

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России

Поступила 02.12.2020

Принята 26.01.2021

Члены совета экспертов:

- **Насонов Евгений Львович** – академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Мазуров Вадим Иванович** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ ревматологии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова Минздрава России.
- **Куцев Сергей Иванович** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России.
- **Лиля Александр Михайлович** – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Поляков Александр Владимирович** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.
- **Дубиков Александр Иванович** – д.м.н., профессор, директор ревматологической клиники им. А.И. Дубикова, Владивосток.
- **Захарова Екатерина Юрьевна** – д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.
- **Моисеев Сергей Валентинович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.
- **Рамеев Вилен Вилевич** – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.
- **Бабаева Аида Руфатовна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа.
- **Елисеева Людмила Николаевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета.
- **Никишина Ирина Петровна** – к.м.н., заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Торгашина Анна Васильевна** – к.м.н., заведующая лабораторией методов интенсивной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Самигуллина Рузана Рамиловна** – к.м.н., руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда.
- **Салугина Светлана Олеговна** – д.м.н., в.н.с. лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Федоров Евгений Станиславович** – к.м.н., с.н.с., лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
- **Аношенкова Ольга Николаевна** – главный внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Томской области.

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF) представляет собой наследственное заболевание, которое характерно для ряда этнических групп, исторически проживавших на территории Средиземноморья, юга Европы и Ближнего Востока. С учетом этнического разнообразия и неоднородной географии расселения представителей целевых этнических групп по стране изучение FMF представляется актуальным и для России. В то же время вопрос диагностики и лечения FMF остается нерешенным, а масштабы проблемы не выясненными.

В период с 11 ноября по 1 декабря 2020 года был проведен Совет экспертов в онлайн-формате для получения рекомендаций по следующим вопросам.

1. Оценка эпидемиологической ситуации по FMF и маршрутизации пациентов в РФ.
2. Формирование оптимальных алгоритмов ведения пациентов с FMF с проведением генетического тестирования и/или без него.
3. Обсуждение рекомендаций EULAR (2016) по ведению пациентов с FMF, а также возможности перспективы разработки клинических рекомендаций для РФ.

Популяция пациентов с FMF в России и подходы к ее оценке

Эксперты по-разному оценивают заболеваемость и число пациентов с FMF в России. Участники Совета обратили внимание на то, что вынесение оценочных суждений о численности больных FMF на сегодня связано с рядом барьеров, в том числе с отсутствием крупных эпидемиологических исследований, трудностями диагностики FMF, нахождением части пациентов за пределами системы здравоохранения России ввиду отсутствия гражданства или получения терапии по рекомендации членов семьи.

Несколько экспертов на основании своего опыта указали, что число больных FMF в России не должно превышать 3000 пациентов. Ряд экспертов рассчитали предполагаемое число случаев FMF в России на основе демографических данных с учетом информации о распространенности заболевания у целевых этнических групп. Согласно такому расчету численность популяции может составлять от 2400 до 3000–6000 пациентов. При использовании данных о распространенности в общей популяции россиян драйверной мутации в гене *MEFV*, наличие

которой предположительно является причиной развития заболевания, предполагаемая численность больных FMF в России должна приближаться к 17 000.

В число регионов России с предполагаемой наиболее высокой заболеваемостью FMF вошли Южный и Северо-Кавказский федеральные округа, на территории которых проживают большие диаспоры армян, азербайджанцев, турок, народов Кавказа. Обращено внимание на то, что увеличение миграции населения может приводить к увеличению числа пациентов с FMF в крупных городах (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург и др.).

Маршрутизация пациентов и диагностика FMF

При обсуждении причин несвоевременной диагностики FMF в отдельных регионах России обращено внимание на такие факторы, как состояние системы здравоохранения, недостаточная квалификация врачей и отсутствие доступности методов диагностики заболевания. По мнению экспертов, в целом FMF вовремя не диагностируется в 30–85% случаев, в Москве – в 60%, в Томской и Волгоградской областях – в 80–90%, а в регионах с относительно высокой распространенностью FMF (Краснодарский край) – у половины пациентов. Среди основных проблем маршрутизации эксперты выделили недостаточную информированность врачей первичного звена (особенно детских врачей и хирургов стационаров) о FMF, что нередко приводит к некорректной интерпретации клинических и лабораторных данных, гипердиагностике и «перелечиванию» (например, необоснованному проведению лапаротомии/лапароскопии). В настоящее время во всех регионах России имеются сложности как с доступностью специфической генетической диагностики FMF, так и с обеспечением пациентов необходимой терапией через каналы ОМС и другие формы финансирования. Многие врачи испытывают недостаток внешней экспертизы, поскольку большой опыт ведения редкого заболевания можно накопить только в одном из федеральных центров.

