

Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях

М.В. Барсук, А.В. Новиков, Т.А. Михалина, В.В. Рамеев[✉], Л.В. Лысенко (Козловская)

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В серии клинических наблюдений представлены описания 3 пациентов с периодической болезнью, имеющих нетипичные проявления и аномальные, с точки зрения законов Грегора Менделя, механизмы наследования. Молекулярно-генетическое исследование является важным, но нередко не окончательным инструментом в диагностике заболевания. Генетическое тестирование в атипичных случаях необходимо в первую очередь для объяснения механизма воспаления и выбора оптимальной тактики терапии. Приведенные клинические случаи демонстрируют изменения представлений о спектре фенотипических проявлений периодической болезни в условиях широкого внедрения в практику молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: периодическая болезнь, аутовоспаление, гетерозиготные мутации, нетипичное течение, эпилепсия, нейтрофильный дерматоз, синдром Бехчета

Для цитирования: Барсук М.В., Новиков А.В., Михалина Т.А., Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В. Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях. Терапевтический архив. 2024;96(6):622–627. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202730 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CLINICAL CASE

Challenges in diagnosing familial Mediterranean fever: exploring atypical clinical features. Clinical case

Maria V. Barsuk, Alexander V. Novikov, Tamara A. Mikhailina, Vilen V. Rameev[✉], Lidiia V. Lysenko (Kozlovskaya)

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

This clinical case series presents descriptions of 3 patients with familial Mediterranean fever (FMF) who have atypical manifestations and abnormal inheritance mechanisms in terms of Gregor Mendel's laws. Although molecular genetic testing can help with disease diagnosis, it is not always conclusive. The primary need for genetic testing in atypical cases is to explain the mechanism of inflammation and to select the optimal therapy. These clinical observations demonstrate the changes in the spectrum of phenotypic manifestations of FMF in the context of the widespread introduction of molecular genetic methods.

Keywords: familial Mediterranean fever, autoinflammation, heterozygous mutations, atypical course, epilepsy, neutrophilic dermatosis, Behcet's disease

For citation: Barsuk MV, Novikov AV, Mikhailina TA, Rameev VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV. Challenges in diagnosing familial Mediterranean fever: exploring atypical clinical features. Clinical case. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):622–627. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202730

Введение

Периодическая болезнь (ПБ) характеризуется рецидивирующими стереотипными приступами лихорадки и серозитов, вовлечением суставов и кожи длительностью до нескольких дней, чаще 1–3 дня. Наиболее характерным

серозитом является атака острого перитонита с типичными симптомами раздражения брюшины в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом и лихорадкой. У не знакомого с болезнью врача это создает полную иллюзию «острого хирургического живота», нередко при этом предпринимают-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Рамеев Вилен Вилевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: vvrameev@mail.ru

[✉]Vilen V. Rameev. E-mail: vvrameev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-0226

Барсук Мария Вадимовна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Maria V. Barsuk. ORCID: 0000-0002-2186-978X

Новиков Александр Викторович – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Alexander V. Novikov. ORCID: 0000-0001-9572-4818

Тамара Алексеевна Михалина – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Tamara A. Mikhailina. ORCID: 0009-0004-3705-9257

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

ся попытки аппендэктомии вопреки известной из анамнеза доброкачественности таких приступов. Во 2-й половине XX в., когда патогенез заболевания еще не изучали, течение перитонита без тяжелых гнойных осложнений вызывало удивление [1]. Узнаваемой чертой ПБ является этническая ассоциированность заболевания, что нашло отражение в ее англоязычном названии – семейная средиземноморская лихорадка, так как болезнь чаще всего встречается у представителей Средиземноморья: евреев-сефардов, армян, турков, греков, итальянцев, арабов. Но она также широко распространена на Северном Кавказе, в Закавказье и других регионах России.

