

# Применение Анакинры у пациента с сочетанием двух аутовоспалительных заболеваний: семейной средиземноморской лихорадки и подагры

М.С. Елисеев<sup>1</sup>, О.В. Желябина<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Е.В. Черемушкина<sup>1</sup>, Т.А. Короткова<sup>1</sup>, Т.С. Паневин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Елисеев Максим Сергеевич, [elismax@yandex.ru](mailto:elismax@yandex.ru)  
**Contacts:** Maxim Eliseev, [elismax@yandex.ru](mailto:elismax@yandex.ru)

**Поступила** 13.01.2023  
**Принята** 21.02.2023

В настоящее время подагра рассматривается как аутовоспалительное заболевание наряду с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ). Общность базовых механизмов воспаления, лежащих в патогенезе ССЛ и подагры, предопределяет возможность применения и схожих видов терапии, направленной на купирование и профилактику приступов, включая назначение колхицина и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 1. Представлен клинический случай сочетания ССЛ и подагры. Пациенту была назначена анакинра, доказавшая свою эффективность в лечении как ССЛ, так и подагры. Терапия ингибитором ИЛ-1 полностью оправдала ожидания: уже после первой инъекции анакинры у пациента уменьшились припухлость и интенсивность болей в суставах.

**Ключевые слова:** средиземноморская лихорадка, подагра, интерлейкин 1, анакинра

**Для цитирования:** Елисеев МС, Желябина ОВ, Насонов ЕЛ, Черемушкина ЕВ, Короткова ТА, Паневин ТС. Применение Анакинры у пациента с сочетанием двух аутовоспалительных заболеваний: семейной средиземноморской лихорадки и подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):236–241.

## THE USE OF ANAKINRA IN A PATIENT WITH A COMBINATION OF TWO AUTOINFLAMMATORY DISEASES: FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND GOUT

Maxim S. Eliseev<sup>1</sup>, Olga V. Zheliabina<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Elena V. Cheremushkina<sup>1</sup>, Tatyana A. Korotkova<sup>1</sup>, Taras S. Panevin<sup>1</sup>

Along with familial Mediterranean fever (FMF), it is now considered an autoinflammatory disease and gout. The commonality of the basic mechanisms of inflammation underlying the pathogenesis of FMF and gout predetermines the possibility of using similar therapies aimed at stopping and preventing seizures (colchicine and IL-1 inhibitors). A clinical case is presented describing the presence of a combination of FMF and gout in a patient. The patient was prescribed anakinra, which proved to be effective both as a treatment for FMF and gout. The appointment of an IL-1 inhibitor fully justified expectations: already after the first injection of anakinra, the intensity of swelling and pain in the joints decreased in the patient.

**Key words:** Mediterranean fever, gout, interleukin 1, anakinra

**For citation:** Eliseev MS, Zheliabina OV, Nasonov EL, Cheremushkina EV, Korotkova TA, Panevin TS. The use of Anakinra in a patient with a combination of two autoinflammatory diseases: Familial Mediterranean fever and gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):236–241 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-236-241

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) составляют гетерогенную группу системных воспалительных болезней, вызванных генетическими или приобретенными нарушениями ключевых регуляторных механизмов врожденного иммунитета и лишенных очевидной первичной роли Т- и В-лимфоцитов [1, 2]. С момента введения Дэниелом Кастнером около 20 лет назад термина «аутовоспаление» [3] спектр АВЗ постоянно расширяется, включая не только группу так называемых моногенных наследственных синдромов периодической лихорадки, но и многофакторные, полигенные заболевания, такие как болезнь Стилла взрослых, подагра, сахарный диабет 2-го типа (СД2), атеросклероз [4, 5]. Концепция аутовоспаления была дополнительно подкреплена идентификацией критической роли семейства NOD-подобных рецепторов (NLR, NOD-like receptors), пиринового домена, содержащего инфламмасому 3 (NLRP3, NLR family pyrin domain containing 3), в созревании

ИЛ-1β, и осознанием того, что нейтрофилы и интерлейкин (ИЛ) 1β являются основными медиаторами повреждения тканей при большинстве АВЗ [6].

