

Семейная средиземноморская лихорадка: современные представления

Атоян С.А.^{1,2}

¹ — Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья , Армения, Ереван, 0009, ул. Абовян, д. 34/3, e-mail: tamsar@sci.am

² — Ереванский Государственный Медицинский Университет им. Мхитара Гераци, Армения, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2, Армения

Семейная средиземноморская лихорадка, или периодическая болезнь (ПБ), — наследственное аутовоспалительное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Причина развития ПБ — мутации гена *MEFV*, который локализуется на коротком плече хромосомы 16. При ПБ наблюдаются периодически повторяющиеся приступы лихорадки, сопровождающиеся серозитами разной локализации, артритами, эризипелоидоподобным высыпанием; наиболее тяжелымсложнением является амилоидоз почек. Постановка диагноза базируется на клинических критериях и результатах генетического анализа мутаций гена *MEFV*. Основным медикаментом, позволяющим уменьшить частоту приступов и риск развития осложнений, в том числе и амилоидоза почек, является колхицин. В основе патогенеза ПБ лежит гиперактивация естественного иммунитета в виде гиперсекреции интерлейкинов, и препараты, блокирующие функции интерлейкинов, эффективны прежде всего у пациентов с побочными эффектами или резистентных к колхицинатерапии. В обзоре обсуждаются современные этиологические факторы заболевания, обусловленного генными мутациями, приводятся сведения о молекулярно-генетических методах диагностики, прогнозе развития заболевания, а также коррекции лечения.

Ключевые слова: наследственные периодические лихорадки, Семейная Средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, колхицин

Наследственные периодические лихорадки

В 1997 г. был описан ген наиболее известного заболевания аутовоспалительной природы — семейной средиземноморской лихорадки, или периодической болезни (ПБ), а в 1999 г. — ген периодического синдрома, связанного с рецепторами фактора некроза опухоли TNF (TRAPS) [1]. Описание процесса «автовоспаления» (D. Kastner и J. O’Shea, 1999 г.) позволило выделить гетерогенную группу редких генетических заболеваний с возвратными приступами спонтанного воспаления с рецидивирующей лихорадкой и болевым синдромом, асептическим серозитом, воспалением кожи, кишечника, суставов. При аутовоспалительных болезнях, в отличие от аутоиммунных, ревматических и аллергических заболеваний, не наблюдается повышение аутоиммунных показателей и титров аутоантител или антиген-специфичных Т-клеток [2]. Приступы воспаления сопровождаются острофазовым ответом, нейтрофилией, массивной миграцией эффекторных клеток в очаг воспаления и изменением интерлейкинового статуса [3]. Воспаление серозных оболочек разной локализации в основном обусловлено генетическими нарушениями регуляторных систем врожденной иммунной системы организма [4].

В настоящее время известны следующие менеделирующие аутовоспалительные заболевания:

• наследственные периодические лихорадки (НПЛ) (Hereditary recurrent fevers, HRF):

1) семейная средиземноморская лихорадка (OMIM 249100, Familial Mediterranean fever, FMF);

2) синдром TRAPS (OMIM 142680, Tumor Necrosis Factor-R-associated periodic syndrome), наследуемый аутосомно-доминантно, обусловленный мутациями гена *TNFRSF1A*;

3) синдром HIDS (OMIM 260920, Hyper-IgD with periodic fever syndrome), наследуемый аутосомно-рецессивно, обусловленный мутациями гена *MVK*;

• аутосомно-доминантные синдромы CAPS, обусловленные мутациями гена *NLRP*:

1) синдром FCAS (OMIM 120100, Familial Cold Autoinflammatory syndrome), обусловленный мутациями гена *NLRP-3*;

2) синдром MWS (OMIM 191900; Muckle-Wells syndrome);

3) синдром CINCA (OMIM 607115; Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome, или NOMID: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease);

• синдром PAPA (OMIM 604416, Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma, Gangrenosum and Acne), обусловленный мутациями гена *PSTPIP1*;

• синдром Majed (OMIM 609628, Chronicrecurrent multifocal osteomyelitis): аутосомно-рецессивная наследственная дизэритропоэтическая анемия с воспалительным дерматитом, обусловленный мутациями гена *LPIN2*;

• синдром Ghosal (OMIM 231095, Hematodermaphyseal dysplasia), аутосомно-рецессивная анемия, сопровождаемая фиброзом клеток костного мозга, повреждением костной ткани; обусловленная мутациями гена *TBXAS1*;

• синдром Blau (OMIM 186580, Granulomatous arthritis, uveitis, skin rash), наследуемый аутосомно-доминантно, обусловленный мутациями гена *NOD2*;

• синдром DIRA (OMIM 612852, Deficiencyof the Interleukin-1 receptor antagonist), наследуемый аутосомно-рецессивно, сопровождаемый серьезными кожными и костными проявлениями, обусловленный мутациями гена *IL1RN*.

Кроме того, известны мультифакториальные аутовоспалительные заболевания: болезнь Крона (Crohn's disease), системный ювенильный идиопатический артрит (Systemic juvenile idiopathic arthritis), болезнь Бехчета (Behcet disease), болезнь Стилла (Still disease), синдром Schnitzler, подагра. Некоторые заболевания этой группы фенотипически и патофизиологически схожи с моногенными аутовоспалительными заболеваниями. Например, в патогенезе болезни Бехчета существенную роль играют мутации гена *MEFV* в гетерозиготном состоянии [5].

