

## СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Р.С. Сайковский, С.В. Садовникова**

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — наиболее яркий представитель группы аутовоспалительных заболеваний. ССЛ распространена преимущественно среди жителей средиземноморского бассейна (семитских народов, жителей Турции и Армении). Это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В работе приведены история изучения ССЛ, эпидемиология, описание вариантов течения заболевания, методов лечения. **Описание клинического случая.** Пациентка, 61 год, поступила с жалобами на слабость, лихорадку, боли в суставах. Первые признаки заболевания появились в 20-летнем возрасте. При поступлении: лейкоциты  $20,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 6,7 г/дл, СОЭ 60 мм/ч, С-реактивный белок 100 мг/л, креатинин 202 мкмоль/л, мочевины 19,7 ммоль/л. В анализе мочи белок 0,25–0,30 г/л, лейкоциты единичные в препарате, эритроциты 5–10 в поле зрения. Количество белка в 1 л мочи 0,160 г. УЗ-признаки пиелозктазии обеих почек. Диагноз вначале был поставлен на основании клинической картины и подтвержден морфологически (развитие амилоидоза), а затем — с помощью генетического исследования (обнаружена мутация М694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии). **Заключение.** Клиническую картину ССЛ важно дифференцировать с другими острыми состояниями: «острым животом», инфарктом миокарда, пневмотораксом, ревматическими заболеваниями. Следует помнить, что несвоевременное установление диагноза и неправильное лечение ведут к развитию АА-амилоидоза (в 30–40% случаев) с исходом в почечную недостаточность.

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, асептическое воспаление, аутовоспалительные заболевания, возвратный асептический перитонит, полиартрит.

(Для цитирования: Сайковский Р.С., Садовникова С.В. Семейная средиземноморская лихорадка: клинический случай *Клиническая практика*. 2019; 10(1):101–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract101101-107>)

## FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: CLINICAL CASE

**R.S. Saykovskiy, S.V. Sadovnikova**

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Background.** Familial Mediterranean fever (FMF) is the brightest exponent of autoinflammatory diseases. FMF usually occurs to people of Mediterranean origin (Jews, Armenians, Azerbaijanis, Arabs, Kurds, Greeks, Turks and Italians). This is a hereditary disease with the autosomal recessive inheritance. Includes history of research, epidemiology FMF, variants of the disease course, methods of treatment. **Clinical case description.** A 61-year-old woman arrived complaining of weakness, fever, joint pain. First sign of disease showed at 20-years-old. When she came in: WBC  $20.1 \cdot 10^9/\text{l}$ , HGB 6.7 g/ml, ESR 60 mm/h, CRP 100 mg/l, CRP 202  $\mu\text{mol/L}$ , UREA 19.7 mmol/L. Quantity of protein in one liter of urine 0.160 g. Ultrasonic signs of pyelectasis in both kidneys. The diagnosis was made on the basis of characteristic attacks of fever, polyarthrits, thoracalgia of Armenian nationality patient. The diagnosis was confirmed by the detection of amyloidosis and genetic data. **Conclusion.** Knowledge of the FMF clinical profile is important for differential diagnosis with many acute conditions, e.g. acute abdomen, myocardial infarction, pneumothorax, rheumatic diseases. It is important to remember that untimely diagnosis and improper treatment lead to the development of AA-amyloidosis (30–40%) with the outcome of renal failure.

**Keywords:** familial Mediterranean fever, aseptic inflammation, auto-inflammatory diseases, recurrent aseptic peritonitis, polyarthrits.

(For citation: Saykovskiy RS, Sadovnikova SV. Familial Mediterranean Fever: Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):101–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract101101-107>)

## ОБОСНОВАНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — наследственное моногенное заболевание, характеризующее рецидивирующими эпизодами лихорадки, острых болей в животе, грудной клетке, суставах, кожными высыпаниями, развитием асептического перитонита, иногда с плевритом, артритом. Грозным осложнением заболевания является АА-амилоидоз.

