

Management and Special Situations. *J. Crohns Colitis*. 2017; 11 (2): 135–149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.

47. *Варданян А.В., Кашиников В.Н., Болихов К.В., Халиф И.Л.* Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. *Колопроктология*. 2011; 3 (37): 20–23.

48. *Van Assche GV, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, Vos MD, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J. Crohns Colitis*. 2010; 4: 63–101. doi: 10.1016/j.crohns.2009.09.009.

49. *Bernell O, Lapidus A, Hellers G.* Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Ann. Surg.* 2000; 231 (1): 38–45.

50. *Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е.* Болезнь Крона в детском возрасте. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2002; 2: 17–20.

51. *Водилова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л.* Особенности течения болезни Крона в детском возрасте. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии*. 2003; 11 (6): 69–73.

52. *Мазанкова Л.Н., Водилова О.В., Халиф И.Л.* Осложнения болезни Крона у детей. *Колопроктология*. 2004; 3 (9): 30–35.

53. *Puntis J, Mcneish AS, Allan RN.* Long term prognosis of Crohn's disease with onset in childhood and adolescence. *Gut*. 1984; 25: 329–336.

54. *Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM.* Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut*. 1991; 32: 491–495.

55. *Rice HE, Chuang E.* Current management of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 1999; 8 (4): 221–228.

56. *Щербакова О.В., Ионон А.Л., Лука В.А.* Опыт оперативного лечения детей с воспалительными заболеваниями толстой кишки. *Детская хирургия*. 2007; 2: 12–14.

57. *Diefenbach KA, Breuer CK.* Pediatric inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (20): 3204–3212. doi: 10.3748/wjg.v12.20.3204.

58. *Va'ath ME, Mahmalat MW, Kapur P, Smith NP, Dalzell AM, Casson DH, Lamont GL, Baillie CT.* Surgical management of inflammatory bowel disease. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 (4): 312–316. doi: 10.1136/adc.2006.096875.

59. *Федулова Э.Н., Потехин П.П., Лукоянова Г.М., Рожденкин Е.А., Тутина О.А., Федорова О.В. Богомолов А.Р.,*

Абрамов С.А., Лобанова Е.В., Шумилова О.В. Сложность диагностического поиска в верификации болезни Крона у детей. *Клинический случай. Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (2): 115–122.

60. *Алиева Э.И.* Абдоминальный болевой синдром при болезни Крона у детей (клинические случаи). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 1 (101): 107–109.

61. *Лукьянова Г.М., Цирдава Г.Ю., Рожденкин Е.А., Федулова Э.Н., Тутина О.А.* Болезнь Крона. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009; 1: 41.

62. *Щербакова О.В., Ионон А.Л.* Современные подходы к хирургическому лечению болезни Крона у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 2 (4): 21–27.

63. *Поддубный И. В., Врублевский С. Г., Алиева Э.И., Козлов М.Ю., Трунов В.О., Щербакова О.В., Глазунов А.А., Мордвин П.А., Куренков И.В.* Лапароскопические резекции кишечника у детей с болезнью Крона. *Педиатрия*. 2015; 94 (6): 79–81.

64. *Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA, Winter HS, Baldassano RN, Abramson O, Smith T, Heyman MB.* Incidence of Strictureing and Penetrating Complications of Crohn's Disease Diagnosed in Pediatric Patients. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2010; 16 (4): 638–644. doi: 10.1002/ibd.21099.

65. *Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J, Wewer V.* Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007–2009. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17 (12): 2541–2550. doi: 10.1002/ibd.21654.

66. *Boualid M, Salleron J, Turck D, Fumery M, Savoye G, Dupas JL, Lerebours E, Duhamel A, Merle V, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C.* Long-term outcome after first intestinal resection in paediatric-onset Crohn's disease: A population-based study. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013; 19 (1): 7–14. doi: 10.1002/ibd.23004.

67. *Blackburn SC, Wiskin AE, Barnes C, Dick K, Afzal NA, Griffiths DM, Beattie RM, Stanton MP.* Surgery for children with Crohn's disease: indications, complications and outcome. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99: 420–426. doi: 10.1136/archdischild-2013-305214.

68. *Hojsak I, Kolacek S, Hansen LF, Bronsky J, Piekhala M, Lionetti P, Skaba R, Kolho KL.* Long-term outcomes after elective ileocecal resection in children with active localized Crohn's disease—a multicenter European study. *J. Pediatr. Surg.* 2015; 50 (10): 1630–1635. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.054.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-165-172

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-165-172>

Е.С. Жолобова, Н.Г. Сейланова, С.Б. Крутихина

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕРАПИЮ ДРЕВНЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартакровна – д.м.н., проф.

каф. детских болезней Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова МЗ РФ

Адрес: Россия, 119881, г. Москва,

ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1

Тел.: (499) 248-40-41, E-mail: zholobova_1959@mail.ru

Статья поступила 11.10.17,

принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Zholobova Elena Spartakovna – MD., prof. of

Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University

Address: Russia, 119881, Moscow,

B. Pirogovskaya str., 19/1

Tel.: (499) 248-40-41, E-mail: zholobova_1959@mail.ru

Received on Oct. 11, 2017,

submitted for publication on Nov. 17, 2017.



Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – наследственное аутовоспалительное заболевание, известное со времен античности, которое характеризуется повторяющимися и самостоятельно купирующимися эпизодами фебрильной лихорадки (приступами), серозитом (перитонитом, реже плевритом), синовитом и иногда кожной сыпью. ССЛ – самое распространенное заболевание из всех аутовоспалительных синдромов. ССЛ распространена среди этнических групп, относящихся к средиземноморскому бассейну, особенно среди армян, арабов, евреев, турок, североафриканцев и потомков арабов. ССЛ – наследственное заболевание, связанное с мутацией гена *MEFV* и производством белка пирин аномальной структуры. Ген *MEFV* расположен на коротком плече хромосомы 16p13.3. Ген содержит 10 экзонов, кодирующих последовательность из 781 аминокислоты в составе белка пирин. К настоящему времени известно более 300 вариантов повреждений гена *MEFV*, которые могут привести к развитию клинической картины ССЛ. В случае образования дефектного пирин в связи с мутацией в гене *MEFV*, вероятно, нарушается ингибирование специфической инфламмосомы и происходит неконтролируемое избыточное производство провоспалительных цитокинов $IL1\beta$, что и приводит к развитию лихорадки и других воспалительных проявлений заболевания. Клинические проявления заболевания заключаются во внезапных эпизодах фебрильной лихорадки и тяжелым болевым синдромом в связи с развитием серозитов (перитонитом, плевритом), а также синовитом. Самым тяжелым проявлением ССЛ является амилоидоз с поражением почек, что может привести к летальному исходу. Особенно сложна диагностика ССЛ в странах, не относящихся к региону средиземноморского бассейна. В дебюте ССЛ часто нет полной клинической картины, поэтому первый эпизод заболевания, начинающийся обычно с лихорадки и болей в животе, в ряде случаев распознается как острая хирургическая патология, что приводит к проведению неоправданных аппендэктомий и лапаротомий. Для диагностики ССЛ используются критерии Tel-Hashomer. В лечении ССЛ с 1972 г. используется колхицин, который позволяет уменьшить выраженность приступов и предотвратить риск развития вторичного амилоидоза. Однако у 5–10% пациентов выявляется неэффективность колхицина или побочные эффекты. Для лечения колхицинрезистентных и нетолерантных пациентов проводились попытки применения генно-инженерных биологических препаратов, особенно тех, которые блокируют активность провоспалительного $IL1$, к ним относятся препараты анакинра, риланоцепт, канакинумаб. Наиболее обширная база использования у колхицинрезистентных пациентов с ССЛ препарата канакинумаб. Проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование канакинумаба с использованием зонтичного протокола (т.е. исследования различных доз препарата при нескольких аутовоспалительных заболеваниях). Исследование убедительно показало эффективность и безопасность канакинумаба при лечении колхицинрезистентной ССЛ. FDA одобрил канакинумаб для лечения периодических наследственных лихорадок. В 2017 г. препарат канакинумаб зарегистрирован в России по показаниям колхицинрезистентной ССЛ с 2-летнего возраста.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), пирин, колхицин, колхицинрезистентность, канакинумаб.

Цит.: Е.С. Жолобова, Н.Г. Сейланова, С.Б. Крутихина. Семейная средиземноморская лихорадка: новый взгляд на терапию древнего заболевания. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 165–172.

E.S. Zholobova, N.G. Seylanova, S.B. Krutikhina

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: A NEW APPROACH TO THE ANCIENT DISEASE THERAPY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoimmune disease that is known since antiquity, which is characterized by recurring and self-stopping episodes of febrile fever (seizures), serositis (peritonitis, rarely pleurisy), synovitis and sometimes skin rash. FMF is the most common disease of all autoimmune syndromes. FMF is common among ethnic groups belonging to the Mediterranean basin, especially among Armenians, Arabs, Jews, Turks, North Africans and Arabs descendants. FMF is a hereditary disease associated with the *MEFV* gene mutation and abnormal structure of the pyrin protein production. The *MEFV* gene is located on the chromosome 16p13.3 short arm. The gene contains 10 exons that encode a sequence of 781 aminoacids in the pyrin protein. Now there are more than 300 variants of *MEFV* gene damage, which can lead to FMF clinical picture development. If a defective pyrin is formed due to a *MEFV* gene mutation, the specific inflammasome inhibition is likely to be disrupted and the uncontrolled over production of the pro-inflammatory cytokines $IL1\beta$ occurs, which cause fever and other inflammatory disease

manifestations. Disease clinical manifestations are sudden episodes of febrile fever and severe pain syndrome due to serosites (peritonitis, pleurisy) development and synovitis. The most severe FMF manifestation is amyloidosis with kidney damage, which can lead to lethal outcome. FMF diagnostics is especially difficult in countries outside the Mediterranean basin region. In FMF debut there is often no complete clinical picture, so the first disease episode usually starting with fever and abdominal pain, is sometimes recognized as an acute surgical pathology, leading to unnecessary appendectomy and laparotomy. Tel-Hashomer criteria are used to diagnose FMF. In FMF treatment since 1972, colchicine is used, which reduces seizures severity and prevents the risk of secondary amyloidosis. However, 5–10% of patients have colchicine inefficiency or side effects. For colchicine-resistant and intolerant patients treatment, genetically engineered biological preparations were used, especially those that block pro-inflammatory IL1 activity, such as anakinra, rilonacept, and canakinumab. Canakinumab has most extensive base of use in colchicine-resistant patients with FMF. An international multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of canakinumab was performed using an umbrella protocol (i.e., examining different drug doses in several auto-inflammatory diseases). The study convincingly demonstrated the efficacy and safety of canakinumab in colchicine-resistant FMF treatment. The FDA approved canakinumab for treatment of recurrent hereditary fevers. In 2017, the drug canakinumab was registered in Russia according to the indications of colchicine-resistant FMF from 2 years age.