Клиническая диагностика ПБ в силу типичной картины заболевания, связи с этносом, высокой частоты вторичного АА-амилоидоза и эффективности колхицина достаточно надежна. Эти признаки суммированы известными критериями Tel-Hashomer (табл. 1), которые, однако, имеют свои недостатки – например, они нацелены на диагностику стереотипных эпизодов перитонита и лихорадки, в то время как хорошо известны многолетние ремиссии ПБ со стертыми признаками заболевания.

В связи с этим предлагались более детализированные критерии Tel-Hasomer в редакции A. Livneh и соавт., которые, несмотря на громоздкость, представляют определенную ценность, особенно в условиях противоречивых результатов генетического исследования [2].

Наследственный характер ПБ понятен с начала ее изучения – на это указывала этническая зависимость болезни и высокая частота в семьях. Наследование ПБ не сцеплено с полом и реализуется не в каждом поколении, что в соответствии с аксиомой Грегора Менделя о независимой сегрегации наследуемых признаков можно определить как аутосомно-рецессивное.

Генетическое исследование стало возможным после открытия в 1997 г. гена ПБ (*MEFV*) на коротком плече хромосомы 16. Ген состоит из 10 экзонов и кодирует 781 аминокислоту белка пирина (иначе «маренострина») [3, 4]. В 1999 г. M. McDermott и соавт. для обозначения ПБ и ряда родственных состояний (криопиринопатии, TRAPS, дефицит мевалонаткиназы и др.) предложили термин «аутовоспаление» [5]. Это понятие отчасти противопоставлено термину «аутоиммунитет», так как при аутовоспалении ведущим патогенетическим механизмом является активация нейтрофилов, макрофагов и других клеток врожденного иммунитета с дальнейшей гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) и белков острой фазы воспаления [6]. Механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или Т-лимфоцитарным ответом, при этом практически не задействованы [7]. Перечисленные заболевания именуют моногенными аутовоспалительными заболеваниями [8], среди которых ПБ является самым распространенным и изученным представителем [9].

Аутосомно-рецессивный тип наследования предполагает подтверждение болезни обнаружением 2 одинаковых мутаций в гене *MEFV*. Однако опыт наблюдения за собственной когортой больных ПБ ($n=241$) показывает, что почти у каждого 10-го (9%) [8] пациента выявляется гетерозиготное носительство мутации (от одного из родителей), несмотря на типичные клинические проявления ПБ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Г. 32 лет обратилась в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на периодические боли в животе с признаками раздражения брюшины в сочетании с болью в груди при дыхании, повышением температуры тела, чаще

субфебрильным, длительностью до 4 дней и частотой от 1–2 раз в год до 1 раза в 2 мес.

Со школьных лет отмечает головные боли, которые сопровождалась рвотой и сонливостью. В возрасте 21 года впервые появились эпизодические абдоминалгии, по поводу которых проведена аппендэктомия, однако редкие приступы продолжали беспокоить. В 26 лет выявлены спайки в брюшной полости в зоне вмешательства, при этом беременность в 30 лет наступила самостоятельно, протекала без осложнений. Тогда же усилились головные боли, которые сопровождалась судорожным синдромом, потерей сознания, по результатам ночной энцефалографии диагностирована фокальная височная двусторонняя эпилепсия. При генетическом исследовании выявлено гетерозиготное носительство мутации М694V. Во время последнего приступа С-реактивный белок (СРБ) составил 144,93 мг/л. Протеинурии, изменений в общем и биохимическом анализе крови не обнаруживалось. Установлен диагноз ПБ, рекомендовано лечение колхицином 1 мг/сут и мониторинг СРБ 1 раз в месяц.

У пациентки типичные приступы ПБ, по определению заболевания – аутосомно-рецессивного, развились несмотря на гетерозиготное носительство одной мутации в гене *MEFV*, что указывает на псевдоминантный характер наследования в данном случае. Такое наследование ПБ является редким, при этом клиническая пенетрантность может варьировать в широком диапазоне от минимальных симптомов до типичных приступов ПБ [10]. Существуют многочисленные наблюдения [8] развития заболевания у гетерозигот. Такой генотип именуется неполным.

