

# Особенности течения периодической болезни в сочетании с серонегативным спондилоартритом

К.В. Гиносян<sup>1,2✉</sup>, В.С. Варданян<sup>1</sup>, Н.Г. Егиазарян<sup>1</sup>, З.Т. Джндоян<sup>1</sup>, И.С. Казинян<sup>1</sup>, А.Ю. Баблумян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения;

<sup>2</sup>Университетская больница «Гераци», Ереван, Армения

## Аннотация

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, – аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное в популяциях средиземноморского происхождения, в частности среди армян, евреев-сефардов, арабов, турков. Существует множество клинических наблюдений о сочетании ПБ как типичного представителя аутовоспалительных заболеваний и системных заболеваний соединительной ткани как классических аутоиммунных заболеваний. В этом плане большой интерес представляют серонегативные спондилоартриты (СНСА), так как сакроилеит, являющийся патогномоничным признаком данного заболевания, довольно часто проявляется в качестве составной части суставного синдрома при ПБ. Целью данного исследования явилось изучение особенностей течения ПБ и СНСА при их сочетании. Изучены 126 больных с ПБ и СНСА, а также их сочетанием. Согласно полученным результатам сочетание ПБ-СНСА имеет относительно мягкое течение по сравнению и с СНСА, и с ПБ в отдельности. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика ПБ-ассоциированных заболеваний выявила, что при сочетании ПБ-СНСА наблюдается менее тяжелое течение как в отношении симптомов ПБ, так и симптомов СНСА.

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, серонегативный спондилоартрит, сакроилеит

**Для цитирования:** Гиносян К.В., Варданян В.С., Егиазарян Н.Г., Джндоян З.Т., Казинян И.С., Баблумян А.Ю. Особенности течения периодической болезни в сочетании с серонегативным спондилоартритом. Терапевтический архив. 2024;96(5):511–516.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202706

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Coexistence of familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: peculiarities of the course

Knarik V. Ginosyan<sup>1,2✉</sup>, Valentina S. Vardanyan<sup>1</sup>, Nikolai G. Eghiazaryan<sup>1</sup>, Zinaida T. Jndoyan<sup>1</sup>, Irina S. Ghazinyan<sup>1</sup>, Aren Yu. Bablumyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

<sup>2</sup>Geratsi University Clinic, Yerevan, Armenia

## Abstract

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease distributed among populations of Mediterranean origin – Armenians, Sephardi Jews, Arabs, Turks. There are numerous clinical observations regarding combination of FMF, as a classical representative of autoinflammatory diseases, with systemic diseases of connective tissue. Seronegative spondyloarthritis (SpA) are the most interesting disorders from this point of view, as far as sacroiliitis – an essential feature of SpA, may also present as a part of joint syndrome in FMF. The main objective of this clinical study was the investigation of the peculiarities of courses of FMF and SpA in case of their coexistence. We studied 126 patients with FMF, SpA and coexistence of both. According to results, patients with the overlap of FMF with SpA had relatively milder course of disease in comparison with each disease separately. Comparative clinical and instrumental characteristics of FMF-associated disorders had shown that in FMF-SpA overlap the symptoms of both diseases are less severe.

**Keywords:** familial Mediterranean fever, seronegative spondyloarthritis, sacroiliitis

**For citation:** Ginosyan KV, Vardanyan VS, Eghiazaryan NG, Jndoyan ZT, Ghazinyan IS, Bablumyan AYU. Coexistence of familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: peculiarities of the course. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):511–516.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202706

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Гиносян Кнарлик Вардановна – зав. каф. ревматологии ЕГМУ, зав. ревматологической службы Университетской больницы «Гераци». E-mail: kginosyan@gmail.com

Варданян Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. ревматологии ЕГМУ

Егиазарян Николай Гагикович – ассистент каф. ревматологии ЕГМУ

Джндоян Зинаида Титаловна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ЕГМУ

Казинян Ирина Самвеловна – преподаватель каф. пропедевтики внутренних болезней ЕГМУ

Баблумян Арен Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ЕГМУ, глав. врач Университетской больницы «Гераци»

✉ Knarik V. Ginosyan. E-mail: kginosyan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8241-8501