Keywords: *familial Mediterranean fever, pyrine, colchicine, colchicine-resistance, canakinumab.*

Quote: *E.S. Zholobova, N.G. Seylanova, S.B. Krutikhina. Familial Mediterranean fever: a new approach to the ancient disease therapy. Peditria. 2017; 96 (6): 165–172.*

Семейная средиземноморская дихорадка (ССЛ) – наследственное аутовоспалительное заболевание, которое характеризуется повторяющимися и самостоятельно купирующимися эпизодами фебрильной лихорадки (приступами), которые сопровождаются серозитом (перитонитом, реже плевритом), синовитом, иногда кожной сыпью и другими симптомами [1–3].

Существуют различные названия этого заболевания – семейная средиземноморская лихорадка – Familial Mediterranean fever (FMF), синдром Рейманна, болезнь Сигала–Маму, пароксизмальный полисерозит. В России это заболевание более известно под названием «периодическая болезнь» (ПБ). ССЛ известна с древних времен и, хотя патогенез этого заболевания изучен относительно недавно, клинические описания ССЛ встречаются еще со времен античности. В трудах Галена описана циклическая лихорадка, которую он связывал с лунными фазами. Первое подробное описание именно ССЛ было опубликовано в 1945 г. в работе Siegal, который описал 10 случаев этого заболевания. Современное название было принято в 1958 г., когда выявили генетическую природу заболевания. В 1997 г. двумя группами ученых из Америки и Франции был выявлен ген *MEFV* на хромосоме 16, кодирующий специфический протеин, который американскими учеными был назван «пирин», а французскими – «маренострин». Дефект этого гена и является причиной развития ССЛ [4].

ССЛ – самое распространенное заболевание из всех аутовоспалительных синдромов [5, 6]. ССЛ распространена среди этнических групп, относящихся к средиземноморскому бассейну, особенно среди армян, арабов, евреев, турок, североафриканцев и потомков арабов. Распространенность среди евреев-неашкенази оценивается, по данным разных авторов, от 1 на 250 [7] до 1 на 1000 [8], среди евреев-ашкенази – 1 на 73 000 [7, 9], среди армян – от 1 на 150 [10] до 1 на 500 [10, 11], среди турок – 1 на 1000 и среди

арабов – 1 на 2600. Однако случаи этого заболевания описаны в самых разных странах, включая Кубу, Бельгию, Италию, Японию, Китай. Распространенность заболевания несколько выше среди мужчин, чем среди женщин [12]. Начало заболевания преимущественно приходится на детский возраст. Средним возрастом первых проявлений болезни, по данным разных авторов, является 7–8 лет [13]. В 90% случаев первый приступ ССЛ происходит до 20 лет [12]. По данным Соçkun S. и соавт., в турецкой популяции дебют заболевания от 0 до 9 лет отмечался у 52% процентов, от 10 до 19 лет – у 30% и от 20 до 29 лет – у 10% [14]. Среди 36 пациентов с генетически подтвержденной ССЛ, наблюдающихся в университетской детской клинической больнице МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва), первые признаки заболевания появились в возрасте до 5 лет, средний возраст начала заболевания составил $2,43 \pm 3,32$ лет [15].

ССЛ – наследственное заболевание, связанное с мутацией гена *MEFV* и производством белка пирин аномальной структуры. Некоторыми исследователями было сделано предположение, что сохранение в популяции таких мутаций является следствием эволюционного преимущества для выработки резистентности к ряду эндемических патогенов, таких как *Yersinia*, *Clostridium*, *Vibrio parahaemolyticus* *VopS*, *Histophilus somni* *IbpA*, *Burkholderia* и других микроорганизмов [3]. В частности, токсин *Yersinia pestis* (бактерии, являющейся возбудителем чумы, эпидемии которой унесли жизни до 50% жителей Европы в XIV веке), нацеливается и ингибирует пирин в нормальной ситуации, что объясняет эффективный контроль этой бактерией секреции провоспалительных цитокинов – $IL1\beta$ и $IL18$ путем нарушения работы пириновой инфламмосомы, которая отвечает за выработку активных цитокинов. У людей, у которых активность выработки этих цитокинов аномально превышена, как в случае с ССЛ, в

связи с активностью мутантного пирина, предполагается появление специфической резистентности к этому важному фактору патогенности бактерии, что, по-видимому, явилось причиной их выживания в условиях эпидемии и закрепления мутации [16, 17]. Пирин играет ключевую роль в системе врожденного иммунитета, так как является компонентом-регулятором специфической инфламмосомы NALP3, внутриклеточного комплекса, требующегося для превращения проинтерлейкина (IL)-1 β в IL1 β и ответа для элиминации патогенов [18, 19]. В случае образования дефектного пирина в связи с мутацией в гене *MEFV* нарушается ингибирование инфламмосомы и происходит неконтролируемое избыточное производство провоспалительных цитокинов IL1 β [12], что и приводит к развитию лихорадки и других воспалительных проявлений заболевания. Однако конкретная роль измененного пирина не до конца выяснена: с одной стороны, предполагается, что ССЛ вызывает потеря функции пирина как ингибитора IL1 β , с другой стороны, существуют данные об увеличении активности пирина и его провоспалительного действия на IL1 β [20]. Антивоспалительная роль пирина включает ингибирование каспазы-1 и продукции IL1 β , провоспалительная роль пирина предполагает его участие в качестве составной части пириновой инфламмосомы, задействованной в дополнительной выработке IL1 β [21].