Неполными считают также носительство мутаций неопределенного клинического значения, например R202Q, а также компаунд-гетерозиготное носительство, когда выявляют несколько мутаций в разных аллелях гена [11]. С одной стороны, в ретроспективном турецком исследовании [12] среди 1123 случаев ПБ выявлено 66 человек с неполным генотипом. С другой стороны, из 346 пациентов с ПБ из регистра аутовоспалительных заболеваний Eurofever ($n=751$) проанализировано 238 случаев ПБ: из них 112 имели гомозиготное, а 126 – гетерозиготное или более сложное носительство мутаций в гене *MEFV* [13]. Среди нетипичных фенотипических проявлений у гетерозигот отмечались головная боль, шейная лимфаденопатия и перикардит. У пациентов-гетерозигот и компаунд-гетерозигот чаще наблюдался частичный ответ на терапию колхицином [13].

Таким образом, генетическое исследование не всегда является «итоговым» для диагностики ПБ – сохраняют свое значение и клинические критерии, с которыми важно сопоставлять результаты генетического анализа. В этой связи небезупречно выглядят турецкие педиатрические критерии диагностики ПБ, согласно которым практически любые воспалительные проявления могут интерпретироваться как ПБ при обнаружении патогенной мутации [14].

Известно, что у носителей мутаций в гене *MEFV* могут наряду с характерными атаками ПБ выявляться и нетипичные проявления. Так, у обсуждаемой пациентки определялись приступы височной эпилепсии, связь которых с ПБ возможна, но требует обоснования.

В литературе обсуждается поражение нервной системы при ПБ, которое может манифестировать по-разному – наиболее часто описывают головную боль, в том числе мигренозного типа, миалгию, головокружения, судороги и парестезии [15, 16]. F. Salehzadeh и соавт. среди 104 детей с генетически верифицированной ПБ у 22 наблюдали неврологические проявления (НП), в том числе у 6 (5,8%) из

Таблица 1. Критерии диагностики ПБ**Table 1. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF)**

Большие критерии	Малые критерии
<i>Определенный диагноз: 2 больших или 1 большой + 2 малых критерия. Вероятный диагноз: 1 большой + 1 малый критерий</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Повторяющиеся эпизоды лихорадки, сопровождающейся перитонитом, синовитом или плевритом • Амилоидоз AA-типа без предрасполагающих заболеваний • Положительный эффект продолжительного лечения колхицином 	<ul style="list-style-type: none"> • Повторяющиеся эпизоды лихорадки • Рожеподобная эритема • Больные ПБ среди родственников 1-й степени родства

них – эпилепсию. В работе 2020 г. среди 331 больного ПБ в возрасте от 3 до 78 лет частота эпилепсии составила 2,3% ($n=7$), что превышает этот показатель в общей популяции Средиземноморья – 0,4–1,2% [17]. Приведенные данные согласуются с недавним турецким исследованием [16], где в когорте детей с генетически верифицированной ПБ ($n=625$) эпилепсия диагностирована у 2,56% ($n=16$) пациентов.

Ряд авторов показали, что у некоторых пациентов противоэпилептические препараты могут не справляться с припадками в полной мере, но достигнуть контроля эпилепсии удавалось после начала терапии колхицином [15, 18, 19].

С другой стороны, при обследовании 2300 детей [20] эпилепсия диагностирована у 12 (0,5%) пациентов, что не превышает распространенности в общей популяции Армении, которая составляет 0,6%. Авторы предположили, что подобные демографические результаты и хороший ответ на терапию как колхицином, так и противоэпилептическими препаратами, скорее, свидетельствуют об отсутствии связи между патологиями.