Наряду с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ), как первое среди описанных в мировой литературе АВЗ в настоящее время рассматривается подагра [7]. При подагре активация кристаллами моноурата натрия (МУН) врожденного иммунитета осуществляется за счет выработки ИЛ-1, являющегося основным цитокином в генезе острых приступов подагрического артрита [8]. Закономерно, что одним из наиболее часто используемых препаратов для симптоматической терапии подагры является колхицин, среди множества механизмов действия которого — ингибция активации кристаллами МУН инфламматомы NLRP3 и высвобождения активного ИЛ-1β, подавление экспрессии генов, участвующих в регуляции синтеза ИЛ-1β и влияние на множество

иных патогенетических факторов развития подагрического воспаления [9]. Наконец, в последние годы все большее применение у пациентов с подагрой находят ингибиторы ИЛ-1, что нашло отражение в действующих рекомендациях по лечению подагры Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [10].

ССЛ относится к моногенным орфанным аутовоспалительным заболеваниям. Она проявляется неспровоцированными рецидивирующими самокупирующимися фебрильными атаками с вовлечением серозных оболочек и костно-мышечной системы и характеризуется высоким риском вторичного амилоидоза [11]. В генезе активации врожденного иммунитета при ССЛ лежат мутации гена *Mediterranean FeVer (MEFV)*, который кодирует белок пирин [12]. Пирин играет важную роль в регуляции воспалительных путей, в том числе связанных с каспазой 1, и последующей секреции ИЛ-1 $\beta$  [13]. Установлено, что основная роль пирина заключается в регуляции активации каспазы 1, а воспалительные фенотипы ССЛ индуцируются гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$  и внутриклеточного сигнального пути NF- $\kappa$ B, который аномально активируется ассоциированными с ССЛ мутациями в С-концевом домене В30.2 пирина. Это позволяет рассматривать данные механизмы в качестве возможных мишеней лекарственной терапии [14].

Так, генетический дефект, лежащий в основе ССЛ, представляет собой мутацию *MEFV*, гена, который кодирует белок пирин и экспрессируется в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках и синовиальных фибробластах [15]. Пирин находится преимущественно в ядре, но также и в связи с цитоскелетом в цитоплазме.

Вполне логично, что общность базовых механизмов воспаления, лежащих в патогенезе ССЛ и подагры, предопределяет возможность применения и схожих видов терапии, направленной на купирование и профилактику приступов (колхицина и ингибиторов ИЛ-1).

В Российской Федерации зарегистрированы два блокатора ИЛ-1 для лечения семейной средиземноморской лихорадки: канакинумаб – моноклональное антитело к ИЛ-1 $\beta$  и анакинра – блокатор рецептора ИЛ-1 ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Показание подагра зарегистрировано только для канакинумаба.

Большой интерес представляют и случаи сочетания указанных заболеваний. Не ясно, может ли иметь место взаимное влияние подагры и ССЛ на клиническую симптоматику и течение болезней, а также то, насколько будет эффективна стандартная противовоспалительная терапия у этих больных.

Ниже представлен клинический случай, описывающий наличие у пациента сочетания ССЛ и подагры.

**У больных получено информированное согласие на представление данных в научных и педагогических целях.**

*Пациент А., мужчина, 61 год*, армянин по национальности, с 23 лет (с 1984 г.) страдает от регулярных, внезапно возникающих приступов сильнейшей абдоминальной боли, не облегчаемой приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и спазмолитиков, но спонтанно купирующейся через 2–4 дня от момента появления. Приступы сопровождались диареей и повышением температуры тела до 38–39 °С. Интервалы между обострениями варьировали от нескольких дней до двух недель.