Ген *MEFV* расположен на коротком плече хромосомы 16p13.3, содержит 10 экзонов, кодирующих последовательность из 781 аминокислоты в составе белка пирина. К настоящему времени известно более 300 повреждений гена *MEFV*, которые могут привести к развитию клинической картины ССЛ. В средиземноморском регионе, в странах с высокой частотой ССЛ около 85% пациентов имеют одну из следующих мутаций: *pM694V*, *pM694I*, *pM680I*, *pV726A* или *pE148q* [14]. Корреляция генотипа и фенотипа не до конца определена для пациентов с этим заболеванием, однако в ряде исследований *pM694V* мутация ассоциируется с более тяжелым, в то время как *pV726A* и *pE148q* – с более легким течением [22]. Хотя ССЛ определяется как ауто-сомно-рецессивное заболевание, приблизительно 25% пациентов имеют только одну мутацию, а 10–20% не несут в своем генотипе ни одной из известных мутаций [1]. Также в некоторых семьях заболевание демонстрирует черты ауто-сомно-доминантного наследования [3]. В связи с этим некоторыми учеными высказывается мнение о возможности обозначения этого заболевания как ауто-сомно-доминантного с переменной пенетрантностью, поскольку гетерозиготность также ассоциируется с клинической картиной ССЛ [23].

В разных популяциях частота пациентов гомозиготных, компаунд-гетерозиготных (имеющих две разные мутации *MEFV*) и не несущих известных мутаций различна. Так, в республике Армения не зарегистрировано пациентов с ССЛ, не имеющих мутаций *MEFV*, при этом около

80% пациентов несут две или более мутаций, а 19% – гетерозиготны [10]. В израильской популяции 66% имеют две и более мутаций, 1/3 всех пациентов – единичную мутацию и около 3,6% не имеют определенной мутации [24]. В исследовании японских авторов среди 116 пациентов ССЛ только 1,7% были гомозиготными, 57,8% – компаунд-гетерозиготными и 40,5% – гомозиготными по одной *MEFV* мутации [25]. В другом японском исследовании сообщается, что около 13% пациентов с ССЛ вообще не имеют известных мутаций [26].

Клинические проявления заболевания заключаются во внезапных эпизодах фебрильной лихорадки и тяжелом болевом синдроме, обусловленном развитием серозитов одной или нескольких локализаций (перитонит, плеврит), а также синовитов. В среднем приступ ССЛ продолжается 1–3 дня и разрешается спонтанно [12]. Во внеприступном периоде самочувствие пациентов с ССЛ не страдает. Длительность приступов и их частота значительно варьируют. В турецкой популяции при анализе 383 пациентов с ССЛ у 46% продолжительность приступов составляла 24–72 ч, менее чем у 10% – превышала 7 дней и еще у 10% – менее одного дня. Частота приступов в течение года также сильно варьирует: у 52% – от 1 до 10 приступов в год, у 15% количество приступов в год может достигать 20. В этой группе была выявлена слабая отрицательная корреляция между продолжительностью приступов и их количеством в году [14].

Лихорадка является самым частым и, как правило, первым симптомом заболевания, температура тела достигает 38–40 °С, ей может предшествовать продромальный синдром в виде дискомфорта, психических и эмоциональных нарушений. Абдоминалгия – также наиболее частый синдром, встречающийся у 95% пациентов. Боль в животе может быть локализованной или переходить в генерализованную форму. Другое частое проявление ССЛ – артрит, преимущественно представленный моноартритом крупных суставов нижних конечностей, реже встречаются артралгии [12]. Рано начавшееся заболевание и его тяжелое течение часто сопровождаются миалгиями и кожной сыпью по типу «рожеподобной» эритемы. У 1/3 пациентов встречается односторонний плеврит, сопровождающийся болями в грудной клетке. Перикардит отмечается у менее чем 1% пациентов. Другие проявления включают воспалительные заболевания малого таза, в т.ч. воспаление влагалищной оболочки яичек с болезненным отеком мошонки, имитирующее перекрут яичка или орхит [12]. Во время приступа у пациентов отмечается повышение острофазовых показателей, таких как СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А (SAA), гаптоглобина [2, 12]. Также характерен лейкоцитоз с нейтрофиллезом. Могут быть выявлены транзиторная микрогематурия и протеинурия в приступный период, но стойкая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут указывает на развитие амилоидоза

Педиатрические критерии диагностики периодической болезни [28]

Критерии	Трактовка
Лихорадка	Аксиллярная $t > 38^{\circ}\text{C}$, продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Боли в животе	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Боли в грудной клетке	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Артрит	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов, олигоартрит
Наследственность по ПБ	Кровное родство родителей; Случаи ССЛ, амилоидоза и почечной недостаточности в семье

почек, что должно быть подтверждено биопсией костного мозга, подкожной жировой клетчатки в околопупочной области или слизистой оболочки прямой кишки [12].