Для НПЛ наиболее характерны манифестация в основном в детском, иногда в юношеском и реже в более старшем возрасте, эпизоды лихорадки, локализованного воспаления, гиперпродукция С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, возможное развитие амилоидоза (АА) с преимущественным поражением почек. Сложность диагностики НПЛ обусловлена отсутствием четких клинических диагностических критерий, а также малой распространенностью во многих популяциях из-за чего почти половина пациентов остается недиагностированной [6].

Семейная средиземноморская лихорадка, или периодическая болезнь (ПБ)

ПБ встречается с разной частотой в основном в популяциях средиземноморского происхождения (армяне, евреи-сефарды, арабы, турки). ПБ как отдельная нозологическая форма была описана в 1945 г. [7]. В наши дни болезнь регистрируется по всему миру, что, вероятно, связано с непрерывными миграционными процессами [8].

Начиная с 1997 г. в Армении в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ) проведено клиническое и молекулярное исследование мутаций гена *MEFV* более, чем 27 000 чел. (больных ПБ, членов их семей и здоровых лиц) с целью установления частоты носительства мутаций в армянской популяции [9].

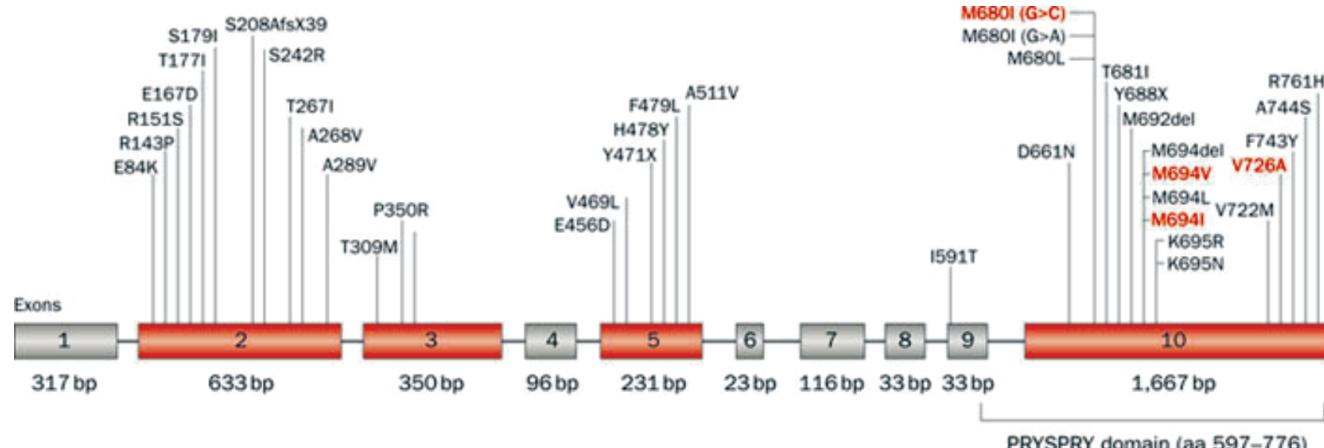


Рис. 1. Распределение мутаций гена *MEFV* по десяти экзонам.

Генетика ПБ

Ген *MEFV* (MEditerranean FeVer), ответственный за развитие ПБ, был клонирован в 1997 г. одновременно двумя независимыми консорциумами (French FMF Consortium и International FMF Consortium). Ген *MEFV*, локализованный на коротком плече хромосомы 16p13.3 размером в 15 т.п.н., состоит из 10 экзонов. Описано свыше 150 вариантов (в основном миссенс-мутации, реже — нонсенс-мутации, инtronные мутации, дупликации, делеции и полиморфизмы) гена *MEFV* [10].

Молекулярно-генетическое исследование ПБ-ассоциированных мутаций, их распространенности, генотип-фенотипических корреляций способствовало ранней диагностике, коррекции лечения и прогнозированию развития симптомов и осложнений болезни.

Согласно данным разных авторов, распространенность мутаций составляет 1:400—1:1000 у турок; у армян — 1:500, у евреев-сефардов — 1:1000 [8]. Наиболее частыми являются мутации M694V, V726A, M694I, M680I, E148Q экзона 10, которые встречаются у 74% пациентов с ПБ (рис. 1; табл. 1). Мутация E148Q чаще встречается у иракских евреев и ашкенази, мутация M694V — у северо-африканских евреев [11]. В популяциях Ближнего Востока более распространены мутации M694V, V726A и E148Q [8], в Сирии — E148Q, а самые тяжелые случаи болезни связаны с мутацией M694V [12]. Среди арабов самые тяжелые случаи болезни в основном связаны с генотипами M694V/M694V и M694V/V726A, а более легкие — с генотипом M694I/M694I [13]. Мутации E148Q, M694I, L110P, P369S, R408Q обнаружены у японцев, у которых тяжелая клиника ПБ ассоциирована с мутацией M694I, причем у носителей этой мутации колхицинотерапия очень эффективна [14]. Проведенные нами исследования позволили выявить наиболее распространенные (E148Q, M680I, M694V) и редкие (V726A, A744S, R761H, P369S, F479L) мутации у грузин [15].