### История изучения синдрома

Первые упоминания о заболевании, проявляющемся периодической лихорадкой, и болями в животе, обнаружены в армянских летописях, относящихся к XII в. («Утешение при лихорадках» Мхитара Гараци). В первой половине XX в. уже появились публикации о периодически возникающей лихорадке, сопровождающейся болями в животе и суставах. Однако началом изучения этого заболевания принято считать публикацию статьи Н. Reiman [1], в которой были описаны пациенты с периодической лихорадкой, начавшейся в детском возрасте и продолжавшейся много лет. Он же и предложил термин «периодическая болезнь». Это название закрепилось в СССР и франкоговорящих странах. Постепенно накапливались данные об этом заболевании, было установлено его преимущественное распространение среди народов бассейна Средиземного моря, доказан наследственный характер синдрома, развитие амилоидоза. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка». Вообще, заболевание имеет много синонимов: армянская болезнь, ереванская болезнь, еврейская болезнь, пароксизмальный синдром Джейнуэя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Рейманна, болезнь Сигала–Маму, периодическая болезнь). В нашей стране наибольшую известность получила монография О. Виноградовой «Периодическая болезнь» [2]. Широко изучается это заболевание в Армении [3–5], Израиле [6] и Турции [7].

### Этиология

ССЛ относится к так называемым аутовоспалительным заболеваниям. Аутовоспалительные заболевания были выделены в самостоятельную группу в 1999 г. с целью их дифференцировки от аутоиммунных заболеваний. Аутовоспалительные болезни/синдромы (human autoinflammatory diseases, HAIDs) — это гетерогенная группа редких генетических заболеваний, которые проявляются непровоцируемыми приступами воспаления, лихорадкой и клинической симптоматикой, схожей с ревматической, при отсутствии явных аутоиммунных или инфекционных причин [8].

Начинаются эти заболевания чаще в детском возрасте. В настоящее время, благодаря достижениям молекулярной биологии, генетики, иммунологии подобные заболевания рассматривают как отдельную группу аутовоспалительных заболеваний, включающую 21 нозологическую форму [9]. Среди них, кроме врожденных периодических лихорадочных синдромов, — комплементзависимые заболевания, гранулематозные болезни, метаболические заболевания, болезни накопления и др. К наиболее известным аутовоспалительным заболеваниям в настоящее время относят следующие [10]:

- криопиринассоциированные синдромы;
- семейный холодовой аутовоспалительный синдром;
- хронический инфантильный неврологический, кожный и суставной синдромы;
- болезнь Крона;
- ювенильный идиопатический артрит с системным началом;
- болезнь Стилла;
- болезнь Бехчета;
- подагра.

ССЛ является, пожалуй, наиболее ярким представителем аутовоспалительных заболеваний. К настоящему времени доказано, что причиной ССЛ являются мутации гена *MEFV*, расположенного на коротком плече 16-й хромосомы. Установлено более 70 мутаций гена *MEFV*, способных вызывать ССЛ. Ген кодирует белок маренострин (другое название — пирин), который выполняет функции одного из центральных регуляторов воспалительной реакции и первичного иммунного ответа. Маренострин тормозит дегрануляцию нейтрофилов и угнетает их адгезивные свойства, тем самым ослабляя и ингибируя чрезмерную реакцию иммунной системы. Это снижает порог дегрануляции нейтрофилов, что способствует развитию острых воспалительных реакций и формирует клиническую картину ССЛ. Кроме того, дефекты маренострина приводят к каскадным патологическим реакциям в иммунной системе и организме в целом. Значительно уменьшается активность ингибитора одного из компонентов системы комплемента — C5a. Последний постепенно накапливается в серозных оболочках, а при достижении высоких концентраций провоцирует бурную воспалительную реакцию. Это обстоятельство объясняет определенные свойства ССЛ — преимущественное поражение серозных оболочек, а также периодичность приступов (для накопления достаточных концентраций C5a необходимо несколько месяцев).

Таблица 1

**Максимальная распространенность семейной средиземноморской лихорадки  
частота носительства гена ССЛ в разных этнических группах**

Этнические группы	Максимальная распространенность	Частота носительства гена <i>MEFV</i>
Евреи-сефарды	1:250	1:5; 1:8
Евреи-ашкенази	1:73 000	1:135
Армяне	1:100	1:4; 1:5
Турки	1:395	1:7
Арабы	1:100	1:5

**Эпидемиология**

ССЛ поражает преимущественно обитателей средиземноморского региона, а именно: евреев-сефардов (субэтническая группа евреев, сформировавшаяся на Пиренейском полуострове из потомков миграции иудеев внутри Римской империи), армян, турок, североафриканских арабов, реже греков, итальянцев. В то же время случаи заболевания отмечаются и в других этнических группах (например, среди евреев-ашкенази, кубинцев, бельгийцев), что предостерегает от исключения диагноза только на основании происхождения. После установления генетической причины развития заболевания, ССЛ была включена в каталог «Менделеевское наследование у человека» (Mendelian Inheritance of Man, MIM; онлайн-версия — OMIM) под номером 249100. Примерно у 50% пациентов отмечается семейный анамнез заболевания (среди родных братьев и сестер). Установлен аутосомно-рецессивный тип наследования болезни к основным критериям которого можно отнести следующие [11–14]:

- если оба родителя здоровы, но являются носителями патологического гена, то ребенок будет болен;
- пол будущего ребенка не играет при наследовании никакой роли;
- у одной семейной пары риск рождения второго ребенка с такой же патологией составляет 25%;
- если посмотреть родословную, то прослеживается горизонтальное распределение больных;
- если больны оба родителя, то все дети будут рождаться с такой же патологией;
- если один родитель болен, а второй является носителем такого гена, то вероятность рождения больного ребенка составляет 50%.

В мире более 100 тыс. человек страдает ССЛ, частота встречаемости составляет 1–3 случая на каждые 10 тыс. человек. Однако в районах компактного проживания лиц данных национальностей частота заболеваемости достигает 1:5–7. Некоторые авторы,

исходя из анализа заболеваемости среди итальянцев, эмигрировавших в США, также включают и итальянцев в группу риска развития ССЛ. На табл. 1 представлена частота встречаемости ССЛ и гена *MEFV* среди лиц данных этнических групп.

**Клиническая картина**

Начало заболевания обычно приходится на первые две декады жизни, очень редко ССЛ начинается в возрасте старше 30 лет. Для заболевания характерны периоды внезапных атак и ремиссий. Интервалы между атаками могут составлять дни, а могут — годы, наиболее характерны интервалы длительностью 3–5 нед. Приступ обычно длится от 48 до 72 ч. Провоцирующими факторами могут быть стрессовые ситуации, физическое перенапряжение, интоксикации различного генеза (инфекционные заболевания, пищевая или наркотическая токсикоинфекция), хотя чаще всего установить таковые не удается. Патоморфологическая сущность заболевания — асептическое воспаление серозных оболочек (брюшины, плевры, синовиальных оболочек), иногда серозный выпот. Исходом приступа является полное обратное развитие симптоматики, в т.ч. асептического воспаления серозных оболочек. В зависимости от преобладания проявлений заболевания, выделяют лихорадочный, абдоминальный, торакальный и суставной варианты течения ССЛ [15–18].

*Лихорадочный синдром* наблюдается у всех больных ССЛ — без него диагноз не может считаться достоверным. Лихорадка развивается внезапно и достигает максимальных цифр (до 40°C). Приступы напоминают малярийные, нередко сопровождаются ознобом. Лихорадка возникает обычно в начале болезни, затем может полностью исчезнуть при сохранении других симптомов. Некоторые авторы допускают развитие ССЛ с одним признаком — лихорадкой.

Диагностические критерии семейной средиземноморской лихорадки [19]

Основные (большие)	Малые
1. Рецидивирующая лихорадка с артритом или серозитом 2. АА-амилоидоз в отсутствии других предполагающих факторов 3. Положительный эффект лечения колхицином	1. Рецидивирующие атаки лихорадки 2. Эризипелоидоподобная сыпь 3. Случаи ССЛ среди родственников первой степени родства
Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых критерия Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерии	

*Абдоминальный вариант* наблюдается в 80,4–91% всех случаев. Наиболее частый вариант развития заболевания. Клиническое проявление — возвратный асептический перитонит. Отмечается клиническая картина острого живота (очень сильная боль в животе, напоминающая острый аппендицит, холецистит или непроходимость кишечника). Симптоматика длится 3–4 дня. При оперативном вмешательстве обнаруживают лишь признаки поверхностного серозного перитонита.

*Торакальный вариант* ССЛ проявляется асептическим плевритом, реже перикардитом, нередко они сочетаются между собой. У больного развиваются сильная боль в боку, загрудинные боли. При ультразвуковом исследовании — утолщение плевры, перикарда или выпот в них; на электрокардиограмме — высокий интервал ST. Все признаки обострения болезни спонтанно исчезают через 3–7 дней. Торакальный вариант отмечен у 30% больных ССЛ, среди евреев и турок частота торакального варианта достигает 60%.

Частота развития суставного варианта достигает 30–80%. Клинические проявления: артралгии, моно-/олигоартрит, рецидивирующий синовит. Чаще поражаются голеностопные и коленные суставы. Суставные атаки переносятся легче, чем приступы абдоминального и торакального вариантов ССЛ; нередко они протекают при нормальной температуре тела.