Тяжесть заболевания и количество клинических симптомов зависят от характера мутации: так, Pan Ven-Zvi и соавт. выявили, что при отсутствии мутаций преобладает легкая форма заболевания (у 57,4%), среди гетерозиготных пациентов тяжелая форма составляет 51,7%, в то время как среди гомозиготных пациентов с мутацией pM694V тяжелая форма встречается у 89,4% [1].

Самым тяжелым проявлением ССЛ являются амилоидоз и поражение почек, что может привести к летальному исходу. Вторичный амилоидоз выражается отложением амилоида в клубочковом аппарате почек и приводит к почечной недостаточности [12]. Выявлено, что хроническая почечная недостаточность достоверно чаще развивается у пациентов, гомозиготных по pM694V [1].

ССЛ может ассоциироваться с другими воспалительными заболеваниями, такими как пурпура Шенлена–Геноха, узелковый полиартериит, синдром Бехчета, хронический артрит, системная красная волчанка, острая ревматическая лихорадка, спондилоартрит, постстрептококковый гломерулонефрит, увеит и воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) [27].

Диагностика ССЛ основывается на клинических критериях, данных семейного анамнеза, этнической принадлежности, результатах генетического анализа на наличие известных мутаций в *MEFV* и эффективности терапии колхицином. Однако индивидуальные особенности заболевания, разнообразие характера клинических проявлений и вариабельность результатов генетических исследований вплоть до отсутствия известных мутаций у пациентов с яркой клинической картиной ССЛ затрудняют диагностику. В 1997 г. были предложены критерии диагноза Tel-Nashomer [12].

В соответствии с предложенными критериями диагноз ССЛ может быть поставлен, если имеют место два больших критерия или один большой и два малых. Диагноз считается вероятным, если присутствуют один большой и один малый критерий (см. рисунок).

Генетические исследования основываются на выявлении мутаций в гене *MEFV* с использованием ПЦР-основанного двойного стандартного



Рисунок. Критерии Tel-Nashomer (1997).

автоматического секвенирования. Попытка расширить клинические критерии для диагностики ССЛ у взрослых пациентов оказалась успешной в связи с высокой чувствительностью и специфичностью, однако у детей специфичность оказалась низкой в связи с недостаточной способностью детей раннего возраста описать свои симптомы [12, 28]. Новые критерии для диагностики ССЛ у детей были предложены турецким учеными (см. таблицу) [28].

Диагноз ССЛ может быть поставлен при наличии 2 и более из 5 представленных критериев.

Дифференциальная диагностика ССЛ проводится с другими аутовоспалительными синдромами [29], аутоиммунными заболеваниями, такими как системная форма ювенильного идиопатического артрита [30], воспалительными заболеваниями кишечника [31], сопровождающимися лихорадкой, болями в животе, поражением суставов. Особенно сложна диагностика ССЛ в странах, не относящихся к региону средиземноморского бассейна. В дебюте ССЛ часто нет полной клинической картины, поэтому первый эпизод заболевания, начинающийся обычно с лихорадки и болей в животе, в ряде случаев распознается как острая хирургическая патология, что приводит к проведению неоправданных аппендэктомий и лапаротомий. Так, по данным исследования в турецкой популяции, среди пациентов с ССЛ частота аппендэктомий составляет 8,9% [14]. В УДКБ МГМУ им. И.М. Сеченова среди 36 наблюдаемых детей с ССЛ у 16,6% проведена аппендэктомия до установления диагноза [15].

В лечении ССЛ с 1972 г. используется колхицин, который позволяет уменьшить выраженность приступов и предотвратить риск развития вторичного амилоидоза [4]. Однако первая попытка рассмотреть применение колхицина с

позиции современных критериев эффективности и безопасности оказалась недостаточно удачной в связи с тем, что большое количество исследований было проведено в прошлом столетии, когда еще не были разработаны современные дизайны исследований. Позднее Е. Demirkaya и соавт. проанализировали большое количество работ, посвященных лечению ССЛ, что позволило им подтвердить возможность использования колхицина для лечения ССЛ и предотвращения вторичного амилоидоза [32].

Колхицин представляет собой алкалоид, выделенный из клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum Speciosum Stev.*) семейства лилейных. Колхицин обладает антимитотической активностью, угнетает лейко- и лимфопоэз, уменьшает утилизацию глюкозы фагоцитирующими и нефагоцитирующими лейкоцитами, стабилизирует мембраны лизосом нейтрофилов, препятствует образованию амилоидных фибрилл. Согласно современным представлениям, основным механизмом действия колхицина является дезорганизация тубулина микротрубочек. Это ведет к последующему нарушению регуляции многочисленных путей развития воспаления и модуляции врожденного иммунитета. Колхицин также обладает антифибротической активностью [33].