Valentina S. Vardanyan. ORCID: 0000-0002-8582-7837

Nikolai G. Eghiazaryan

Zinaida T. Jndoyan. ORCID: 0000-0003-0471-8397

Irina S. Ghazinyan. ORCID: 0000-0001-5976-3078

Aren Yu. Bablumyan. ORCID: 0000-0001-8627-5942

## Введение

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, – аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное в популяциях средиземноморского происхождения, в частности среди армян, евреев-сефардов, арабов, турков. Характеризуется приступами лихорадочных абдоминальных, торакальных, моноартритов, а также эризипелоидной сыпью [1, 2]. В период приступа отмечают общие признаки воспаления: увеличение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов, фибриногена, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А (SAA) [1, 3, 4], активацию цитокинового каскада: гиперпродукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-6 [5].

ПБ является актуальной медицинской проблемой для армянского этноса, поражая 1–2% населения.

ПБ – типичное аутовоспалительное заболевание. Концепцию аутовоспаления впервые выдвинули М. McDermott и соавт. в 1999 г., обнаружив мутации в TNF-рецепторе, который широко распространен на иммунных и неиммунных клетках [6]. Известно, что TNF занимает осевое место в генетически детерминированном иммунном ответе, и работа М. McDermott и соавт. подтвердила, что этот процесс значительно отличается от аутоиммунитета на молекулярном уровне. И аутоиммунитет, и аутовоспаление приводят к воспалению собственного организма, но разными механизмами. В то время как аутоиммунитет включает адаптивную иммунную активацию, аутовоспаление вовлекает врожденную иммунную систему. В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных заболеваний не участвуют механизмы, связанные с синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов [6].

Существует множество клинических наблюдений о сочетании ПБ как типичного представителя аутовоспалительных заболеваний и системных заболеваний соединительной ткани как классических аутоиммунных заболеваний [7–10]. В этом плане большой интерес представляют серонегативные спондилоартриты (СНСА), так как сакроилеит, являющийся патогномичным признаком данного заболевания, довольно часто проявляется в качестве составной части суставного синдрома при ПБ. Разными авторами описано поражение крестцово-подвздошного сочленения при ПБ [11–18].

**Цель исследования** – изучение особенностей течения ПБ и СНСА при их сочетании, проведение сравнительного клинико-лабораторного анализа между ПБ-ассоциированными случаями и серонегативными спондилоартропатиями, с одной стороны, и ПБ – с другой.

## Материалы и методы

С целью изучения особенностей течения ПБ и СНСА при их сочетании изучены 126 больных. Для сравнительного клинико-лабораторного анализа больные разделены на следующие группы:

- 1) больные с ПБ+СНСА – 1-я группа;
- 2) больные с ПБ – 2-я группа;
- 3) больные СНСА – 3-я группа.

В каждой группе – по 42 больных. Обследованные находились на стационарном или амбулаторном лечении в ревматологическом отделении Университетской клинической больницы «Гераци» в 2013–2018 гг. Критерием включения стали больные с ПБ, подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием MEFV генного локуса хромосомы 16; больные СНСА, соответствующие критериям ASAS-EULAR.

**Таблица 1. Возраст больных (лет) в дебюте заболевания**  
*Table 1. Age of patients at the onset of the disease*

	1-я группа (ПБ+СНСА; n=42)	2-я группа (ПБ; n=42)	3-я группа (СНСА; n=42)	p
Дебют ПБ	16,5±3,8	8,19±1,5	–	<0,0001
Дебют СНСА	25,7±3,8	–	22,0±2,9	0,13

Помимо рутинных методов исследования, оценки функционального состояния сакроилеальных сочленений и позвоночника по общепринятым тестам (проба Шобера, Томайера, Патрика), рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений и поясничного отдела позвоночника у больных с ПБ проводилось молекулярно-генетическое исследование MEFV генного локуса хромосомы 16 методом полимеразной цепной реакции. Активность СНСА определялась по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [19]. Опросник для определения индекса BASDAI состоит из шести вопросов, на которые пациенты отвечали самостоятельно. Функциональная недостаточность у больных СНСА определялась с помощью специально разработанного опросника BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), который заполняет сам больной [20].

## Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы SPSS, версии 16.0 (SPSS Inc, IBM company, Chicago, Illinois, USA). При сравнении пропорций категориальных параметров статистическая достоверность определялась при помощи статистического метода  $\chi^2$  (хи-квадрат), в случае множественных сравнений применялась поправка по Бонферрони. Во всех случаях результат считался достоверным при величине  $p < 0,05$ . Определены отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Во всех случаях результат считался достоверным при величине  $p < 0,05$  с 95% ДИ.