В 26 лет (с 1987 г.) во время очередного приступа был осмотрен хирургом; выставлен диагноз аппендицита, од-

нако проведенная вскорости аппендектомия не принесла улучшения – обострения возникали вновь. В течение почти трех десятилетий, несмотря на неоднократные обращения к врачам различных специальностей, исключения в результате многочисленных обследований инфекционного генеза недуга и опухолевых заболеваний, диагноз так и не был верифицирован. Полностью схожая симптоматика – внезапные приступы абдоминальных болей по типу острого живота в сочетании с лихорадкой до 40 °С – с 7-летнего возраста (2001 г.) возникла и у старшей дочери (мать также армянка).

В 37 лет (1998 г.) у пациента была обнаружена опухоль правой почки, выполнена нефрэктомия. В 49 лет (2009 г.) перенес инфаркт миокарда; с того же времени выявлена артериальная гипертензия (терапия не проводилась). В 52 года (2013 г.) у пациента развивается острый приступ артрита 1-го плюснефалангового сустава, успешно разрешившийся за 4 дня на фоне лечения НПВП. Был выставлен диагноз подагры, однако от рекомендованной терапии аллопуринолом воздерживался. Приступы протекали по типу моноартрита, купировались приемом НПВП в среднем за 6–7 дней, частота их не превышала двух за год. Уратснижающие препараты не принимал, уровень мочевой кислоты (МК) в крови не контролировал. Как правило, приступы абдоминалгий и подагрического артрита не совпадали по времени, и, со слов пациента, какой-либо закономерности в их развитии по отношению друг к другу он не отмечал.

Впервые диагноз ССЛ был заподозрен лишь в 2016 г. (в возрасте 55 лет), когда пациент и его дочь были консультированы врачом общей практики во время отдыха в Греции; тогда же был назначен колхицин, который регулярно принимал в дозе 1 мг/сут. вплоть до настоящего времени (около 6 лет). Частота приступов абдоминальной боли резко сократилась (возникают не более 2–3 раз в год), а сами они не были столь мучительными и проявлялись лишь чувством горечи во рту, легкой либо умеренной болью в животе и иногда субфебрильной температурой (не выше 37,4 °С).

У самого пациента генетический анализ на ССЛ не проводился. Наследственность: у двух дочерей от 2-го брака (мать армянка) выявлена ССЛ (у старшей – дебют в возрасте 7 лет, протекает в тяжелой форме даже на фоне приема колхицина в дозе 1 мг/сут.; у младшей – дебют в возрасте 25 лет, протекает в более легкой форме; у младшей дочери получено генетическое подтверждение (ген *MEFV* – выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям М680I/V726A). У многих родственников первой (сестра) и второй линии родства (тетя, дядя) отмечались такие же симптомы со стороны верхних отделов живота с температурной реакцией.

Относительно течения подагры столь хорошего эффекта от применения колхицина не было. Прогрессивно нарастала частота приступов артрита и их длительность, постепенно вовлекались новые суставы (суставы стоп, голеностопные, коленные, локтевые), отмечалось олигоартикулярное течение приступов, увеличение потребности в приеме анальгетиков, а с 60-летнего возраста (к началу 2022 г.) – хронизация артрита. Со слов пациента, максимальный уровень МК сыворотки крови превышал 780 мкмоль/л.

В мае 2022 г. был параллельно обследован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: в полученной из 1-го плюснефалангового сустава синовиальной жидкости

при поляризационной микроскопии выявлены кристаллы уратов; уровень МК в крови – 714 мкмоль/л, уровень креатинина – 201 мкмоль/л; уровень глюкозы – 6,8 ммоль/л.

В августе 2022 г. проведено стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Индекс массы тела (ИМТ) – 29,68 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре: артрит I–II–III правых и I–II левых плюснефаланговых, голеностопных, правого локтевого, коленных суставов; число припухших суставов – 8; число болезненных суставов – 9. Ограничение отведения, наружной ротации и сгибания в тазобедренных суставах. Боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 70 мм.