Недавно опубликован анализ эффективности терапии ССЛ, основанный на данных о 121 пациенте с ССЛ из базы Eurofever Registry (EF) и литературных данных о 139 пациентах с ССЛ из различных европейских ревматологических центров. Результаты анализа свидетельствуют, что полная эффективность колхицина у больных ССЛ составляет 62%, неполная – у 36%, отсутствие эффекта зарегистрировано у 1,7%. Побочные эффекты зафиксированы в 5 случаях. Эффективность колхицина по результатам рандомизированных контролируемых исследований соответствует степени достоверности 1b [34]. У $2/3$ пациентов развивается полная ремиссия на фоне терапии колхицином, у $1/3$ – частичная. Постоянный прием колхицина предотвращает развитие вторичного амилоидоза. Однако у 5–10% пациентов выявляются неэффективность колхицина или побочные эффекты [34]. По другим данным, представляющим обзор терапии ССЛ, колхицин в дозе 1,5–2 мг в день оказался высокоэффективным и полностью купировал приступы заболевания у 60% пациентов, достоверно снижал частоту приступов и выраженность клинических проявлений у 20–30% и оставался неэффективным у 10% [35].

Большинство сообщений об использовании у колхицинрезистентных пациентов генно-инженерных препаратов, блокирующих эффекты IL1 – анакинры и канакинумаба – демонстрируют полное купирование приступов и нормализацию острофазовых показателей [35–37]. Препараты, представляющие ингибиторы фактора некроза опухолей α (ФНО α), такие как этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб, использовались

у отдельных пациентов с затяжным артритом и оказывали полный или частичный эффект в виде уменьшения приступов [36]. Однако среди биологических препаратов по показанию «колхицинрезистентная ССЛ» официально зарегистрирован в США, Европейских странах, в т.ч. в России, только канакинумаб.

У пациентов с колхицинрезистентной ССЛ имеется опыт применения анакинры. Анакинра является негликозилированной рекомбинантной формой человеческого антагониста IL1-рецепторов, препятствует связыванию IL1 с рецептором. Препарат с быстрым полураспадом, поэтому назначается ежедневно подкожно в дозе 100 мг/день для взрослых и в дозе 1–2 мг/кг/день для детей. Последние систематические обзоры литературы суммируют результаты 22 статей о лечении 64 пациентов с ССЛ; среди тех пациентов, кто получал анакинру, полный эффект получен у 76,5%, частичный ответ – у 18,8% пациентов. Анакинра также была эффективна у 19 пациентов с амилоидозом, включая пациентов с трансплантацией почек. Главный недостаток этого лекарственного препарата заключается в его коротком периоде полужизни, что обуславливает необходимость ежедневного подкожного введения, сопровождающегося болевой реакцией на инъекции [35].

Еще один препарат, который используется в лечении колхицинрезистентной ССЛ – рилонацепт, представляет собой IL1-рецептор связывающий белок, который блокирует рецепторы IL1. Период полураспада этого вещества составляет от 6,3 до 8,6 дней; он должен применяться еженедельно путем подкожной инъекции. После использования дозы насыщения – 320 мг для взрослых, а для детей из расчета 4,4 мг/кг, лечение продолжается применением поддерживающей дозы – 160 мг в неделю для взрослых и дозы из расчета 2,2 мг/кг в неделю для детей. рилонацепт – первое антиIL1 средство, протестированное в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 14 пациентов с ССЛ с резистентностью или непереносимостью максимально допустимых доз колхицина. У 12 из 12 пациентов, прошедших два или более курсов лечения, частота приступов в месяц существенно уменьшилась на фоне применения Рилонацепта, однако разницы в продолжительности приступов не наблюдалось. Самым распространенным побочным эффектом являлась местная реакция на введение.

Наиболее обширная доказательная база эффективного использования у колхицинрезистентных пациентов с ССЛ накоплена у препарата канакинумаба. Так, оценка эффективности и безопасности канакинумаба у 14 подростков и взрослых (у 9 с неэффективностью колхицина и у 5 с неэффективностью сочетанной терапии колхицином и анакинрой), по данным Греческого национального регистра больных с ССЛ с 2010 по 2015 гг., показала высокую эффективность канакинумаба. Все пациенты продолжали полу-

чать препарат до последнего визита (в среднем 18 месяцев), 8 из них в виде монотерапии или в комбинации с колхицином и/или глюкокортикоидами каждые 4 недели (7 пациентов), каждые 6 недель (2 пациента) и каждые 8 недель (5 больных). В результате 11 пациентов (79%) достигли полной клинической ремиссии к 2-м месяцам, а лабораторные показатели нормализовались у 92% к 3-м месяцам терапии. Оставшиеся 3 пациента достигли частичной ремиссии. Канакинумаб хорошо переносился пациентами, только у одного пациента отмечена инфекция мочевыводящих путей и у одного – вирусный гастроэнтерит [36].

