущие рекомендации не поддерживают необходимость проведения амниоцентеза.
15. В целом лицам мужского пола нет необходимости отменять колхицин перед зачатием, за исключением случаев азооспермии или олигоспермии, связанных с колхицином. В этих случаях возможны временное снижение дозы или временная отмена колхицина. При необходимости возможно кратковременное (на 3 мес) назначение блокаторов IL1 на время вос-

становления сперматогенеза. После зачатия возможен возврат к терапии колхицином.

16. Хронический артрит у пациентов с ССЛ может требовать дополнительного применения НПВП, болезнью-модифицирующих или генно-инженерных биологических препаратов.
17. В случаях выраженной фебрильной миалгии необходимо применение глюкокортикостероидов для купирования данного состояния; НПВП и блокаторы IL1 могут дополнительно быть использованы для лечения выраженной фебрильной миалгии.
18. Если пациент находится в клинико-лабораторной ремиссии: отсутствие приступов ССЛ и повышения маркеров острой фазы в течение > 5 лет после консультации специалиста в терапии ССЛ может рассматриваться как возможность уменьшения дозы колхицина при условии последующего длительного и тщательного наблюдения. Рекомендуется снижение дозы колхицина не более чем на 0,5 мг не чаще чем 1 раз в 6 мес при условии клинического и лабораторного контроля каждые 6 мес.

Таким образом, согласно рекомендациям EULAR [58], блокада рецепторов IL1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» для пациентов:

- с устойчивостью к колхицину:  $\geq 1$  обострения в месяц, несмотря на лечение колхицином в максимальной переносимой дозе длительностью не менее 6 мес, но только после проверки приверженности к лечению;
- «плохо переносящих даже нечастые обострения или имеющих признаки значимого стойкого субклинического воспаления», то есть с риском, а также семейным анамнезом по развитию амилоидоза;
- с непереносимостью колхицина.

В рекомендациях EULAR отмечено также, что блокада рецепторов IL1 играет особенно важную роль в лечении пациентов с семейным анамнезом АА-амилоидоза [58].

### Прогноз

Прогноз заболевания является относительно благоприятным, особенно в случаях наличия низкопенетрантных мутаций, при отсутствии гомозиготного фенотипа по мутации *M694V*, в случае хорошего ответа на лечение и отсутствии непереносимости колхицина. При наличии тяжелого течения ССЛ, непереносимости или резистентности к колхицину у пациента существенно страдает качество жизни [47], имеются также высокий риск развития амилоидоза [9, 29], необходимость в проведении гемодиализа и трансплантации, что существенно влияет на продолжительность жизни [9, 29, 47]. Применение современных генно-инженерных биологических препаратов позволяет улучшить качество жизни, а также прогноз пациентов с тяжелым течением ССЛ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЛ является сравнительно редким заболеванием и должна быть включена в круг дифференциальной диагностики периодических лихорадок у детей, особенно у пациентов определенной этнической принадлежности (в которых распространены высокопатогенные мутации гена *MEFV*). Диагностика ССЛ остается преимущественно клинической, генетические исследования имеют подтверждающее значение. Основой терапии пациентов с ССЛ является колхицин. В случаях резистентности или



непереносимости колхицина препаратами выбора являются блокаторы IL1.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Новартис».

### FINANCING SOURCE

The article has been funded by Novartis.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис».

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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;97(1):133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80539-5.
- French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
- igh.cnrs.fr [Internet]. Institut de genetique humaine. Infefvers: an online database for autoinflammatory mutations [cited 2018 Aug 14]. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefvers/>.
- Park H, Bourla AB, Kastner DL, et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):570–580. doi: 10.1038/nri3261.
- Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R86–98. doi: 10.1152/ajpregu.00504.2006.
- Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
- Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic auto-inflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):469–478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
- Sohar E, Gafni I, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227–253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2.
- Kastner DL, Aksentijevich I. *Intermittent and periodic arthritis syndromes*. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 1411–1461.
- Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2012. — Т. 91. — № 5 — С. 120–132. [Salugina SO, Kuz'mina NN, Fedorov ES. Autovospalitel'nye sindromy — «novaya» mul'tidistsiplinarnaya problema pediatrii i revmatologii. *Pediatria*. 2012;91(5):120–132. (In Russ).]
- Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):553–555. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674.
- Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49(11):1781–1782. doi: 10.1373/clinchem.2003.025791.
- Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):629–634. doi: 10.1007/s00296-014-3116-x.
- Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473–483. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.
- Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, et al. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol*. 2008;35(1):106–113.
- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395–398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509.
- Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
- Ece A, Cakmak E, Uluca U, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207–212. doi: 10.1007/s00296-013-2858-1.
- Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67–72. doi: 10.1093/rheumatology/39.1.67.
- Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(4):268–297. doi: 10.1097/00005792-199807000-00005.
- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447–1453. doi: 10.1002/art.24458.
- Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med*. 2011;13(3):263–269. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
- Kone-Paut I, Hentgen V, Touitou I. Current data on familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):111–114. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.021.
- Gul A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
- Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(5):316–321. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.11.002.
- Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med*. 2009;48(7):523–526. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1602.
- Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):540–544. doi: 10.1007/bf01957901.
- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
- Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1416–1419. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1416::aid-art236>3.0.co;2-6.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Mikhail M. Kostik** — receiving fees for lecturing from Pfaizer, AbbVie, Novartis.