Имелись попытки связать развитие НП с носительством определенных мутаций *MEFV*, однако полученные данные противоречивы и выглядят малоубедительно. Так, M. Sanrolat и соавт. показали высокую частоту обнаружения мутации M694V у пациентов с НП – 40,9%, тогда как при отсутствии неврологических симптомов мутация встречалась в 25,6% случаев, различия не являлись статистически значимыми ($p=0,189$) [15]. P. Bektaş и соавт., наоборот, чаще выявляли M694V среди пациентов без НП, при этом у 46 из 142 детей с НП определена мутация E148Q [16]. M. Ahmed и соавт. вообще не обнаружили значимых различий при сравнительном анализе пяти мутаций *MEFV* ($n=135$: M694V, M680I, E148Q, V726A, M694I) в отношении НП [21].

Кроме того, ПБ может протекать под клиническими «масками» других распространенных заболеваний. В литературе описаны случаи моноартрита [22], в том числе рецидивирующего плечелопаточного периагрита, который проявлялся острыми приступами болей в спине и исчезал при назначении колхицина [23]. Единственным проявлением ПБ может являться лихорадка неясного генеза [24], описаны также гидроторакс [25] или синдром раздраженного кишечника [26]. Заболевание может длительное время протекать вообще бессимптомно – в одном из наблюдений среди 2020 пациентов с ПБ авторы выделили 2% больных, чей дебют клинических проявлений приходился на возраст старше 40 лет. В данной группе проявления заболевания характеризовались более низкой частотой лихорадки, меньшей суточной дозой колхицина и преобладанием мутаций за пределами экзона 10 гена *MEFV* [27].

Представляем наблюдение пациента с атипичным течением ПБ, несмотря на наличие характерных абдоминально-лихорадочных атак ПБ у единокровных сестер.

Клиническое наблюдение 2

Пациент А. 25 лет обратился в связи с эпизодом незудящих сливных пигментированных пятен, гиперемией на коже груди длительностью до нескольких месяцев в сочетании с головными болями (рис. 1). Указанные жалобы отмечает с 22 лет, исключали аллергодерматозы. При биопсии кожи выявлен склероз дермы без воспалительных изменений, что расценено как локальная форма склеродермии. Признаков системного поражения в рамках склеродермии не выявляли – отсутствовали синдром Рейно, склеродактилия, капиллярскопия ногтевого ложа без отклонений. Показатели функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких в норме, отсутствовали изменения в моче, креатинин – 96 мкмоль/л, не выявлено антител к центромерам топоизомеразы-1. В дальнейшем высыпания на коже полностью исчезли без остаточных рубцовых изменений, что позволяет окончательно отвергнуть диагноз склеродермии. Необычным свойством кожи у пациента являлось выраженная гидрофильность эпидермиса с его побелением и утолщением при кратковременном контакте кожи с водой (рис. 2), что указывало на резкое повышение способности эпидермиса к сорбции воды.

У сестер пациента с детства отмечались приступы абдоминальных и лихорадки, что в совокупности с выявлением гетерозиготного носительства мутации *MEFV* M680I позволило диагностировать у них ПБ и с эффектом назначить колхицин. У здоровых матери и брата пациента, как и у самого больного, также выявлена данная мутация.

Сочетание носительства этой мутации с 10-кратным повышением СРБ – 59 мг/л – позволило интерпретировать изменения как фенотипический вариант нейтрофильного дерматоза, ассоциированного с мутацией в гене *MEFV* (РААND-синдром).

Данное наблюдение иллюстрирует, как в одной семье одна и та же мутация у близких родственников может вести себя по-разному – в некоторых случаях проявляется фенотип типичной ПБ, в других – пирин-ассоциированного аутовоспаления с нейтрофильным дерматозом (РААND). РААND-синдром характеризуется развитием акне, гнойным гидраденитом, гангренозной пиодермией, васкулитом мелких сосудов и стерильными абсцессами кожи. Также у пациентов отмечаются приступы лихорадки длительно до нескольких недель, артралгии, олигоартриты, миалгии и миозиты. От ПБ РААND-синдром отличается отсутствием серозита и большей продолжительностью эпизодов лихорадки [28]. До недавних пор считалось нехарактерным развитие АА-амилоидоза, однако в настоящее время и при РААND описана возможность такого осложнения [29].