Канакинумаб – это полностью человеческие моноклональные антиIL1 β -антитела, которые были разработаны для лечения нескольких аутовоспалительных заболеваний. В сравнении с другими IL1-блокирующими средствами, канакинумаб имеет самый длительный период полураспада – от 21 до 28 дней; следовательно, он может вводиться каждые 4–8 недель. Рекомендованная доза канакинумаба для пациентов с ССЛ составляет 150 мг на введение для взрослых и 2 мг/кг для детей с весом менее 40 кг, вводимая подкожно. Проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование канакинумаба с использованием зонтичного протокола (т.е. исследования различных доз препарата при нескольких аутовоспалительных заболеваниях по единому дизайну). Для тестирования эффективности и безопасности канакинумаба в исследование входили пациенты с колхицинрезистентной ССЛ, синдромом гиперглобулинемии D и TRAPS-синдромом. Объединение в одном исследовании нескольких синдромов, относящихся к семейным периодическим лихорадкам, связано с общностью их патогенеза, а именно с нарушением врожденного иммунитета в виде вовлечения IL1 как основного провоспалительного цитокина. В данное исследование из 181 пациента с наследственными периодическими лихорадками вошли 63 пациента с колхицинрезистентной ССЛ, из которых 32 получали канакинумаб в дозе 150 мг (или при весе менее 40 кг из расчета 2 мг на кг) 1 раз в 4 недели подкожно, а 31 пациент получал плацебо. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте приступов ССЛ, уровню СРБ и А-амилоида сыворотки (SAA). Эффективность определялась к 16-й неделе лечения на основании оценки активности заболевания врачом, нормализации уровня СРБ (менее 10 мг/л), уровня А-амилоида сыворотки (менее 10 мг/л). Обозначенная эффективность была достигнута у 61,29% в группе канакинумаба и только у 6,25% в группе контроля ($p < 0,0001$). Повышение дозы канакинумаба до 300 мг в 4 недели позволило увеличить эффективность до 71%. Серьезных побочных реакций терапии практически не было, ни у одного пациента с ССЛ терапия канакинумабом не была прервана из-за развития осложнений [37, 38].

Таким образом, исследование убедительно показало эффективность и безопасность канакинумаба при лечении колхицинрезистентной ССЛ. По результатам данного исследования FDA было одобрено применение канакинумаба для лечения периодических наследственных лихорадок [36]. В 2017 г. препарат канакинумаб зарегистрирован в России по показаниям колхицинрезистентной ССЛ с 2-летнего возраста.

Представляет интерес для педиатров и детских ревматологов отдельные данные по эффективности канакинумаба у пациентов детского и подросткового возраста. В Турецком регистре из 330 зарегистрированных пациентов с ССЛ 13 пациентов детского и подросткового возраста были включены в исследование по оценке эффективности препаратов ингибиторов IL1 – анакинры и канакинумаба. Из них 7 пациентов получали терапию в связи с неэффективностью колхицина и 6 – в связи с развитием вторичного амилоидоза (один из них – с нефротическим синдромом, 2 – с хронической почечной недостаточностью и 3 – с трансплантацией почек). У всех пациентов приступы ССЛ полностью купировались или была снижена их частота. У пациента с нефротическим синдромом наблюдалась частичная ремиссия. У всех больных отмечено улучшение качества жизни. Авторы делают выводы, что антиIL1-терапия может быть успешно применена у пациентов с резистентностью к колхицину и наличием амилоидоза в детском и подростковом возрасте без каких-либо побочных эффектов [39]. Обзор литературы об успешном использовании ингибиторов IL1 опубликован также Ruby Navivabi Philip J. Hashkesa. Авторами проведен анализ публикаций, начиная с первого случая успешного применения канакинумаба при ССЛ в 2007 г. до 2015 г. Авторы делают вывод, что канакинумаб – оптимальная альтернатива для подавляющего большинства пациентов с ССЛ и резистентностью к колхицину, так как канакинумаб, помимо эффективности, продемонстрировал хороший профиль безопасности [40].

Таким образом, необходима осторожность педиатров в отношении ССЛ, диагностика которой оказывается часто несвоевременной, что может приводить к неправильной тактике терапии, в т.ч. проведению неоправданных лапаротомий. Научные открытия в области генетики и патофизиологии, а также синтез новых препаратов, блокирующих активность провоспалительного цитокина IL1, и особенно препарата канакинумаб, который обладает не только высокой эффективностью и безопасностью, но и удобством применения, открывают возможности для успешного лечения ССЛ, особенно в случаях резистентности к колхицину или его непереносимости.

Конфликт интересов: авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Источники финансирования: поисково-аналитическая работа проведена без финансовой поддержки.