Отмечалось повышение острофазовых показателей: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 64 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) – 20 мг/л; эозинофилы –  $0,52 \times 10^9$ /л (норма – 0,02–0,30); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 57 Ед/л; холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,38 ммоль/л; триглицериды – 2,96 ммоль/л; мочевая кислота – 530 мкмоль/л; креатинин – 135 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ; СКД-ЕРІ) – 48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При электрокардиографии выявлена атриовентрикулярная блокада I-й степени, рубцовые изменения нижней локализации. При эхокардиографии выявлены уплотнение и кальциноз аорты, гипокинез базального и среднего сегментов нижней стенки левого желудочка, нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка по I типу, диастолическая дисфункция миокарда правого желудочка. По данным гастроскопии выявлен субатрофический гастрит. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости показало наличие гепатомегалии, нефроптоза, кисты почки.

Учитывая отсутствие эффекта при назначении колхицина, а также наличие сопутствующего ИЛ-1 опосредованного аутовоспалительного заболевания ССЛ, ограничение возможностей использования НПВП и глюкокортикоидов, пациенту был назначен ингибитор ИЛ-1 анакинра.

Пациент получил 7 инъекций препарата. Динамика лабораторных и клинических показателей активности представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Динамика показателей активности на фоне лечения анакинрой в дозе 100 мг/сут. подкожно в течение 7 дней

Показатели	До начала терапии	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 7 суток
СРБ, мг/л	20	11	6,4	2,4
Температура тела, °С	37,2	36,9	36,4	36,6
СОЭ, мм/ч	64	–	–	19
Боль по ВАШ, мм	70	60	40	10
Число болезненных суставов	9	7	3	0
Число припухших суставов	8	5	2	0
АЛТ, Ед/л	57			54
АСТ, Ед/л	30			30
Мочевая кислота, мкмоль/л	530			456

**Примечание:** СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Уже через 24 часа после первого подкожного введения 100 мг анакинры было зафиксировано уменьшение интенсивности боли по ВАШ, количества болезненных и припухших суставов, снижение уровня СРБ сыворотки крови относительно исходного (см. табл. 1). К концу первой

недели терапии отмечалось полное купирование артрита, интенсивность боли по ВАШ уменьшилась до 10 мм. Отмечалась нормализация СОЭ (19 мм/ч) и уровня СРБ (2,4 мг/л).

Также был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут.; через неделю после начала приема препарата уровень мочевой кислоты снизился с 530 до 260 мкмоль/л.

### Обсуждение

Описываемый нами клинический случай сочетания ССЛ и подагры, заболеваний со схожими механизмами развития острого воспаления, уникален, и в доступной литературе нами была найдена всего одна короткая статья с описанием пациента, одновременно страдающего этими заболеваниями и, как и в нашем случае, получавшего в качестве противовоспалительной терапии анакинру [16]. В цитируемом описании случая упоминается пациент 48 лет, 20 лет назад перенесший трансплантацию донорской почки в связи с амилоидозом, вызванным ССЛ, и имевший тяжелые приступы ССЛ, несмотря на оптимальную дозу и регулярный прием колхицина, а также тяжелые приступы подагры, которые, как и у нашего пациента, не предотвращались приемом колхицина. Как и у нашего больного, терапия была затруднена из-за сниженной функции почки, и была назначена анакинра. Данный случай демонстрирует как эффективность терапии анакинрой (приступы как ССЛ, так и подагры полностью прекратились), так и отсутствие каких-либо неблагоприятных реакций. Впечатляет и весьма длительный период наблюдения за пациентом – 5 лет. У нашего больного также имелись ограничения в выборе терапии, связанные с наличием артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП). При этом если в отношении ССЛ терапии колхицином можно было признать успешной, в отношении подагры препарат не был эффективен. Выбор дальнейшей терапии был ограничен.

Учитывая данный факт, пациенту была назначена анакинра, доказавшая свою эффективность в лечении как ССЛ [17], так и подагры [18]. Назначение нами ингибитора ИЛ-1 в этом случае полностью оправдало ожидания: уже после первой инъекции анакинры уменьшились припухлость и боли в суставах; после 3 инъекций отмечались нормализация уровня СРБ и купирование артрита.