В Армении, согласно данным Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ), самые

распространенные мутации гена *MEFV* встречаются в 98,7% случаев ПБ (табл. 2); в некоторых случаях были выявлены три мутации (рис. 2), а один больной был с четырьмя мутациями гена *MEFV* [16].

В табл. 3 приводится распределение по экзонам 12 самых распространенных мутаций гена *MEFV* в армянской популяции.

У 1,9% пациентов с типичной клиникой ПБ мутации не обнаружены; планируется использование новых генетических технологий для поиска редких мутаций в гене *MEFV*, однако клиническая картина, схожая с ПБ,

может наблюдаться и при мутациях других генов, в том числе *NALP12* или *PYPAF1* [17, 18].

По нашим данным, у 19,1% гетерозиготных носителей мутаций в гене *MEFV* развивается ПБ [19], что, возможно, свидетельствует в пользу аутосомно-доминантного наследования некоторых пенетрантных мутаций гена *MEFV* [20]. Клинические проявления ПБ у носителей-гетерозигот и пациентов без мутаций в гене *MEFV* отмечены и в других популяциях.

Мутации гена *MEFV* встречаются и при других аутосомно-рецессивных синдромах (TNF-ассоциированная пе-

Наиболее частые мутации гена *MEFV* у больных ПБ в разных этнических группах

Мутации	Распределение в популяциях
M694V	Армяне, евреи-сефарды, турки, сирийцы
M680I	Армяне, арабы Северной Африки (египтяне)
M694I	Арабы
E148Q	Армяне, турки, европейские популяции
V726A	Армяне, евреи-ашкенази, иракские евреи, друзы

Таблица 1

Доли мутаций гена *MEFV* у больных ПБ в Армении

Мутации гена <i>MEFV</i>	%
M694V	50,6
V726A	22,3
M680I	18,7
R761H	3,2
E148Q	2,2
F479L	1,3
M694I	0,4

Таблица 2

Распределение по экзонам гена *MEFV* 12 самых распространенных мутаций в армянской популяции

Экзоны	Мутации
Экзон 2	E148Q
Экзон 3	P369S
Экзон 5	F479L
Экзон 10	M680I (G/C) M680I (G/A) V726A I692del M694V M694I A744S R761H K695R

Таблица 3

риодическая лихорадка), при которых колхицин оказывает положительный эффект [21].

Патогенез ПБ

Патогенез аутоиммунных и системных заболеваний связан с нарушениями адаптивного иммунитета, сопровождающимися синтезом большого количества специфических автоантител или наличием больших популяций антиген-распознающих и цитотоксических Т-лимфоцитов. В отличие от этого, аутовоспалительным болезням свойственны генетические нарушения без первичного участия специфических нарушений иммунной системы. Несмотря на генотипические отличия аутовоспалительных заболеваний, всех их объединяет схожесть патогенеза, конечным результатом которого является гиперсекреция интерлейкина 1 (IL-1). Гиперсекреция IL-1 β — один из ключевых этапов патогенеза аутовоспалительных заболеваний, с которым связывают активацию воспалительного процесса и типичные клинические проявления (перемежающая лихорадка, системные воспаления глаз, суставов, кожи и серозных оболочек разной локализации) [22].

Основными регуляторами иммунного ответа и воспаления при аутовоспалительных заболеваниях являются инфламмасомы, которые стимулируют апоптоз клеток и активацию воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 [23]. Инфламмасома представляет собой комплексную структуру, состоящую из нескольких клеточных компонентов: антиген-распознающих рецепторов (PRR), адаптора ASC (Apoptosis-associated speck-like protein) и прокаспазы. К инфламмасомам относятся белковые комплексы NLRP1, NLRP3, IRAF, AIM2, Ругин и т.д. Различают мембранные и внутриклеточные рецепторы PRR, которые делятся на патоген-ассоциированные, распознающие патогенные и чужеродные белки, а также ассоциированные с повреждением клеточных структур при повреждении или гибели клетки. Адаптор ASC — комплекс из двух белковых структур: N-терминального PYRIN-домена (PYD) и С-терминального каспаза-активирующего домена (CARD). Цистеиновые

протеазы или каспазы являются клеточными регуляторами воспаления или запрограммированной гибели клетки, которые синтезируются в виде неактивных зимогенов, впоследствии активирующихся с участием протеолитических ферментов, превращающих неактивные прокаспазы в активные каспазы, которые активируют неактивные про-IL-1 и про-IL-8 в IL-1 и IL-8. Каспазы подразделяются на провоспалительные и проапоптотические, исходя из выполняемой функции. У человека к провоспалительным относятся каспазы 1, 4, 5, 12 [24, 25].

На рис. 3 показано взаимодействие белков пирина и криопирина с инфламмасомой. В норме эти белки ингибируют функцию инфламмасомы и активацию воспалительного процесса. При мутации генов *NLRP3*, *MEFV* и др. нарушается синтез регулирующих белков, что приводит к нарушению регуляции воспалительного процесса и фенотипическому проявлению аутовоспалительного заболевания.