1. *Ilan Ben-Zvi, Corinne Herskovizh, Olga Kukuuy, Kassel Y, Grossman C, Livneh A.* Familial Mediterranean fever with out *MEFV* mutations: a case-control study. *Orphanet. Journal of Rare Diseases.* 2015; 10 (34): 2–6.
2. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология.* 2013; 1: 24–29.
3. *Davide Martorana, Francesco Bonatti, Paola Mozzi, Augusto Vaglio, Antonio Percepe.* Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian inheritance: Genes, Mutations, and Genotype. Phenotype Correlations. *Front. Immunol.* 2017; 8: 344.
4. *Marwan H. Adwan.* A brief history of familial Mediterranean fever. *Saudi Med. J.* 2015; 36 (9): 1126–1127.
5. *Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S.* Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol. Int.* 2015; 35 (10): 1733–1737.
6. Mansour Alghamdi. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36: 1707–1713.
7. *Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G.* Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43: 1314–1327.
8. *Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I.* Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet.* 2000; 355: 378–379.
9. *Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A.* The differential contribution of *MEFV* mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 145–149.
10. *Ben-Chetrit E, Hayrapetyan H, Yegiazaryan A, Shahsvaryan G, Sarkisian T.* Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33 (Suppl. 94): S15–18.
11. *Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickel J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JI.* Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 34: 168–172.
12. *David QH Wang, Leonilde Bonfrate, Ornella de Bari, Tony Y Wang, Piero Portincasa.* Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J. Genet. Syndr. Gene Ther.* 2014; 5: 248.
13. *Meral Torun Bayram, TufanÇankaya, Elçin Bora, Salih Kavukçu, AyferÜlgenalp, Alper Soylu, Mehmet Türkmen.* Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.* 2015; 35: 1393–1398.
14. *Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G.* Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J. Genet.* 2015; 94 (4): 629–635.
15. Крутихина С.Б., Горелов А.В., Сичинава И.В., Галстян Л.Р. Изучение периодической болезни у детей в условиях крупного мегаполиса. *Новый Армянский медицинский журнал.* 2016; 10 (4): 28–33.
16. *Lawton K, Chung, Yong Hwan Park, Yueting Zheng, Igor E. Brodsky, Patrick Hearing, Daniel L. Kastner, Jae Jin Chae, James B. Bliska.* The Yersinia Virulence Factor YopM Hijacks Host Kinases to Inhibit Type III Effector-Triggered Activation of the Pyrin Inflammasome. *Cell Host Microbe.* 2016; 20 (3): 296–306.
17. *Ratner D, Orning MP, Proulx MK, Wang D, Gavrillin MA, Wewers MD, Alnemri ES, Johnson PF, Lee B, Mecsas J, Kayagaki N, Goguen JD, Lien E.* The *Yersinia pestis* Effector Yop M Inhibits Pyrin Inflammasome Activation. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (12):
18. *De Torre-Minguela C, Mesa del Castillo P, Pelegrín P.* The NLRP3 and pyrin inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 43.
19. *Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD.* The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (5): 725.
20. *Ozen S, Batu ED.* The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin. Immunopathol.* 2015; 37 (4): 363–369.
21. *Bozkurt Y, Demir A, Erman B, Guel A.* Unified modeling of familial Mediterranean fever and cryopyrin associated periodic syndromes. *Computational and Mathematical Methods in Medicine.* 2015; 2015: 893507.
22. *EceA, Çakmak E, Uluca Ü, Keleşçi S, Yolbaş İ, Güneş A, Yel S, Tan İ, Şen V.* The *MEFV* mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol. Int.* 2014; 34 (2): 207–212.
23. *Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, Pras M, Pras E.* Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (6): 1862–1866.
24. *Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A.* Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.* 2003; 30 (1): 185–190.
25. *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: 439–449.
26. *Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Kawakami A, Agematsu K.* Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91: 337–343.
27. *Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakhaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E, Turkish FMF Study Group.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine.* 2005; 84: 1–11.
28. *Yalcinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, Kasapçopur O, Elhan AH, Doganay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakhaloglu A.* A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (4): 395–398.
29. *Sag E, Bilginer Y, Ozen S.* Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2017; 19 (7): 41.
30. *Li J, Zhang Y, Wang W, Zhong LQ, Song HM.* Three cases with familial Mediterranean fever mis diagnosed as juvenile idiopathic arthritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017; 55 (5): 383–387.
31. *Soichi Arasawa, Hiroshi Nakase, Yoshinao Ozaki, Norimitsu Uza, Minoru Matsuura, Tsutomu Chiba.* Mediterranean mimicker. *Lancet.* 2012; 380: 2052.
32. *Erkan Demirkaya, Burak Erer, Seza Ozen, Eldad Bene Chetrit.* Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. *Rheumatol. Int.* 2016; 36 (3): 325–333.
33. *Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB.* Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45 (3): 341–350.
34. *Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects.* Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (5): 678–685.
35. *Huri Ozdogan, Serdal Ugurlu.* Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert review of clinical immunology.* 2017; 13 (5): 393–404.
36. *Katerina Laskari, Panagiota Boura, George N. Dalekos, Alexandros Garyfallos, Dimitrios Karokis, Dimitrios Pikazis, Loukas Settas, Grigoris Skarantavos, Elena Tsitsami, Petros P. Sfikakis.* Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *The Journal of Rheumatology.* 2017; 44: 1.
37. *Lachmann H, Simon A, Anton J, Gattorno M, Kone-Paut I, Ozen S, Frenkel J, Ben-Chetrit E, Hoffman H, Zeff A, Joubert Y, Lheritier K, Speziale A, Junge G, Gregson J, De Benedetti F.* Canakinumab Improves Patient Reported Outcomes in Patients with Periodic Fever Syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75: 616.
38. *De Benedetti F, Anton J, Gattorno M, Lachmann H, Kone-Paut I, Ozen S, Frenkel J, Simon A, Zeff A, Ben-Chetrit E, Hoffman HM, Joubert Y, Lheritier K, Speziale A, Junge G.* Phase III Pivotal Umbrella Trial of Canakinumab in Patients with Autoinflammatory Periodic Fever Syndromes (Colchicine Resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75: 615–616.
39. *Birsin ZÖzçakar, Semanur Özdel, Songül Yılmaz, Didem E Kurt-Şükür, Mesiha Ekim, Fatış Yalcinkaya.* Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35: 441–446.
40. *Ruby Haviva, Philip J Hashkesa.* Canakinumab investigated for treating familial Mediterranean fever. *Expert opinion on biological therapy.* 2016; 16 (11): 1425–1434.