В отношении влияния пандемии COVID-19 на систему маршрутизации пациентов с FMF эксперты указали на то, что при сохранении соответствующих центров в работоспособном состоянии маршрутизация существенно не меняется, однако возрастает роль дистанционных консультаций.

Эксперты предложили следующие методы решения проблем маршрутизации больных FMF.

- Разработка клинических рекомендаций по диагностике и ведению FMF, в которых будут представлены алгоритмы диагностики и маршрутизации пациентов, в том числе для врачей первичного звена.
- Проведение образовательных мероприятий и междисциплинарных проектов, направленных на повышение осведомленности специалистов первичного звена здравоохранения о проблеме, признаках и критериях диагностики FMF, а также дифференциальной диагностике лихорадки неясного генеза.
- Формирование на уровне регионов матричных междисциплинарных команд (детский и взрослый ревматолог, генетик, гастроэнтеролог, нефролог и другие необходимые специалисты), целью которых будет оптимизация диагностики и ведения пациентов с FMF.
- Обеспечение постоянной возможности дистанционного консультирования типа «врач – врач»

для специалистов первичного звена с профильными экспертами.

- Повышение доступности терапии FMF.
- Выстраивание логистики генетического тестирования с доставкой образцов для анализа из регионов в экспертные центры.
- Организация референсных центров для оказания консультативной поддержки в отношении диагностики и лечения FMF, в том числе в рамках специальных дней консультирования по вопросам лихорадки неясного генеза.

Алгоритмы диагностики FMF

В рутинной практике для диагностики FMF у взрослых пациентов эксперты в большинстве случаев используют критерии Тель-Хашомера, Gattorno и соавт. (2019) и критерии Livneh (1997). Педиатры чаще всего применяют турецкие критерии диагностики FMF у пациентов детского возраста (Yalcinkaya и соавт. 2009). В дополнение к указанным ряд экспертов отметили высокую применимость и практичность критериев EUROFEVER, использование которых следует внедрять в рутинную практику.

В настоящее время процесс диагностики FMF представляется сложным и трудоемким. Как отметили некоторые эксперты, в большинстве случаев диагноз FMF устанавливается методом исключения, поэтому в диагностическом процессе может быть использовано большинство доступных методов лабораторного анализа и визуализации. Среди основных диагностических процедур эксперты отметили:

- молекулярно-генетическое исследование гена *MEVF*;
- определение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, сыровоточного амилоидного белка SAA (Serum amyloid A);
- клинический анализ крови с оценкой содержания лейкоцитов;
- оценку протеинурии;
- определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК);
- ультразвуковые методы исследования (выявление плеврита, перикардита, состояния суставов, брюшной полости и почек);
- рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) (оценку серозитов грудной полости);
- забор и анализ спинномозговой жидкости;
- тесты на антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ);
- эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию для получения биопсийного материала и анализа на амилоид;
- нефробиопсию (анализ на амилоид, гистологический и иммуногистохимический анализ).

В Москве в большинстве случаев доступны все методы исследования, однако, в ряде ситуаций только на коммерческой основе. Значительная часть регионов испытывает трудности с проведением генетического тестирования, которые обусловлены отсутствием квалифицированных лабораторий или способов эффективной логистики и/или

высокой стоимостью исследования (Санкт-Петербург, Краснодарский край).

Эксперты отметили, что для избегания ошибок при постановке диагноза выполнение молекулярно-генетического тестирования для оценки мутационного статуса гена *MEVF* является обязательной и необходимой процедурой, которую нужно выполнять даже пациентам, имеющим все необходимые клинико-лабораторные критерии FMF. Эксперты указали на то, что первым этапом тестирования должно быть определение мутаций в «горячих точках», которые расположены в 10-м экзоне гена. При сомнительных результатах стоит прибегать к полному секвенированию гена. Эксперты по молекулярной диагностике обратили внимание на необходимость использования секвенирования по Сенгеру в качестве наиболее приемлемого метода диагностики. В то же время обращено внимание на существование сложных клинических случаев, при которых у пациентов с семейным анамнезом и развернутой клинической картиной FMF мутации в гене *MEVF* не выявляются.

Мнения экспертов в отношении алгоритма действий врача при отрицательном генетическом тестировании разделились. Часть экспертов считает необходимым проведение обследований в отношении диагностики других аутовоспалительных заболеваний, другие отдают приоритет пробной (*ex juvantibus*) терапии колхицином или специфическими ингибиторами интерлейкина-1 (ИЛ-1), в первую очередь у пациентов с высокими уровнями «воспалительных» биомаркеров в крови, риском амилоидоза или деструктивных поражений суставов. Также отмечено, что рациональной тактикой является определение гетерозиготного статуса мутаций в гене *MEVF*, которые при наличии достаточной пенетрантности мутации в 16–34% случаев могут быть связаны с FMF.