Описание функции инфламмасом в определенной степени позволило понять патогенез ПБ. Ген *MEFV* кодирует белок пирин [26] (греч. *pyros* — огонь, лихорадка)/маренострин [27] (лат. *marenostrum* — Средиземное море), состоящий из 781 аминокислот [28], который является важнейшим фактором регуляции воспалительных процессов и контроля синтеза провоспалительного цитокина IL-1 β [29]. Пирин экспрессируется в гранулоцитах, цитокин-активированных моноцитах, дендритах, фибробластах кожи, перитонеальной и синовиальной оболочках. В норме пирин, связываясь с инфламмасомой, ингибирует активацию каспазы и последующую секрецию интерлейкинов IL-1 и IL-8. При мутациях гена *MEFV* структурные изменения пирина приводят к полной или частичной потере его нормальной функции, с последующей гиперсекрецией интерлейкинов и стимуляцией воспалительного процесса.

На рис. 4 показано: при мутациях в гене *MEFV* из-за структурных дефектов в молекуле пирина образуется комплекс с инфламмасомой, способствуя гиперсекреции интерлейкинов и развитию воспалительного процесса.

При ПБ воспалительный процесс имеет хроническое течение даже в свободные от приступов периоды с участием провоспалительных (IL-1 β , 6, 8, 12, 18, TNF, IFN- γ) и противовоспалительных (IL-10, VEGFR-1) медиаторов [30]. Периодические приступы являются пиками хронического воспаления. Субклиническое хроническое воспаление наблюдается при разных генотипах: у гомозигот, компаунд-гетерозигот, а также гетерозиготных носителей мутаций гена *MEFV* [31].

Основным биомаркером субклинического воспаления является белок SAA-A (Acute phase serum amyloid protein A), уровня которого остаются повышенными в межприступные периоды у лиц с двумя мутациями гена *MEFV* по сравнению с гетерозиготными носителями. Успешное лечение колхицином предупреждает



Рис. 2. Распределение генотипов *MEFV* среди обследованных больных ПБ в ЦМГ.

приступы ПБ и снижает уровень SAA-A, уменьшая интенсивность воспалительного процесса между приступами [32].

SAA-A — плазменный аполипопротеин семейства липопротеинов высокой плотности — маркер острой фазы воспаления. Белки SAA синтезируются, в основном, в печени, секретируются в острой фазе воспаления, участвуют в процессах транспорта холестерола в печень для синтеза желчи, активации иммунных клеток и транспорта к месту воспаления и активации энзимов, разрушающих внеклеточный матрикс. Повышение уровня SAA-A отмечено при воспалительных заболеваниях — амилоидозе, атеросклерозе, ревматоидном артрите.

Концентрации SAA-A и С-реактивного белка в плазме крови при остром воспалении возрастают за нескольких часов. В связи с более выраженной магнитудой уровня SAA-A, он считается более чувствительным маркером ранних воспалительных процессов. Недавние исследования показали, что SAA синтезируется также и в адипоцитах, и его концентрация может зависеть от индекса массы тела [33].

Показаны межпопуляционные различия частоты встречаемости изоформ α , β , γ белка SAA1. У европеоидов преобладает изоформа α , реже встречается форма γ , а в японской популяции все три формы встречаются почти с одинаковой частотой [34].

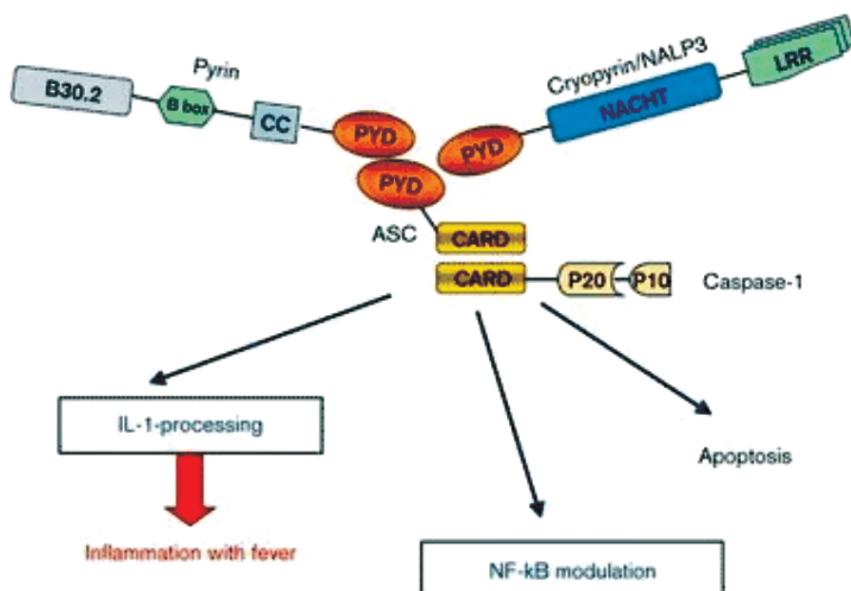


Рис. 3. Схематическое строение инфламмасомы.