В градации симптомов ССЛ выделяют и так называемые непостоянные признаки:

- аура (продрома) отмечается у 38–50% больных ССЛ: раздражительность, головокружение, изменение вкуса и т.д.;
- миалгия: спонтанная, индуцированная физической нагрузкой, затяжная фебрильная; сопровождается энтезитами;
- острый орхит поражает от 3 до 25% мальчиков,

больных ССЛ: эпизоды одностороннего болезненного отека мошонки и исчезновение боли через 10–12 ч (может развиваться бесплодие);

- головные боли: мигреноподобные приступы.

Наибольшее применение получили диагностические критерии Тель-Хашомера (табл. 2) [19].

Таким образом, можно выделить следующие признаки, наиболее характерные для ССЛ:

- хроническое рецидивирующее течение;
- тяжелое состояние во время приступа и ощущение полного здоровья при ремиссии;
- схожесть приступов, различающихся лишь по тяжести и длительности и не оставляющих анатомических изменений;
- высокая частота развития АА-амилоидоза (30–40%) с исходом в почечную недостаточность.

### Современные подходы к лечению ССЛ

До 70-х годов прошлого века проводилось только симптоматическое лечение. Значимого эффекта от приема нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов не отмечалось. Эффективность колхицина при ССЛ установил S. Goldfinger в 1972 г. [20]. В настоящее время, основываясь на Консенсусе по ведению и лечению ССЛ, утвержденному в 2007 г. [21], колхицин признан единственным официальным, безопасным и эффективным препаратом для длительной терапии, профилактики как приступов, так и развития амилоидоза почек у взрослых и детей, больных ССЛ. Механизм действия колхицина при ССЛ до конца не установлен. Считается, что колхицин тормозит хемотаксис лейкоцитов, снижает их способность к продукции цитокинов и простаноидов. Лечебный эффект колхицина при амилоидозе связывают с его антиоксидантными свойствами, торможением активности дериватов супероксида, ингибированием транспорта коллагена во внеклеточное пространство, что

способствует уменьшению перитонеальных спаек, предотвращению развития механических причин интестинальной непроходимости и бесплодия у женщин. Длительный прием колхицина при ССЛ способствует полной ремиссии у 60–75%, неполной ремиссии (значительное снижение частоты приступов или ремиссия одного симптома) — у 10–30% пациентов. У 5% больных наблюдается резистентность к препарату: сохранение частоты приступов  $\geq 1$  в течение 3 мес, даже при условии приема высокой дозы  $\geq 2$  мг/день [22]. В большинстве случаев колхицин предотвращает развитие системного амилоидоза. Регулярный прием колхицина показан пожизненно всем больным ССЛ со дня установления диагноза. Ответная реакция на колхицин (начиная с 1 мг/сут в течение 6 мес) считается третьим этапом диагностики ССЛ [23]. У большинства больных ССЛ прерывание лечения колхицином обычно сопровождается обострением болезни и возобновлением приступов. В последние годы все шире применяются генно-инженерные биологические препараты. При лечении ССЛ были попытки применения препаратов, блокирующих функции интерлейкина 1 (анакинра) и фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб). Был отмечен положительный эффект указанных препаратов, однако всегда подчеркивалось, что они не заменяют терапию колхицином.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Пациентка А., 61 год, армянка. Жалобы при поступлении на общую слабость, эпизоды лихорадки до 38°C, боли в коленных и голеностопных суставах, умеренную одышку при физической нагрузке. Первые признаки заболевания отмечала с 20-летнего возраста, когда появились сильные боли и припухание обоих коленных суставов. Приступы продолжались 3–4 дня и полностью самостоятельно исчезали. Лихорадка, по утверждению больной, присоединилась только через 5 лет от начала заболевания. Присоединились острые артриты голеностопных суставов. Приступы болезни стали сопровождаться сильными болями в грудной клетке и одышкой. Все проявления заболевания обычно полностью исчезали в течение 4–6 дней. В анализах крови выявляли только ускорение СОЭ до 40–45 мм/ч. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов практически не оказывал эффекта.

#### Физикальная диагностика

При поступлении состояние средней тяжести. Астенического телосложения. Температура 38,3°C. Бледная. В легких дыхание везикулярное, поверхностное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений — 25/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 84/мин. Артериальное давление — 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена — +2 см, селезенка увеличена. Стул — запоры. Дизурии нет. Плотный отек голеней.