Дифференциальный диагноз FMF

Дифференциальная диагностика FMF основывается на индивидуальной клинической картине, в диагностический перечень следует включать следующие заболевания: острые болезни органов брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит, инфаркт кишечника, перитонит, прободение язвы); острые состояния органов репродуктивной системы женщин (разрыв кисты или апоплексия яичника, внематочная беременность); острые состояния органов репродуктивной системы мужчин (орхит, перекрут яичка); болезни органов мочевыводящей системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит и другие гнойные заболевания почек); воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит, болезнь Крона); болезни суставов (реактивный или септический артрит, ревматические заболевания); инфекции и инвазии (опоясывающий герпес и другие вирусные инфекции, рожа, токсоплазмоз, гельминтозы, туберкулез и др.); аутовоспалительные заболевания (АВЗ) (Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes, TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome / Hyperimmunoglobulinemia D syndrome); онкологические и онкогематологические заболевания; заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, миокардит).

Проблемы фармакотерапии

Помимо недостаточной диагностики, проблему представляют доступность и приверженность к терапии

FMF. Эксперты отмечают, что пациенты с диагнозом FMF в детском возрасте, как правило, получают колхицин. После достижения совершеннолетия ситуация может изменяться. По мнению экспертов, от 10 до 50% пациентов не получают терапию или она проводится только в периоды приступов лихорадки. Среди причин отсутствия постоянного лечения отмечена низкая комплаентность пациентов, связанная как с хроническим течением болезни, так и развитием толерантности или плохой переносимости колхицина.

По оценкам большинства экспертов, резистентность и непереносимость терапии колхицином наблюдается у 30–50% пациентов с FMF. При этом необходимо выделить группу пациентов, которые для предотвращения развития нежелательных явлений принимают суточные дозы препарата, которые существенно ниже терапевтических. При этом некоторые эксперты указали на то, что истинная резистентность к колхицину, вероятнее всего, встречается существенно реже, не более чем у 15% пациентов. Одной из причин сложившейся ситуации считают низкую осведомленность больных и специалистов о мерах повышения переносимости колхицина (эрадикация *H. pylori* и избыточного бактериального роста, безлактозная диета).

Для констатации резистентности к колхицину большинство экспертов используют критерии EULAR (European League Against Rheumatism): наличие одного и более приступов FMF в течение предшествующих 6 месяцев терапии в максимальной переносимой дозе при условии полной приверженности к лечению. Среди других критериев резистентности эксперты отмечают повышение уровней маркеров воспаления (СОЭ, СРБ в межприступный период), развитие и прогрессирование амилоидоза на фоне терапии.

Эксперты высказали согласованное мнение о подходе к фармакотерапии FMF. Основным лекарственным препаратом является колхицин. В случае развития резистентности к колхицину, как правило, следует назначить ингибитор ИЛ-1. Для контролирования острых симптомов применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их использование пациентами в большинстве случаев носит неконтрольный характер. В специфических клинических ситуациях возможно использование других препаратов: при стойком поражении суставов, особенно деструктивном артрите, – внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) и ингибиторы JAK.

Основным показанием для использования ингибиторов ИЛ-1 β эксперты считают появление резистентности к терапии колхицином или его непереносимости, развитие АА-амилоидоза, подготовку к трансплантации почки, а также низкую эффективность иФНО- α и сБПВП при персистирующем и деструктивном поражении суставов.

Показаниями для госпитализации пациентов с FMF являются: тяжелый абдоминальный или торакальный синдром в момент постановки диагноза; тяжелое течение заболевания (и резистентность к колхицину), при котором высокий риск развития амилоидоза и деструктивного артрита обуславливает потребность в назначении ГИБП; признаки поражения почек или потребность в проведении гемодиализа с госпитализацией в профильное отделение);

ежегодно с целью контроля эффективности и безопасности терапии.

В качестве критериев оценки эффективности терапии эксперты ориентируются на значительное уменьшение выраженности симптомов, снижение частоты и тяжести атак, полную нормализацию или существенное уменьшение показателей воспаления по данным лабораторных исследований (СОЭ, СРБ, SAA). Ряд экспертов отметили, что для оценки эффективности лечения в повседневной практике удобно использовать разработанные международные индексы и шкалы: FMF 50, Международный счет тяжести FMF, AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index).

Эксперты считают, что у пациентов с FMF ремиссия заболевания является реалистичной и достижимой целью терапии, которую можно охарактеризовать как отсутствие приступов и/или крайне редкие кратковременные приступы в течение определенного периода времени (года и более).