Мы попытались проанализировать, являлись ли два заболевания, наличие которых у пациента не вызывало сомнений, взаимоотношающимися факторами. Диагноз ССЛ, несмотря на отсутствие генетического подтверждения, полностью соответствует классификационным критериям Тель ха-Шомера (периодичность приступов; их короткая, не более 4 дней, продолжительность; лихорадка, артрит и серозиты как причина болей в животе были типичны для ССЛ). В большинстве случаев она характеризуется повторяющимися кратковременными приступами воспаления, которые спонтанно разрешаются в течение 1–3 дней. Известными каноническими проявлениями ССЛ являются лихорадка, серозит, артрит и рожеподобная эритема [19]. Хороший эффект колхицина, применение которого, по данным литературы, в 85% случаев бывает достаточным для контроля над заболеванием [20], был прогнозируемым. Важно, что ни дебют, ни постепенное прогрессирование подагры, вплоть до стойкого

артрита, сопровождающегося повышением острофазовых показателей, не повлияло на течение ССЛ. Тем не менее, значение подагры для больных ССЛ нельзя недооценивать. Так, по данным довольно крупного исследования, включившего 154 пациента с ССЛ и 154 человека сопоставимого пола и возраста в качестве контрольной группы, при ССЛ вероятность наличия метаболического синдрома (МС) была намного выше: 42,90% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 34,9–51,1%) и 28,57% (95% ДИ: 21,6–36,4%) соответственно; отношение шансов (ОШ) – 1,88 (95% ДИ: 1,17–3,01);  $p=0,009$  [21]. При этом распространенность МС и количество компонентов МС нарастали с увеличением концентрации МК как у мужчин, так и у женщин ( $p<0,001$  в обоих случаях). Известно, что наличие МС – едва ли не непрменный атрибут подагры, как и описанная взаимосвязь между уровнями МК сыворотки, МС и его составляющими [22]. Таким образом, наличие у нашего пациента всех компонентов МС (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия) при крайне высоких значениях МК легко объяснить. М. Kozan и соавт. [23], обследовав 65 пациентов с ССЛ в случае 2-недельного отсутствия приступов и 38 здоровых лиц соответствующего возраста и пола, исключая лиц с воспалительными или сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, установили, что пациенты с ССЛ имели втрое больший уровень СРБ в крови по сравнению с группой контроля ( $9,6\pm 10,6$  и  $3,1\pm 3,6$  мг/л соответственно;  $p<0,001$ ). Также, по данным двухмерной эхокардиографии, у них отмечались большие скорость пульсовой волны ( $p<0,005$ ) и толщина эпикардиальной жировой ткани ( $p<0,05$ ), и все три параметра положительно коррелировали между собой. Тяжелую подагру также характеризует наличие хронического воспаления, которое увеличивает риск сердечно-сосудистой и общей смертности у таких больных [24]. Возможность подобных закономерностей обсуждается и применительно к ССЛ, которая, как было показано, характеризуется схожим механизмом развития воспаления [25]. Можно предположить, что, несмотря на раннее развитие у нашего пациента инфаркта миокарда (в 47-летнем возрасте), сознательный отказ от лекарственной терапии, наличие вышеупомянутых факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы и почек, включая МС, ХБП и подагру, именно длительный прием колхицина явился в данном случае действенным средством вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании LoDoCo2 продемонстрирована эффективность и безопасность низких доз колхицина для вторичной профилактики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). У подавляющего большинства из них в анамнезе имелся острый коронарный синдром на фоне статиновой и антитромботической терапии. В частности, в то время как колхицин резко снижал риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, спонтанного инфаркта миокарда, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) с коэффициентом риска 0,69 (95% ДИ: 0,57–0,83), защитные эффекты наблюдались во всех компонентах первичной конечной точки и были одинаковыми в большинстве подгрупп [26]. По данным D.H. Solomon и соавт. [27], применение колхицина также ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой.