#### Лабораторные данные

Лейкоциты:  $20,1 \cdot 10^9$ , гемоглобин 6,7 г/дл, скорость оседания эритроцитов 60 мм/ч, С-реактивный белок 100,0 мг/л, креатинин 202 мкмоль/л, мочевина 19,7 ммоль/л, антинуклеарные антитела — отрицательные. Ревматоидный фактор 55,84 МЕ/мл. Клинический анализ мочи: белок 0,25–0,30 г/л, лейкоциты: единичные в препарате; эритроциты 5–10 в поле зрения. Количество белка в 1 л мочи 0,160 г.

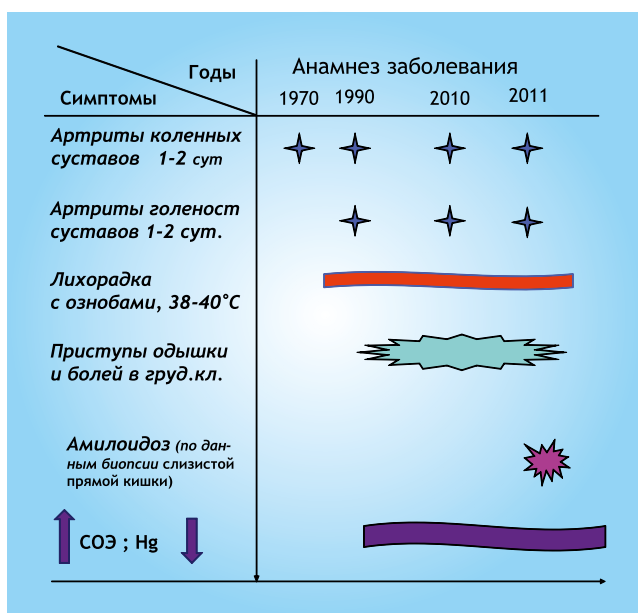
#### Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: признаки пиелозктазии обеих почек. Кортикомедулярная дифференциация почек слабо выражена. Эхокардиография: уплотнение и сепарация листов перикарда (до 4–5 мм), в основном со стороны правых отделов сердца. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. УЗИ плевральных полостей: в левом плевральном синусе свободная жидкость с максимальной толщиной слоя 0,45 см; справа — свободная жидкость с максимальными размерами 2,9–2,6–5,4 см, средней толщиной слоя 1,5 см. Патологоанатомическое заключение биопсии слизистой оболочки прямой кишки (четыре фрагмента слизистой оболочки прямой кишки): во всех фрагментах в соединительнотканной строме по ходу коллагеновых волокон и в стенках сосудов определяется положительная реакция на амилоид.

#### Генетическое исследование

Проведено исследование ДНК с целью поиска характерных для ССЛ мутаций. В результате секвенирования 10-го экзона гена *MEFV* обнаружена мутация M694V в гомозиготном состоянии. Генетический анализ полностью подтвердил диагноз ССЛ.

**Рис.** Пациентка А., 61 год: развитие клинических проявлений семейной средиземноморской лихорадки



На рис. в хронологическом порядке представлено развитие основных признаков клинической картины заболевания: приступообразность, высокие лабораторные показатели воспаления при очередной атаке, позднее развитие амилоидоза.

### Предварительный диагноз

Лихорадка неясного генеза.

Обсуждалась возможность паранеопластического синдрома. Однако анализ развития заболевания, а именно приступообразность, полное обратное развитие симптоматики, отсутствие изменений как лабораторных данных, так и при инструментальном (рентгенологическом, ультразвуковом) обследовании, а также национальная принадлежность пациентки, дали основание для постановки клинического диагноза ССЛ. Диагноз был подтвержден посредством выявления амилоидоза и положительными результатами генетического исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляя данный клинический случай, мы считаем необходимым напомнить об этом грозном и не столь редком заболевании в нашей многонациональной стране. На протяжении веков происходило смешение этносов, в результате чего в настоящее время можно встретить больного ССЛ в самых отдаленных уголках страны. По-прежнему встречаются случаи необоснованного хирургического вмешательства при абдоминальном и торакальном вариантах ССЛ. Открытие эффек-