## Результаты и обсуждение

Среди 126 обследованных пациентов наблюдались 78 (61,9%) больных мужского пола, 48 (38,1%) – женского. Изучен возраст обследуемых больных. Средний возраст больных в 1-й группе составил 34,05±3,4, во 2-й группе – 34,5±3,5, а в 3-й – 34,9±3,2 года. Учитывался также возраст больных в дебюте заболевания.

Как видно из **табл. 1**, во 2-й группе дебют ПБ статистически достоверно приходился на более ранний возраст, чем при сочетании с СНСА.

Нами проведен сравнительный анализ клинических проявлений ПБ и СНСА между соответствующими группами. Клинические проявления ПБ сравнивались между 1 и 2-й группами (ПБ-СНСА и ПБ), а клинические симптомы спондилоартритов – между 1 и 3-й (ПБ-СНСА и СНСА) группами.

Частота приступов ПБ 1 раз в неделю и >1 раза в месяц наиболее часто встречалась в группе больных только с

**Таблица 2. Клинические проявления ПБ**  
**Table 2. Clinical manifestations of familial mediterranean fever**

	1-я группа		2-я группа		ОШ	95% ДИ	p	$\chi^2$
	абс.	%	абс.	%				
Частота приступов – 1 раз в неделю	2	4,8	8	19	0,2	0,04–1,07	0,09	4,09
Частота приступов >1 раза в месяц	24	57,1	31	73,8	0,5	0,2–1,2	0,17	2,58
Частота приступов <1 раза в месяц	12	28,6	2	4,8	8,0	1,7–38,5	<0,05*	8,57
Т 38°C	15	35,7	3	7,1	7,2	1,9–27,4	<b>0,003*</b>	10,18
Т 39°C	21	50	29	69,0	0,4	0,2–1,1	0,12	3,16
Т 40°C	3	7,1	9	21,4	0,3	0,1–1,1	0,12	3,50
Абдоминалгия	31	73,8	42	100	2,4	1,8–3,1	<0,05*	12,6
Торакалгия	22	52,4	42	100	2,9	2,1–4,1	<0,05*	26,2
Артралгия	42	100	35	83,3	2,2	1,7–2,8	<b>0,012*</b>	7,64
Моноартрит	30	71,4	22	52,4	2,3	0,9–5,6	0,12	3,23
Полиартрит	6	14,3	0,0	0,0	0,5	0,4–0,6	<b>0,026*</b>	6,46
Спленомегалия	17	40,5	26	61,9	0,4	0,2–1,01	0,051	3,86
Гепатомегалия	11	26,2	23	54,8	0,3	0,1–0,7	<0,01*	7,12
Плеврит	14	33,3	24	57,1	0,4	0,2–0,9	<b>0,03*</b>	4,81
Перикардит	0	0,0	0	0,0	–	–	–	–
Эризипеллоид	2	4,8	5	11,9	0,4	0,1–2,0	0,43	1,45
Афты	2	4,8	0	0,0	–	–	0,5	1,12
Ангиоретинопатия	1	2,4	1	2,4	–	–	1,0	2,1

\*Здесь и далее в табл. 3:  $p < 0,05$ .

ПБ (2-я группа) – 19 и 73,8% соответственно против 4,8 и 57,1% ПБ-СНСА (табл. 2). Достоверно больше наблюдалась частота приступов <1 раза в месяц в 1-й группе – 28,6% vs 4,8% ( $p < 0,05$ ). Что касается длительности приступов, то в 1-й группе она составила  $3,0 \pm 0,4$  дня, а во 2-й группе –  $3,3 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ). Почти у 1/2 больных обеих групп наблюдалась лихорадка 39°C, но температура 38°C больше отмечалась в 1-й группе – 35,7% vs 7,1% ( $p < 0,05$ ). Классические симптомы ПБ – абдоминалгия и торакалгия – встречались у всех больных 2-й группы – 100%, что достоверно больше, чем в 1-й группе, – 73,8 и 52,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Артралгия в 100% случаев наблюдалась у больных 1-й группы против 83,3% 2-й группы ( $p < 0,05$ ); табл. 3. Суставной синдром в виде моноартритов одинаково часто встречался в обеих группах, но полиартрит достоверно чаще встречался в 1-й группе – 14,3% против 0% ( $p < 0,05$ ). Гепатомегалия превалировала во 2-й группе – 54,8% vs 26,2% ( $p < 0,05$ ). Из се-

розитов перикардит не встречался ни у одного больного исследуемых групп, однако плеврит (57,1%) чаще наблюдался во 2-й группе ( $p < 0,05$ ).