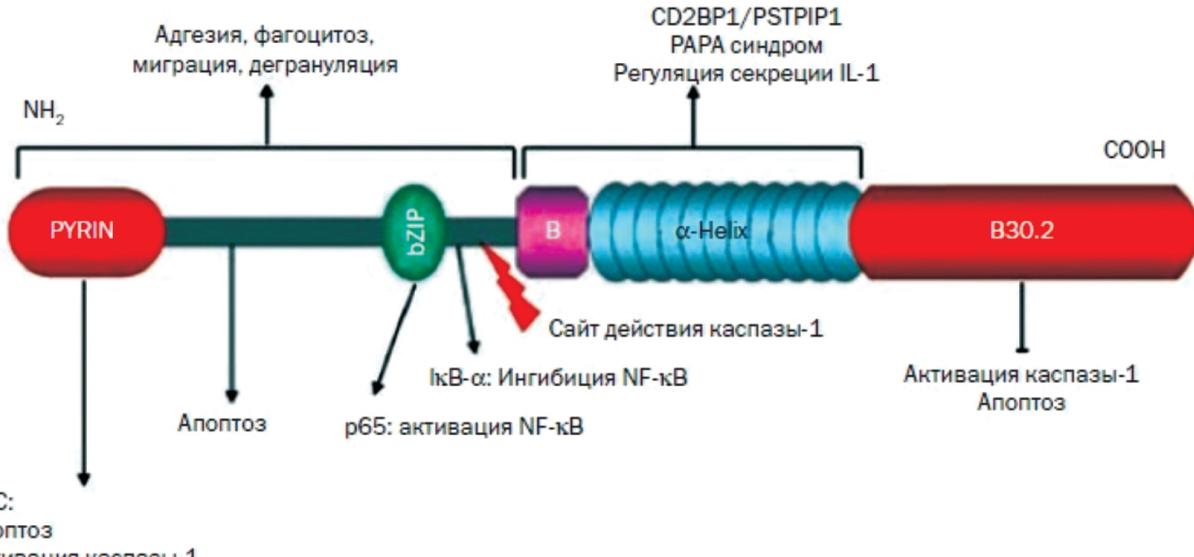


Рис. 4. Пирин, связанный с инфламмасомой.

В литературе активно обсуждается влияние модифицирующих факторов на клинические проявления ПБ. Впервые в ЦМГ в 2000 г. в выборке 100 больных ПБ были определены генетические факторы риска развития амилоидоза почек: у гомозигот по мутации M694V в гене *MEFV* и α/α в гене *SAA1* отмечен повышенный риск развития амилоидоза почек [35,36], что было позднее подтверждено при обследовании более 1000 пациентов. Наши данные совпадают с результатами исследований в других популяциях [37], что свидетельствует о значительном снижении риска развития амилоидоза почек у больных ПБ при наличии аллелей β и γ гена *SAA1*.

Клинические проявления ПБ

ПБ характеризуется периодически повторяющимися приступами лихорадки и воспалением серозных оболочек организма разной локализации [28]. Имеются сообщения о наличии атипичных форм заболевания, а также фенотипа с развитием амилоидоза почек без клинических симптомов ПБ [38].

Возраст манифестации заболевания может колебаться в широком диапазоне, начиная с рождения до 40 лет и старше. В 60% случаев первые приступы наследственных периодических лихорадок манифестируют в раннем детском возрасте, колебаясь в промежутке от первых дней после рождения до десяти лет [39]. До 20 лет первые приступы регистрируются почти у 90% пациентов [40]. Согласно нашим наблюдениям, манифестация ПБ в возрасте старше 20 лет отмечена у 20% больных. Типичный приступ ПБ длится 2–3 дня и проявляется локализованными или генерализованными болями в области живота, грудной клетки, суставов, иногда с эритематоидным высыпанием. В периоды между приступами жалоб у больных практически не бывает [41]. Клиническая картина может различаться у больных даже с одинаковым генотипом [42]. Частота типичных клинических симптомов ПБ у наших пациентов приведена на рис. 5. Клинические проявления ПБ у детей до 2 лет могут ограничиваться только лихорадкой, без типичного болевого синдрома.

К атипичным проявлениям болезни относятся механическая обструкция кишечника (которая может быть как спонтанной, так и в виде осложнения после оперативного вмешательства), диарея, инфаркт стенки кишки, язвы в стенке кишечника и т.д. [43]. По данным медицинского центра «Арабкир» (Ереван, Армения) у де-

тей с мутацией M694V возрастает вероятность развития спаечной непроходимости кишечника [44]. Некоторые мутации гена *MEFV* предрасполагают к развитию болезни Крана [45].

У 5–10% больных клиническая картина ПБ ограничивается лихорадкой и плевритом [46]. Описываются также редкие случаи вовлечения в воспалительный процесс перикарда: к развитию перикардита во время приступов больше всего предрасполагают мутации E48Q, P369S и V726A [47].

Мутации E148Q и M694V предрасполагают к развитию у больных ПБ пурпур Геноха–Шенлейна [48]. При ПБ также могут наблюдаться другие типы васкулитов, например узелковый периартерит; из поражений кожных покровов наиболее характерна эризепиелоидная эритема, которая часто встречается лиц с мутацией M694V [49].