При РААND, как и при ПБ, мутация приводит к синтезу дефектного пирина, дисфункция которого приводит к повышенной секреции ИЛ-1β. Однако при ПБ мутацией поражаются в основном домены, обеспечивающие сбор-

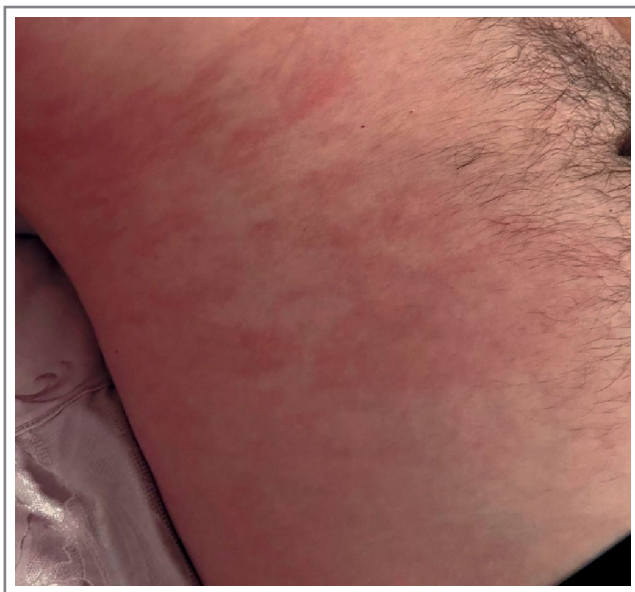


Рис. 1. Эритематозные элементы на коже больного ПБ.

Fig. 1. Erythematous elements on the skin of a patient with FMF.

ку пирриновой и криопирриновой инфламмасом – главных макромолекулярных инструментов гиперсекреции ИЛ-1, в то время как при RAAND в основном нарушается контроль активности пиррина через нарушение его связывания с белком 14-3-3. На животных моделях установлено, что моноциты, экспрессирующие мутации RAAND, демонстрировали спонтанную гиперсекрецию не только ИЛ-1 β , но и ИЛ-18. Последний, по-видимому, через гиперактивацию макрофагов способствует большей выраженности некрозов в сравнении с клетками, мутантными по M694V [28].

Представленное наблюдение демонстрирует, что оба фенотипа заболевания возможны при носительстве одной и той же мутации, и заставляет склоняться к мнению, что ПБ и RAAND являются фенотипическими вариантами одного и того же заболевания. По данным небольшого систематического обзора (M. Delplanque и соавт. [30]) страдающих ПБ с кожными проявлениями, помимо типичной для ПБ розеоподобной сыпи, выявленной у 53 пациентов, встречались и другие неэритемоподобные нейтрофильные дерматозы, в том числе нейтрофильный панникулит – у 4, синдром Свита – у 6 и гангренозная пиодермия – у 1. Среди 8 пациентов с морфологически верифицированным неэритемоподобным нейтрофильным дерматозом, имеющих определенные или вероятные критерии ПБ, только 6 ответили на лечение колхицином. Таким образом, несмотря на очевидное пересечение ПБ и RAAND, эти фенотипы у носителей мутаций *MEFV* следует различать и применять разные терапевтические стратегии. Из других кожных проявлений возможны буллезный эпидермолиз, пурпура, ангионевротический отек, эритема лица, синдром Рейно, узелки и псориаз [30].

Исследователи из Турции указывают на высокую частоту ассоциации ПБ и синдрома Бехчета [31]. По всей видимости, возможны и иные ассоциации. Представляем клиническое наблюдение сложного фенотипа ПБ у гомозиготного носителя мутации *MEFV*.

Клиническое наблюдение 3

Пациент 53 лет. В раннем детстве оперирован в связи с развитием фурункула на шее, проводились гемотрансфузии. В возрасте 4 лет перенес острый гепатит, в последу-



Рис. 2. Эпидермальная гидрофилия у пациента с ПБ.

Fig. 2. Epidermal hydrophilia in a patient with FMF.