Патогномоничный симптом СНСА – спондилоартрит и артралгия – встречались у всех больных обеих групп – 100%. Моноартрит достоверно чаще встречался в 1-й группе – 71,4% против 42,9% ( $p < 0,05$ ). Уевит, характерный симптом СНСА, не выявлен ни у одного больного 1-й группы, но в 9,5% встречался в 3-й группе, хотя достоверность по этому показателю не установлена. Один из частых клинических признаков СНСА – энтезит наблюдался у 1/2 больных 3-й группы, что достоверно больше, чем в 1-й группе, – 23,8% против 50% ( $p < 0,05$ ). Ангиоретинопатия встречалась в единичных случаях.

Для оценки активности СНСА использовался индекс BASDAI, который рассчитан в группах только со спондилоартритом, т.е. в 1 и 3-й группах. В 1-й группе он составил

**Таблица 3. Сравнительная характеристика клинических проявлений СНСА**  
**Table 3. Comparative characteristics of clinical manifestations of spondyloarthritis**

	1-я группа		3-я группа		ОШ	95% ДИ	p	$\chi^2$
	абс.	%	абс.	%				
Артралгия	42	100	42	100	–	–	–	–
Моноартрит	30	71,4	18	42,9	3,3	1,3–8,3	<b>0,015*</b>	7
Полиартрит	6	14,3	8	19	0,7	0,2–2,2	0,7	0,3
Спондилоартрит	42	100	42	100	–	–	–	–
Ангиоретинопатия	1	2,4	7	16,7	0,1	0,01–1,0	0,05	4,9
Увеит	0	0,0	4	9,5	–	–	0,1	4,2
Энтезиты	10	23,8	21	50	0,3	0,1–0,8	<b>0,02*</b>	6,2

**Таблица 4. Оценка ограничения подвижности позвоночника**

**Table 4. Assessment of limitation of lumbar motion**

Симптом Шобера	1-я группа (ПБ +СНСА), абс. (%)	3-я группа (СНСА), абс. (%)
0–1,5 см	6 (14,3)*	20 (47,6)*
2–3 см	18 (42,9)	18 (42,9)
3,5–4 см	18 (42,9)*	4 (9,5)*

\* $p < 0,05$  (для сравнений между несколькими парами категорий применялся метод исправления по Бонферрони).

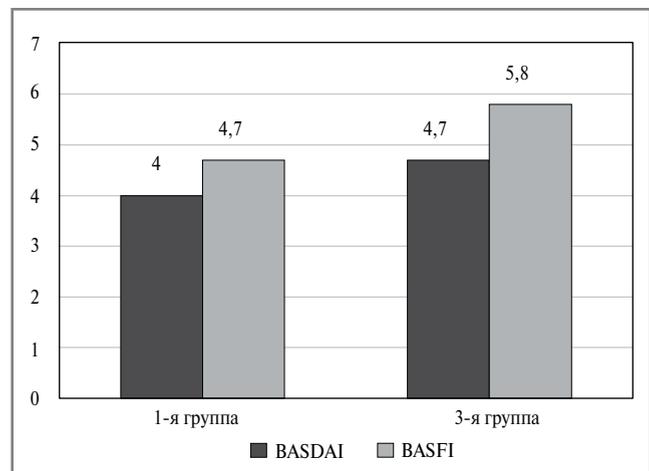
4,0±0,2, а в 3-й – 4,7±0,1, что соответствует высокой степени активности заболевания ( $p < 0,05$ ); **рис. 1.**

Степень функциональной недостаточности больных СНСА определена с помощью индекса BASFI. Средний показатель BASFI среди больных 1-й группы составил 4,7±0,2, а у больных 3-й группы – 5,8±0,4 ( $p < 0,05$ ). Среднее значение показателя соответствовало высокой степени функциональной недостаточности.

Важным симптомом, оценивающим выраженность ограничения подвижности позвоночника, является симптом Шобера.