Наиболее тяжелым осложнением ПБ является амилоидоз почек, который чаще встречается у гомозигот по мутации M694V в гене *MEFV* в сочетании с гомозиготностью по гену *SAA1* (α/α) [50]. Помимо амилоидоза возможны неамилоидные поражения почек в виде геморрагических и хронических гломерулонефритов, нефритов при пурпуре Генох–Шенлейна, и узелкового периартерита. До применения колхицина неамилоидные поражения почек встречались редко.

Кроме почек, при ПБ возможно накопление амилоида в яичках, что может вести к понижению половой функции и вторичному бесплодию [51].

Поражение суставов при ПБ бывает как в виде симметричных артритов (59%), так и моно- (20%), олиго- (8%) и полиартритов (10%). Часто встречаются поражения коленного (63%), голеностопного (42%), локтевого и лучезапястного (15% и 17% соответственно), тазовых суставов (17%), мелких суставов рук и ног (10% и 3%), а также крестцово–подвздошного сустава (1%) [52]. Высок риск юношеской фибромиалгии [53]. Иногда отмечается изолированный суставной синдром без лихорадки и других типичных симптомов, что может затруднить и отсрочить диагностику болезни [54].

Принципы диагностики ПБ

Для улучшения и усовершенствования диагностики периодических лихорадок группой экспертов разработаны специальные руководства [4]. Диагноз ПБ ставится на основании клинических проявлений и данных генетического тестирования. «Золотым стандартом» для клинической диагностики ПБ являются большие и малые критерии Tel-Hashomer, которые обеспечивают до 95% диагностической чувствительности [55]. Развитие симптомов заболевания зависит от генотипа, влияния среды, а также от модифицирующих генетических факторов. Степень тяжести и прогноз развития ПБ определяют по критериям Pras, Mor, Tel-Hashomer и другим [56], включающим несколько ключевых признаков: возраст манифестации, частоту приступов, выраженность

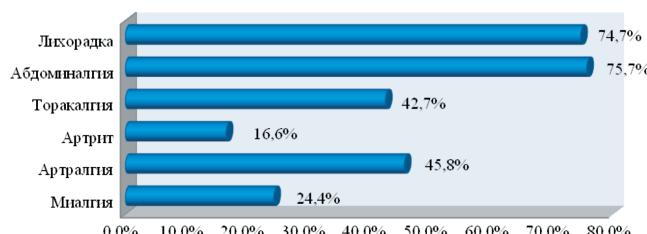


Рис. 5. Частота клинических симптомов ПБ у пациентов ЦМГ.

полисерозитов, осложнения, дозу колхицина и т.д. [57]. Однако предложенные критерии применимы для оценки состояния взрослых пациентов и, несомненно, есть большая потребность в создании критериев для детей [56, 57].

С момента описания мутаций в гене *MEFV*, генетическое исследование обязательно для диагностики ПБ. В армянской популяции генетический анализ проводится с учетом 12 самых распространенных мутаций гена *MEFV* (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H) [58, 59].

Лечение ПБ

В течение последних нескольких десятилетий основным эффективным лекарственным препаратом для лечения ПБ является колхицин. При назначении соответствующей дозировки, а также при нормальном функционировании печени и почек, колхицин считается относительно безвредным препаратом для лечения ряда заболеваний, включая ПБ [60].

Некоторые исследователи отмечают, что эффективность колхицина может зависеть от генотипа ПБ, в частности у пациентов с мутацией M694V в гомозиготном состоянии даже высокие дозы колхицина могут быть неэффективными, что свидетельствует о необходимости создания новых средств для лечения ПБ [61]. Низкая эффективность препарата может быть следствием использования неправильных схем терапии или недостаточности дозы [62]. При развитии амилоидоза почек колхицин более эффективен на ранних стадиях протеинурии, с низкими показателями белка в моче [63].

Редкие случаи резистентности к колхицину способствовали поиску новых лекарственных средств из группы блокаторов IL-1 β . Пациенты, страдающие хроническими мультисистемными воспалительными заболеваниями, в большинстве случаев не реагируют на лечение стероидными гормонами или блокаторами TNF и, принимая во внимание ключевую роль IL-1 в патогенезе данной группы заболеваний, для терапии стали применять препараты, блокирующие функции IL-1 (анакинра) и TNF (инфликсимаб).

Анти-IL-1 β препараты относятся к наиболее эффективным средствам лечения ПБ и других аутовоспалительных заболеваний, в частности, криопирин-ассоциированной периодической лихорадки, в основе которых лежит гиперактивация врожденной иммунной системы, вследствие чего происходит гиперсекреция провоспалительного медиатора IL-1 β с последующими клиническими проявлениями воспалительного процесса [64, 65]. Кроме анакинры разработаны анти-интерлейкиновые препараты канакинумаб (моноклональное антитело к IL-1 β) и рилонасепт (ингибитор IL-1). Механизм действия анакинры заключается в подавлении приступов и хронического воспалительного процесса, который обычно сохраняется в межприступные периоды ПБ, при

приеме препарата наблюдается снижение уровней С-реактивного белка [66]. Для мониторинга эффективности лечения и оценки состояния воспалительного процесса при ПБ определяют значение концентраций С-реактивного белка, SAA-A, СОЭ, которые могут повышаться во время приступов, достигая максимума, сохраняться и вне атак, свидетельствуя о хроническом субклиническом воспалении [67].