ющем определялись положительные маркеры гепатита В и С. В 36 лет впервые выявлены расширение селезеночной вены и увеличение селезенки без признаков коллатерального кровообращения, асцита или гиперспленизма. Тем не менее диагностирована портальная гипертензия в рамках цирроза печени в исходе вирусного гепатита В и С. В дальнейшем австралийский антиген и РНК вируса гепатита С не выявлялись.

В последующие годы у пациента отмечались частые рецидивы кожных нагноений, в том числе по прошествии юношеского возраста, при этом антибиотики оказывали, как правило, временный эффект, длительных ремиссий удавалось достичь лишь при применении стероидов местно.

С ранних лет беспокоили приступы доброкачественного перитонита, в связи с чем возникло подозрение на ПБ. По результатам генетического исследования в возрасте 37 лет выявлено гомозиготное носительство мутации M694V, что позволило подтвердить диагноз.

Тогда же выявлена протеинурия 0,8 г/л, подозревали вторичный АА-амилоидоз, однако при неоднократной биопсии прямой и двенадцатиперстной кишки амилоида не выявлено. В связи со стойким повышением уровня мочевой кислоты до 500–600 мкмоль/л изменения в моче объясняли уратным тубулоинтерстициальным нефритом, функция почек оставалась сохранной. Принимал колхицин 1 мг/сут с эффектом – улучшилось общее самочувствие, редкими стали приступы ПБ. С 44 лет препарат принимал нерегулярно. В возрасте 47 лет впервые отмечено повышение уровня креатинина до 300 мкмоль/л. На фоне остро го инфекционного энтероколита креатинин повысился до 630 мкмоль/л (клубочковая фильтрация – 8 мл/мин по

СКД-ЕР1), начато лечение программным гемодиализом. В возрасте 51 года проведена трансплантация почки. С целью предупреждения отторжения трансплантата назначена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия – такролимус 9,5 мг, метилпреднизолон 5 мг, микофеноловая кислота 720 мг, продолжал лечение колхицином 1 мг. Однако в течение полугодия отмечалось появление протеинурии 0,2 г/л, повышение креатинина до 136 мкмоль/л, диагностирована дисфункция трансплантата. Также сохранялась персистенция воспаления – СРБ в диапазоне 35–108 мг/л. Осенью 2022 г. пациенту рекомендовано добавление к терапии ингибитора ИЛ-1β длительного действия – канакинумаба по схеме 150 мг подкожно 1 раз в 4 нед. В феврале 2023 г. выполнена первая инъекция, на фоне чего отмечена относительная нормализация общего состояния, лабораторно: СРБ – 9,7 мг/л, сывороточный амилоидный белок А – 8,7 мг/л. При дальнейшем мониторинге сохранялось повышение концентрации СРБ высокочувствительным методом до 16,0 мг/л. Функция трансплантата стабильна и соответствует 3а стадии хронической болезни почек.

На примере этого случая демонстрируется возможность развития атипичных клинических проявлений в виде Бехчет-подобного синдрома у пациента с характерными атаками ПБ. Таким проявлением можно считать псевдофолликулит, выраженность которого не зависела от приема колхицина, – пациент вынужден был длительно использовать глюкокортикостероидные мази. На наш взгляд, портальная гипертензия у пациента также в большей степени характеризует синдром Бехчета, чем цирроз печени. Об этом свидетельствует ее изолированный (без сочетания с другими печеночными синдромами) и парциальный характер – без асцита, расширения вен пищевода; небольшое увеличение селезенки без гиперспленизма больше соответствует персистенции хронического воспаления, характерного для ПБ; вирусный гепатит в течение многих лет практически не проявлялся, маркеры репликации вирусов в крови не выявлялись.

Несмотря на преимущественно скрытую воспалительную активность, течение ПБ завершилось формированием терминальной стадии почечной недостаточности и в настоящее время создает угрозу потери трансплантата. С целью эффективного контроля субклинического воспаления у колхицинорезистентного больного ПБ рекомендовано лечение ингибиторами ИЛ-1.