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

### ORCID

**М. М. Костик** <http://orcid.org/0000-0002-1180-808>

**О. В. Жогова** <https://orcid.org/0000-0002-2336-6246>

**Н. В. Лагунова** <http://orcid.org/0000-0001-5296-2752>

**С. В. Ивановский** <https://orcid.org/0000-0001-8814-1948>

**О. Л. Колобова** <https://orcid.org/0000-0002-6980-8046>

**Л. Н. Мельникова** <https://orcid.org/0000-0002-6437-2546>

31. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol*. 2003;30(9):2014–2018.
32. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, et al. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. *Singapore Med J*. 2009;50(3):e116–119.
33. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3221–3226. doi: 10.1002/art.38797.
34. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;27(2):67–72. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80007-8.
35. 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;30(1):185–190.
36. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
37. Bayram MT, Cankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(8):1393–1398. doi: 10.1007/s00296-015-3227-z.
38. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:59. doi: 10.1186/s12969-015-0057-1.
39. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–2371. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
40. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387–391. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
41. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635–641. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844.
42. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
43. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):92–97. doi: 10.1080/030097498440949.
44. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, et al. Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *Eur J Pediatr*. 2011;170(8):1055–1057. doi: 10.1007/s00431-011-1404-y.
45. Kondi A, Hentgen V, Piram M, et al. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2200–2203. doi: 10.1093/rheumatology/keq252.
46. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):388–390. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.045.
47. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(2):105–112. doi: 10.1038/nrrheum.2010.181.
48. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Onco*. 2005;22(8):657–665. doi: 10.1080/08880010500278681.
49. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging*. 2000;25(3):297–300. doi: 10.1007/s002610000006.
50. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26(3):612–627. doi: 10.1016/S0049-0172(96)80012-6.
51. Salah S, El-Masry SA, Sheba HF, et al. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever. *Iran J Med Sci*. 2016;41(1):2–8.
52. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):549–552. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.004.
53. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):143–148. doi: 10.1002/acr.20061.
54. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862–1866. doi: 10.1002/art.24570.
55. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851–1861. doi: 10.1002/art.24569.
56. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of auto-inflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–685. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
57. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, et al. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):370–372. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.004.
58. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
59. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM1972122212872514.
60. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934–937. doi: 10.1056/NEJM197410312911804.
61. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119:e474–483. doi: 10.1542/peds.2006-1434.
62. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77–86.
63. Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, et al. Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13 Suppl 1:51–53.
64. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48–59. doi: 10.1016/s0049-0172(98)80028-0.
65. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr*. 2012;161(6):1142–1146. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.047.
66. Berkun Y, Wason S, Brik R, et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(4):1121–1130. doi: 10.1177/039463201202500429.
67. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011;38(3):516–518. doi: 10.3899/jrheum.100718.
68. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265–271. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003.
69. Sakalliglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):435–437.
70. Hashkes P, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533–541. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
71. De Benedetti F, Anton J, Ben-Chetrit E, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with periodic fever syndromes (colchicine-resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS): results from a Phase 3, Pivotal, Umbrella Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10):3205.
72. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, et al. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in Familial Mediterranean Fever patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):1090–1094. doi: 10.1002/acr.23446.
73. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2018;1–4. doi: 10.1080/14397595.2018.1457469.
74. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm beneficial effect of canakinumab in colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017;44(1):102–109. doi: 10.3899/jrheum.160518.