P. Langevitz и соавт. отмечают, что, несмотря на хроническое воспаление, частота ИБС у больных ССЛ в возрасте  $>40$  лет (15,5%) сопоставима с таковой в контрольной группе, в которую включены не страдающие ССЛ супруги (11,2%), и популяционными показателями (16%) и в 2 раза меньше, чем у пациентов с другими воспалительными заболеваниями (30,2%;  $p<0,05$ ), что авторы связывают с длительным использованием при ССЛ колхицина [28].

Можно предположить, что не менее эффективным средством профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может быть и терапия ингибиторами ИЛ-1. Так, основополагающее для доказательства главной роли в процессе атерогенеза хронического воспаления в целом и ИЛ-1 в частности исследование CANTOS показало, что длительная медикаментозная ингибция ИЛ-1 $\beta$  приводит к существенному снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатальных сердечно-сосудистых событий и риска госпитализации из-за нестабильной стенокардии [29], в том числе при наличии ХБП [30], а также к предотвращению приступов подагрического артрита у пациентов с подагрой и развития подагры у пациентов с асимптоматической гиперурикемией [31].

Выявлены первые доказательства положительного эффекта блокады ИЛ-1 у больных РА с ИБС и без ИБС, получавших анакинру. Исследование показало значительное улучшение не только резерва коронарного кровотока, артериальной податливости и фракции выброса, но также маркеров апоптотического и окислительного стресса [32].

Отсутствие, казалось, ожидаемого эффекта от профилактического приема колхицина, причем в максимальной рекомендуемой для длительного применения у пациентов с подагрой дозе (1 мг/сут.), контрастирует с таковым в отношении ССЛ, а причинами этого могут быть стойко высокий уровень МК, превышающий 700 мкмоль/л, наличие у пациента ХСН, ХБП, МС и ИБС, которые также ассоциируются с тяжелым течением подагры [33].

Несомненно также неблагоприятное влияние на частоту приступов подагры злоупотребления алкоголем, имеющегося в анамнезе у пациента. Эпизодическое употребление алкоголя независимо от типа алкогольного напитка, в том числе в умеренных количествах, было связано с повышенным риском повторных приступов подагры [34].

Тем не менее, нельзя исключить влияние собственно ССЛ на прогрессирование и тяжесть подагры. A. Balkarli и соавт. [35] провели сравнительное исследование 71 пациента с диагнозом подагры и 50 здоровых добровольцев на наличие мутаций гена *MEFV* (при отсутствии клинических проявлений ССЛ). Разницы по частоте обнаружения вариантных аллелей *MEFV* в группах не было (33,8% у больных подагрой и 26% – в контроле), но у пациентов с подагрой и мутантными аллелями гена *MEFV* интервалы между первыми двумя приступами подагрического артрита были короче ( $p=0,014$ ), среднее количество тромбоцитов выше ( $p=0,014$ ), а вероятность наличия тофусов больше, чем у не имеющих *MEFV* (8,5% и 1,4% соответственно;  $p=0,005$ ).

Однако аналогичная работа I. Sagi и соавт., включившая 97 пациентов с первичной подагрой и 100 сопоставимых по возрасту и полу здоровых лиц, составивших группу контроля, не показала различий ни по частоте мутаций *MEFV* в группах (22,7% и 24% соответственно), ни по клиническим проявлениям подагры между пациентами с наличием и отсутствием мутаций *MEFV* [36]. Схожие результаты были

получены F. Salehzadeh и соавт. [37], однако размер выборки основной группы был слишком мал (24 пациента с подагрой, и только 5 из них носители одного из 12 патогенных аллелей *MEFV*). Тем не менее, независимо от полученного результата подобные исследования важны с точки зрения необходимости более глубокого понимания патогенеза подагры в целом.