тивности колхицина в предупреждении приступов болезни и, главное, предотвращении развития амилоидоза коренным образом изменило течение и прогноз заболевания. Появляется все больше данных о применении генно-инженерных биологических препаратов в лечении ССЛ, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб), ингибиторы интерлейкина 1 (анакинра). Однако следует помнить, что эти препараты лишь дополняют лечение, так как только колхицин предотвращает столь грозное и частое осложнение ССЛ, как амилоидоз.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reimann HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc.* 1948;136(4):239-244. doi: 10.1001/jama.1948.02890210023004.
2. Виноградова О.М. *Периодическая болезнь*. — М.: Медицина; 1973. — 200 с. [Vinogradova OM. *Periodicheskaya bolezni*. Moscow: Meditsina; 1973. 200 p. (In Russ).]
3. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. *Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты)*. — М.: Медицинское информационное агентство; 2000. — 302 с. [Arutyunyan VM, Akopyan GS. *Periodicheskaya bolezni (etiopatogeneticheskie i klinicheskie aspekty)*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2000. 302 p. (In Russ).]
4. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. *Периодическая болезнь у детей*. — Ереван: Айастан, 1989. — 250 с. [Astvatsatryan VA, Torosyan EKh. *Periodicheskaya bolezni u detej*. Erevan: Ajastan; 1989. 250 p. (In Russ).]
5. Оганесян Л.С. *Клиническая характеристика суставного синдрома при ПБ*. Вопросы диагностики и лечения ПБ. // Сб. науч. трудов МЗ Арм. ССР. — Ереван: ЕрМИ, 1987. — С. 67-72. [Oganesyan LS. *Klinicheskaya kharakteristika sustavnogo sindroma pri PB*. Voprosy diagnostiki i lecheniya PB. In: Collection of scientific articles MZ Arm. SSR. Erevan: ErMI; 1987. pp. 67-72. (In Russ).]
6. Diri E, Korkmaz C, Kasapcopur O, et al. *Joint involvement as the presenting signs in FMF. Familial mediterranean fever (Abstracts)*. 1st international conference, Jerusalem; 1997. pp. 7-21.
7. Frenkel J, Kuijk L, Hofhuis W, et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever

- in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept.5–9, 2007. Istanbul/Turkey. Abstract book: 252.
8. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004;75(2):92–99.
  9. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirandello A, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1 Suppl 40):S79–85.
  10. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5):586–599. doi: 10.1097/bor.0000174210.78449.6b.
  11. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R86–98. doi: 10.1152/ajpregu.00504.2006.
  12. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А., и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы // *Клиницист.* — 2008. — №2. — С. 6–15. [Rameev VV, Simonyan AKh, Sarkisova IA, i dr. Amiloidoz i nasledstvennye periodicheskie autovospalitel'nye zabolevaniya. *Klinitsist.* 2008;(2):6–15. (In Russ).]
  13. Амарян Г.Г. *Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современный подход к лечению:* Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ереван, 2010. [Amaryan GG. *Periodicheskaya bolezn' u detej: kliniko-geneticheskie aspekty i sovremennyy podkhod k lecheniyu.* [dissertation abstract] Erevan, 2010. (In Russ).]
  14. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7–8):449–454. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
  15. Айвазян А.А. *Периодическая болезнь.* — Ереван: Айастан; 1982. — 215 с. [Ajvazyan AA. *Periodicheskaya bolezn'.* Erevan: Ajastan; 1982. 215 p. (In Russ).]
  16. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/1529-0131(199710)40:10<1879::AID-ART23>3.0.CO;2-M.
  17. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007;119(2):e474–483. doi: 10.1542/peds.2006–1434.
  18. Ureten K, Calguneri M, Onat AM, et al. Iiterferon alfa in protracted arthritis offamilial Mediterranean fever: a robust alternative for synovectomy. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1527. doi: 10.1136/ard.2003.019471.
  19. Frenkel J, Kuijk L, Hoffhuis W, et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5–9, 2007. Istanbul/Turkey. Abstrbook: 252.
  20. Goldfinger SE. Colchicinefor familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
  21. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature reviewand consensus statement. *Pediatrics.* 2007;119(2):e474–483. doi: 10.1542/peds.2006-1434.
  22. Niel E, Sherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672–678. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
  23. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):477–498. doi: 10.1053/berh.2000.0089.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### **Сайковский Роман Станиславович**

канд. мед. наук, руководитель ревматологического центра Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России;

**адрес:** 115682, Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28,

**e-mail:** rheumacenter@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8728-9497>

### **Садовникова Светлана Владимировна**

врач-ревматолог Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России;

**e-mail:** irheumacenter@yandex.ru