Субклиническое воспаление и амилоидоз

Большинство экспертов отметили, что у пациентов с FMF на фоне клинической ремиссии, в том числе длительной и стойкой, возможно сохранение повышения лабораторных маркеров воспаления, включая SAA. При этом число таких пациентов может достигать 30%, а по отдельным оценкам – 70%.

В отношении распространенности амилоидоза у пациентов с FMF мнения экспертов разделились. Около половины экспертов считают, что частота развития амилоидоза в России согласуется с международными данными и составляет около до 20%, другие отметили, что его распространенность существенно выше и может достигать 40%. Следует подчеркнуть, что распространенность амилоидоза у пациентов с FMF может быть связана с применением колхицина и генетическими факторами, способствующими увеличению риска амилоидоза. В целях предотвращения или снижения риска развития амилоидоза рекомендуют использовать комплексный подход, основными компонентами которого являются повышение приверженности пациентов к терапии колхицином, тщательный мониторинг эффективности подавления воспаления.

Существенное снижение качества жизни на фоне FMF связано с развитием частых приступов заболевания, которые эксперты отмечают у 15–25% больных. При этом периодическую оценку нетрудоспособности проводят у пациентов при развитии резистентности к колхицину или его непереносимости. Регулярная экспертиза трудоспособности необходима пациентам с выраженным суставным синдромом и больным, которые получают ГИБП.

Разработка клинических рекомендаций для пациентов с FMF

При обсуждении рекомендаций EULAR (2016) эксперты отметили их согласованность и структурированность и рекомендовали их использование в качестве основы для российских клинических рекомендаций. При этом подчеркнута необходимость внесения ряда изменений и дополнений, соответствующих российской клинической практике, основными из которых являются следующие: дополнить рекомендации информацией о вариантах течения FMF; указать на необходимость и критерии дифференциального

диагноза с лихорадочным синдромом другой этиологии, включая очаговые инфекции; подробно описать процесс и подходы к молекулярно-генетическому тестированию; алгоритм верификации диагноза; критерии диагностики (в частности, Livneh и Yalnicksaya); влияние мутации *MEVF* на течение других АВЗ; определить критерии диспансерного наблюдения врачами определенных специальностей в зависимости от фенотипа; указать редкие типы проявлений FMF; описать процесс перевода пациента от детского ревматолога к взрослому, указав в том числе механизмы обеспечения больных терапией; расширить раздел мониторинга заболевания, дополнив его перечнем лабораторных и инструментальных исследований с указанием их периодичности; обозначить необходимость проведения генетического тестирования и оценки SAA в рамках ОМС.

По мнению экспертов, диагностика FMF должна складываться из оценки семейного анамнеза, этнической принадлежности пациента, объема лабораторно-инструментальных исследований, включая генетическое тестирование, а также дифференциального диагноза с другими состояниями, которые способны приводить к развитию лихорадки (включая тестирование на ВИЧ). При этом до проведения молекулярно-генетического исследования возможно использование турецких критериев диагноза, в случае получения противоречивых данных необходимо применять критерии Livneh с одновременным расширением поиска мутаций в гене *MEVF*. В случае выявления гетерозиготной мутации следует обозначить потребность в консультации медицинского генетика.

В алгоритме терапии препаратом «первой линии» должен стать колхицин с указанием режима дозирования, подбора дозы, алгоритмов ее корректировки, оценки эффективности терапии и выявления резистентности/непереносимости. При резистентности к колхицину целесообразно в качестве «второй линии» применять канакинумаб, пациентам с поражением суставов – иФНО-α.

Для оценки эффективности терапии необходимо сформулировать критерии, основанные на снижении частоты воспалительных атак до их полного исчезновения или одного-двух кратковременных приступов за 6–12 месяцев, наряду с нормализацией концентрации СРБ и, вероятно, SAA. Также эксперты указали на целесообразность использования при оценке терапии индексов FMF 50, международного счета тяжести FMF и AIDAI.

При обсуждении места канакинумаба в проекте клинических рекомендаций эксперты отметили, что назначение канакинумаба целесообразно как по зарегистрированным показателям, так и в ряде дополнительных клинических ситуаций:

- в качестве «второй линии» терапии пациентам с резистентностью к колхицину или его непереносимостью;
- в качестве «первой линии» терапии пациентам с протеинурией и риском развития/при развитии амилоидоза, в том числе с ХПН и при подготовке к трансплантации;
- дополнительными показаниями для применения канакинумаба могут быть развитие деструктивного артрита, тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов, хроническая анемия, сахарный диабет, хроническое воспаление кишечника.

Индивидуально необходимо рассмотреть целесообразность назначения канакинумаба пациентам с персистирующим субклиническим воспалением на фоне достижения клинической ремиссии.