Для пациентов детского возраста с колхицинорезистентностью в 50% случаев эффективным препаратом является Дапсон. Некоторые исследования указывают на возможное использование анти-TNF препаратов как альтернативу анти-IL-1 β при лечении некоторых аутовоспалительных заболеваний, включая ПБ [68].

Список литературы

1. Sanchez GAM, de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(4):701-734. doi:10.1016/j.rdc.2013.08.001.
2. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;2005(1):74-81. doi:10.1182/asheducation-2005.1.74.
3. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet.* 2014;46(10):1140-1146. doi:10.1038/ng.3089.
4. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, T.Sarkisian, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1599-1605. doi:10.1136/annrheum-dis-2011-201271.
5. Livneh A, Ben-Zvi I. Pearls from the Third Israeli Conference on FMF, other autoinflammatory disorders and AA amyloidosis. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(5):269-270. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979827.
6. Touitou I, Galeotti C, Rossi-Semerano L, Hentgen V, Piaram M, Kone-Paut I. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:162. doi:10.1186/1750-1172-8-162.
7. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1. doi:10.7326/0003-4819-23-1-1.
8. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-1453. doi:10.1002/art.24458.
9. Sarkisian T, Hayrapetyan H, Beglaryan A, Shahsuvaryan G, Yeghiazaryan A. Molecular diagnosis of familial mediterranean fever in armenians. *NEW Armen Med J Vol 1 (2007), N1, pp33-40.* 2007;1:33-40.
10. ISSAID — The International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/index.php>. Accessed July 22, 2015.
11. Stoffman N, Magal N, Shohat T, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 8, 307-310. 2000;(June 1999):307-310.
12. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet.* 49(6):481-486. doi:10.1016/j.ejmg.2006.03.002.
13. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS, Rabaiha ZA. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(6):371-376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077709>. Accessed November 24, 2014.

14. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S-I. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):439. doi:10.1186/s13075-014-0439-7.
15. Pagava K, Rauscher B, Korinteli IA, Shonvadze D, Kriegshauer G, Oberkanins C. Familial Mediterranean fever in Georgia. *Georgian Med News.* 2014;(230):79-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940862>. Accessed June 14, 2015.
16. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvanian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News.* 2008;(156):105-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403822>. Accessed August 23, 2014.
17. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(5):1614-1619. doi:10.1073/pnas.0708616105.
18. Jeru I, Hayrapetyan H, Duquesnoy P, Sarkisian T, Amselem S. PYPAF1 nonsense mutation in a patient with an unusual autoinflammatory syndrome: role of PYPAF1 in inflammation. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):508-514. doi:10.1002/art.21618.
19. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jeru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1654-1662. doi:10.1002/art.37935.
20. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):34. doi:10.1186/s13023-015-0252-7.
21. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations—is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1455-1459. doi:10.1093/rheumatology/kep296.
22. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. *Immunol Lett.* 2014;161(2):226-230. doi:10.1016/j.imlet.2013.12.013.
23. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clin Immunol.* 2013;147(3):242-275. doi:10.1016/j.clim.2013.04.008.
24. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity.* 2004;20(3):319-325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030775>. Accessed January 5, 2016.
25. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood.* 2001;98(3):851-859. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468188>. Accessed December 30, 2015.
26. 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.
27. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31. doi:10.1038/ng0997-25.
28. 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.
29. Grandmange S, Aksentijevich I, Jeru I, Gul A, Touitou I. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes Immun.* 2011;12(7):497-503. doi:10.1038/gene.2011.53.
30. 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.
31. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746-750. doi:10.1093/rheumatology/kei279.
32. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746-750. doi:10.1093/rheumatology/kei279.
33. Yang R-Z, Lee M-J, Hu H, et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med.* 2006;3(6):e287. doi:10.1371/journal.pmed.0030287.
34. Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid.* 2003;10(1):7-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12762135>. Accessed April 11, 2016.
35. Jeru I, Sarkisian T, Hayrapetyan H, Duquesnoy P, et al. Involvement of the modifier gene of a human Mendelian disorder in a negative selection process. *PLoS One.* 2009;4(10):e7676. doi:10.1371/journal.pone.0007676.
36. Cazeneuve C, Sarkisian T, Ajrapetian H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1136-1143. doi:10.1016/S0002-9297(07)62944-9.
37. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet.* 2004;5(1):1. doi:10.1186/1471-2350-5-4.
38. Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. IL-1β biological treatment of familial Mediterranean fever. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):117-130. doi:10.1007/s12016-013-8358-y.
39. Caso F, Cantarini L, Lucherini OM, et al. Working the endless puzzle of hereditary autoinflammatory disorders. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):381-389. doi:10.3109/14397595.2013.843755.
40. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *Am J Med Genet.* 1999;87(1):30-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528243>. Accessed December 13, 2014.
41. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715731>. Accessed September 20, 2014.
42. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene.* 2012;491(2):260-263. doi:10.1016/j.gene.2011.10.005.
43. 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.
44. Г.Г. Амарян, К.Г. Мирзабекян, С.Г. Казарян, А.С. Баблоян. Клинико-генетическая характеристика спаечной кишечной непроходимости при периодической болезни у детей. [http://www.medlib.am/articles/Amaryan\(HB-09-4\).pdf](http://www.medlib.am/articles/Amaryan(HB-09-4).pdf). Accessed March 12, 2014.
45. Karban A, Dagan E, Eliakim R, et al. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in patients with Crohn's disease. *Genes Immun.* 2005;6(2):134-139. doi:10.1038/sj.gene.6364156.
46. Sever F, Sever M, Sanal S, Yalcən M, Berdeli A. [Familial Mediterranean fever with pulmonary manifestations alone; early di-