Применение анакинры у нашего пациента также можно считать профилактическим для развития амилоидоза и СД2. ИЛ-1 является индуктором сывороточного амилоида А (САА), уровень которого обычно повышен при некоторых хронических воспалительных заболеваниях, включая ССЛ. При отсутствии адекватного лечения болезни, опосредованные ИЛ-1, такие как ССЛ, приводят к почечной недостаточности из-за отложений амилоида. Однако лечение анакинрой заметно снижает уровень САА и улучшает функцию почек [38–40]. Отложения амилоида также наблюдались в островках, продуцирующих инсулин, где они могут способствовать развитию СД2 [41].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol.* 2017;241(2):123-139. doi: 10.1002/path.4812
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, 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
- Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):157-163. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.005
- Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(8):832-842. doi: 10.1038/ni.3777
- 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. doi: 10.1016/s1074-7613(04)00046-9
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine.* 2021;88(2):105092. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105092
- Елисеев МС, Чикина МН, Новикова АМ. Применение колхицина при подагре. *Медицинский совет.* 2021;(10):148-153. [Eliseev MS, Chikina MN, Novikova AM. Colchicine for gout. *Medical Council.* 2021;(10):148-153 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-148-153
- Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-668. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
- Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4):797-807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5
- Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, 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
- Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol.* 2009;146(5):467-478. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07733.x
- Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794-1803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932
- Melikoglu MA. Two birds with one stone: Anakinra for both gout and familial Mediterranean fever attacks in a patient with renal transplant. *Nefrologia (Engl Ed).* 2020;40(6):680. doi: 10.1016/j.nefro.2019.11.008
- Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995
- Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/key402
- Sohar E, Gafni J, 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
- Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P, 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
- Gögebakan H, Akkececi NS, Cetin GY. Relationship between metabolic syndrome and uric acid levels in patients with familial Mediterranean fever. *Arch Iran Med.* 2019;22(10):566-573.
- Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром и подагра. *Вестник Российской академии медицинских наук.*

Внедрение новых методов лечения ССЛ и подагры, таких как применение ингибитора ИЛ-1 анакинры, может представлять значительный интерес. Но необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы подтвердить эффективность и безопасность такого лечения при недостаточной эффективности или плохой переносимости колхицина, который все еще остается краеугольным камнем ведения больных ССЛ.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- 2008;(6):29-32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome and gout. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;(6):29-32 (In Russ.)].
23. Kozan M, Ozan ZT, Demir V, Ede H. The relation of novel cardiovascular risk parameters in patients with familial Mediterranean fever. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004018823856. doi: 10.1177/2048004018823856
24. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: Результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10-19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19
25. Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:51-56. doi: 10.2174/1874192401004020051
26. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372
27. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: A cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
28. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(1):9-12.
29. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
30. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Koenig W, Libby P, Everett BM, et al. Inhibition of interleukin-1 $\beta$  by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2405-2414. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.490
31. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 $\beta$  blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
32. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, Paraskevaidis I, Katseli C, Katsimbri P, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):619-628. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193
33. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: A retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R123. doi: 10.1186/ar4303
34. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014;127(4):311-318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
35. Balkarli A, Tepeli E, Balkarli H, Kaya A, Cobankara V. A variant allele of the Mediterranean-fever gene increases the severity of gout. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):338-346. doi: 10.1111/1756-185X.12872
36. Sari I, Simsek I, Tunca Y, Kisacik B, Erdem H, Pay S, et al. Existe uma relação entre a artrite gotosa e as mutações genéticas da febre familiar do Mediterrâneo? [Is there a relationship between gouty arthritis and Mediterranean fever gene mutations?]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):325-329 (In Portuguese). doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.008
37. Salehzadeh F, Mohammadikebar Y, Haghi RN, Asl SH, Enteshary A. Familial Mediterranean fever gene mutations and gout as an auto-inflammatory arthropathy. *Med Arch*. 2019;73(1):55-57. doi: 10.5455/medarh.2019.73.55-57
38. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jéru I, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1898-1901. doi: 10.1093/ndt/gfr528
39. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):209-210. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8
40. Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):676-678. doi: 10.1093/ndt/gfn646
41. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, Hull RL, Tannahill GM, Sharp FA, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes. *Nat Immunol*. 2010;11(10):897-904. doi: 10.1038/ni.1935

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Черемушкина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

Короткова Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>