Выраженное ограничение подвижности позвоночника (симптом Шобера – 0–1,5 см) достоверно чаще встречалось при изолированном течении СНСА, умеренное ограничение подвижности позвоночника одинаково часто наблюдалось в обеих группах, а менее выраженное ограничение подвижности позвоночника (симптом Шобера – 3,5–4 см) достоверно чаще выявлено при сочетанном течении ПБ и СНСА (**табл. 4**).

Рентгенография костей таза с охватом илеосакральных сочленений (по классификации Kellgren) определила, что I стадия сакроилеита достоверно чаще встречалась в 1-й группе больных, составляя 33%, IV – в 3-й группе, составляя 47,6%. Стадии II и III встречались примерно у одинакового числа больных обеих групп. Двусторонний сакроилеит встречался в обеих группах намного чаще, чем односторонний. Односторонний сакроилеит чаще наблюдался в 1-й – 26,2%, а двусторонний – в 3-й группе – 95,2% случаев ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1. Сравнительный анализ BASDAI и BASFI.**

Примечание.  $p < 0,05$ .

**Fig. 1. Comparative analyze of BASDAI and BASFI.**

## Обсуждение

Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания имеют некоторые общие черты: оба начинаются с приставки «ауто», т.е. определяют патологический процесс против собственного организма; оба являются системными заболеваниями, часто поражающими мышечно-скелетную систему; оба включают моногенные и полигенные заболевания, поражения кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек могут быть частыми клиническими проявлениями в обоих случаях [21].

Существует множество публикаций о вовлечении крестцово-подвздошных сочленений при ПБ [11–18]. P. Langevitz и соавт. среди 3 тыс. больных с ПБ у 160 выявили хронический артрит, 11 из которых соответствовали критериям диагностики СНСА, что составляет 0,4% [22]. У всех больных наблюдалась клиническая и рентгенологическая картина сакроилеита, у трех из 11 помимо билатерального сакроилеита выявлены «бамбуковая палка» и положительный HLA B-27, что соответствует критериям диагностики анкилозирующего спондилита (АС).

Все ПБ-СНСА-больные имели боли в нижней части спины (low back pain), преобладал мужской пол. Наблюда-

лись одно- или двусторонний сакроилеит, минимальные рентгенологические изменения позвоночника: отсутствие синдесмофитов, «бамбуковой палки», умеренное ограничение подвижности позвоночника, отсутствие увеита. Все больные соответствовали критериям диагностики ЧСХА согласно критериям ASAS-EULAR. Клиническое исследование группы ПБ-ЧСХА выявило, что у больных с изолированной ПБ ее дебют приходился на более ранний возраст и предшествовал клиническим проявлениям ЧСХА, что совпадает с данными рассмотренной литературы [14–16, 22–27]. Только в наблюдении I. Duman и соавт. HLA B-27 положительный АС развился за 8 лет до проявления симптомов ПБ [28].

По данным ряда исследователей, возможно АС-подобное течение болезни, где ограничение подвижности позвоночника и уменьшение грудной экскурсии сочетаются с типичными для АС рентгенологическими признаками [14, 15, 27–30].

### Заключение

Таким образом, сочетание ПБ-ЧСХА имеет относительно мягкое течение по сравнению с ЧСХА, и с ПБ, о чем говорят сравнительные как клиническая, так и инструментальная характеристики больных трех групп. Сравнительная клиничко-инструментальная характеристика ПБ-ассоциированных заболеваний выявила, что при сочетании ПБ-ЧСХА наблюдается менее тяжелое течение в отношении как симптомов ПБ, так и симптомов ЧСХА. При сочетании ПБ-ЧСХА манифестация приступов ПБ приходится на более поздний возраст, а частота приступов ПБ наблюдается реже по сравнению с ПБ без ЧСХА. Активность ЧСХА по индексу BASDAI при ПБ-ЧСХА-сочетании достоверно ниже, чем при ЧСХА без ПБ. Функциональная недостаточность суставов по индексу BASFI достоверно ниже, а выраженное ограничение подвижности позвоночника и сакроилеит IV стадии при ПБ-ЧСХА встречается реже, чем при ЧСХА без ПБ.

### Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит  
ДИ – доверительный интервал  
ОШ – отношение шансов  
ПБ – периодическая болезнь  
ЧСХА – серонегативный спондилоартрит

Исходя из проведенного клинического анализа, можно подытожить, что в ряде случаев наблюдается overlap между симптомами ПБ и ЧСХА, а именно: артралгия, моноартрит и признаки спондилоартрита, в частности сакроилеит, являются общими симптомами и ПБ, и ЧСХА. В дифференциальной диагностике ЧСХА необходимо принимать во внимание также ПБ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилоартрита  
BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – индекс функциональной недостаточности больных анкилозирующим спондилоартритом

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky T, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:836-8. DOI:10.1136/ard.59.10.836
- Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;162:449-54. DOI:10.1007/s00431-003-1223-x
- Lachmann H, Sengul B, Yavuzsen T, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:746-50. DOI:10.1093/rheumatology/kei279
- Tunca M, Kirkali G, Soyuturk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999;353:1415. DOI:10.1016/S0140-6736(99)00990-3
- Oktem S, Yavuzsen B, Sengul B, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2004;23:333-7. DOI:10.1007/s10067-004-0925-4
- McDermott M, Aksentijevich I, Galon J, 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;97:133-44. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80721-7
- Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean fever. *Rheumat Int.* 2011;31(10):1263-74. DOI:10.1007/s00296-011-1840-z
- Yildiz G, Kayatas M, Uygun Y, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2010;49:767-9. DOI:10.2169/internalmedicine.49.3102
- Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean Fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:286-95. DOI:10.1016/S0049-0172(00)80015-3
- Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat.* 2000;16:271-2. DOI:10.1002/1098-1004(200009)16:3
- Georgin-Lavialle S, Stojanovic K, Bachmeyer C, et al. Spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever: successful treatment with anakinra. *Rheumatology.* 2017;56:167-9. DOI:10.1093/rheumatology/kew290
- Ozgoemren S, Ozcakar L, Ardicoglu O, et al. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol.* 2006;25:83-7. DOI:10.1007/s10067-005-1122-9

13. Sarikaya S, Ozdolap S, Marasli E. Spondylitis and arthritis in Familial Mediterranean fever. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(4):241-7. DOI:10.5606/tjr.2012.043
14. Cosan F, Ustek D, Oku B. Association of familial Mediterranean fever-related gene variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3232-6. DOI:10.1002/art.27683
15. Cinar M, Dinc A, Simsek I, et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int.* 2008;29:37-42. DOI:10.1007/s00296-008-0637-1
16. Ozdolap S, Sarikaya S, Aktunc E. Familial Mediterranean fever associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatism.* 2006;21:31-3. DOI:10.1007/s00296-005-0080-5
17. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu D, et al. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:41-6. DOI:10.1007/s10067-008-0980-3
18. Demirag M, Ozturk M, Goker M, et al. Intramuscular gold for the treatment of seronegative spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2008;29:77-9. DOI:10.1007/s00296-008-0631-7
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy L, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
21. Doria Z, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmune Rev.* 2012;12(1):22-30. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.018
22. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:67-72. DOI:10.1016/s0049-0172(97)80007-8
23. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int.* 2005;25:641-4. DOI:10.1007/s00296-004-0578-2
24. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, et al. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthritis. *Singapore Med J.* 2009;50(3):116-9.
25. Incel N, Saracoglu M, Erdem H. Seronegative spondyloarthritis of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2003;23:41-3. DOI:10.1007/s00296-002-0239-2
26. Altindag O, Karakoc M, Soran N, et al. Ankylosing spondylitis together with familial Mediterranean fever: A concomitant disease or a feature of FMF? *Rheumatism.* 2007;22:110-3.
27. Sari I, Simsek I, Guvenc I, et al. Osteopoikilosis coexistent with ankylosing spondylitis and familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2009;29:321-3. DOI:10.1007/s00296-008-0660-2
28. Duman I, Balaban B, Tugcu I, et al. FMF unusually coexisted in an ankylosing spondylitis patient. MEFV mutation has any role? *Rheumatol Int.* 2007;27:689-90. DOI:10.1007/s00296-006-0275-4
29. Keles I, Aydin G, Tosun A, et al. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006;26:846-51. DOI:10.1007/s00296-005-0080-5
30. Akkoc N, Sari I, Akar S, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: Additional evidence for a link with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3059-63. DOI:10.1002/art.27598

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2022



OMNIDOCTOR.RU