- agnosis with genetic analysis]. *Tuberk Toraks.* 2012;60(4):380-384. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289470>. Accessed September 20, 2014.
47. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, Abdelrahman L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:5. doi:10.1186/1546-0096-12-5.
 48. Altug U, Ensari C, Sayin DB, Ensari A. MEFV gene mutations in Henoch-Schonlein purpura. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(3):347-351. doi:10.1111/1756-185X.12072.
 49. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: Clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(5):791-795. doi:10.1067/mjd.2000.103048.
 50. Peleg H, Ben-Chetrit E. The kidney in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2013;40(12):1948-1950. doi:10.3899/jrheum.131135.
 51. Gharabaghi MA, Behdadnia A, Gharabaghi MA, Abtahi H. Hypoadrenal syndrome in a patient with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. doi:10.1136/bcr-2012-007991.
 52. Jarjour RA, Dodak R. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol Biol Rep.* 2011;38(3):2033-2036. doi:10.1007/s11033-010-0326-5.
 53. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol.* 29(6 Suppl 69):S127-S132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243560>. Accessed September 21, 2014.
 54. Mattiassich G, Semlitsch G, Nadler K, Rainer F. Familial Mediterranean fever without fever as a cause of monoarthritis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. doi:10.1136/bcr-2012-008395.
 55. 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.
 56. Demirkaya E, Acikel C, Gul A, et al. Developing a new severity score for FMF. *Pediatr Rheumatol.* 2013;11(Suppl 1):A81. doi:10.1186/1546-0096-11-S1-A81.
 57. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):57-64. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
 58. Sarkisyan TФ, Айрапетян АС, Шахсуварян ГР Молекулярная диагностика семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) среди армян. Новый армянский медицинский журнал. 2007;1. <http://www.ysmu.am/images/stories/downloads/NAMJ/Int%20v1n1/Rus/4.pdf>
 59. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pkcheux C, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999;65(1):88-97. doi:10.1086/302459.
 60. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(1):48-59. doi:10.1016/S0049-0172(98)80028-0.
 61. Lidar M, Yonath H, Shechter N, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):72-76. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.025.
 62. La Regina M, Ben-Chetrit E, Gasparian AY, Livneh A, Ozdogan H, Manna R. Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 31(3 Suppl 77): 41-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24064013>. Accessed January 19, 2015.
 63. Unverdi S, Inal S, Ceri M, et al. Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis? *Ren Fail.* 2013;35(8):1071-1074. doi:10.3109/0886022X.2013.811345.
 64. Estublier C, Stankovic Stojanovic K, Bergerot J-F, Broussolle C, Sirve P. Myositis in a patient with familial Mediterranean fever and spondyloarthritis successfully treated with anakinra. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):645-649. doi:10.1016/j.jbspin.2013.03.004.
 65. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):382-390. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04535.x.
 66. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med.* 2014;65:223-244. doi:10.1146/annurev-med-061512-150641.
 67. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 21(4):509-514.
 68. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(3):252-258. doi:10.1097/BOR.0000000000000059.

Familial mediterranean fever: current view

Atoyan S.A.^{1,2}

¹ — Center of Medical Genetics and Primary Health Care, 34/3 Abov'an str., Yerevan, 0009, Armenia; e-mail tamsar@sci.am

² — Department of Medical Genetics, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, 2 Koryun str., Yerevan, 0025, Armenia

Familial Mediterranean fever (FMF) is the hereditary autoinflammatory disease with autosom-recessive way of inheritance. The gene *MEFV* is responsible for the development of the disease, which is located on the short arm of 16th chromosome. The clinical picture of FMF is characterized by periodically repeated episodes of fever, poliserositis of different localizations, and rarely by erysipelas-like skin rash. The most severe complication of FMF is renal amyloidosis. The diagnosis of FMF is made based on the typical clinical criteria and genetic testing of *MEFV* gene mutations. Colchicine is the main medication which significantly decreases the number of FMF attacks and the possibility of renal amyloidosis development. However other medications blocking the interleukins are effective in cases of adverse effects or resistance to colchicines, since the hyperactivation of innate immune system and hypersecretion of interleukins are underlined of FMF pathogenesis. In this review the issues concerning the modern view of etiology of FMF associated with *MEFV* gene mutations, the new approaches of molecular-genetic diagnosis, and further prognosis are discussed.

Key words: Hereditary Periodic fevers, Familial Mediterranean fever, *MEFV* gene, colchicine