Применение современных подходов к лечению (добавление ингибиторов ИЛ-1 [32]) и мониторингованию активности ПБ позволило у больных ПБ снизить частоту вторичного АА-амилоидоза, главного фактора неблагоприятного прогноза из-за прогрессирования амилоидной нефропатии, с 41,3%, по данным О.М. Виноградовой [1], в предыдущие десятилетия до 6,3% в настоящее время [33].

Заключение

Приведенные случаи демонстрируют разнообразие клинических проявлений ПБ. Повсеместное внедрение методов генетической диагностики позволило определять и описывать атипичные варианты ПБ, что значительно

расширило представления о клинических манифестациях заболевания. Наряду с типичными воспалительными атаками при ПБ могут развиваться поражение нервной системы, нейтрофильные дерматозы разной степени тяжести и др. Причем эти проявления нередко демонстрируют резистентность к стандартной терапии колхицином. Существенный прогресс в профилактике вторичного амилоидоза и лечении как типичных, так и атипичных проявлений ПБ связывают с применением блокаторов ИЛ-1, ингибирующих основной путь воспалительного каскада при ПБ. Тщательный мониторинг этого воспаления составляет важнейшую терапевтическую задачу в ведении больных ПБ.

Наши наблюдения подчеркивают, что результаты молекулярно-генетического анализа даже при моногенных заболеваниях, таких как ПБ, не всегда могут являться окончательным критерием для диагностики болезни. Менделевские представления о наследовании признаков часто оказываются относительными, и обнаружение патогенной мутации требует тщательного подтверждения ее роли найденными клиническими фактами. При этом клинические данные также не являются самостоятельными критериями диагностики нозологической принадлежности заболевания. Это определяет важность интегрального подхода к установлению причины патологического состояния по И.В. Давыдовскому через формирование «непротиворечивого силлогизма связи» между клиникой и генетикой.

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.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
НП – неврологические проявления
ПБ – периодическая болезнь

СРБ – С-реактивный белок
РААИД – пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виноградова О.М. Периодическая Болезнь. Медицина, 1973 [Vinogradova O.M. Periodicheskaia bolezn'. Moscow: Meditsina, 1973 (in Russian)].
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85. DOI:10.1002/art.1780401023
3. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90(4):797-807. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80539-5
4. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a Gene Causing Familial Mediterranean Fever to the Short Arm of Chromosome 16. *New Eng J Med.* 1992;326(23):1509-13. DOI:10.1056/NEJM199206043262301
5. McDermott MF, 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(1):133-44. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80721-7
6. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(4):539-64. DOI:10.1007/S40257-019-00440-Y
7. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDS): A Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1558-65. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212515
8. Рамеев В.В., Симомян А.Х., Богданова М.В., и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(2):36-43 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2021;30(2):36-43 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-2-36-43
9. Bernot A, Da Silva C, Petit JL, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet.* 1998;7(8):1317-25. DOI:10.1093/HMG/7.8.1317
10. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM.* 2000;93(4):217-21. DOI:10.1093/QJMED/93.4.217
11. Kandur Y, Kocakap DBS, Alpcan A, Tursun S. Clinical significance of MEFV gene variation R202Q. *Clin Rheumatol.* 2022;41(1):271-4. DOI:10.1007/S10067-021-05906-1
12. Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: A retrospective clinical and molecular study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(8):2520-3. DOI:10.1093/ndt/gfp632
13. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):167. DOI:10.1186/s13023-017-0720-3
14. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395-8. DOI:10.1093/rheumatology/ken509
15. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. *Neuropediatrics.* 2017;48(2):079-85. DOI:10.1055/s-0036-1593374
16. Bektaş PC, Tufan AK, Çetin N, et al. Neurological Face of Familial Mediterranean Fever. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2022;57(5):511-5. DOI:10.5152/TURKARCHPEDIATR.2022.21368
17. Salehzadeh F, Azami A, Motezarre M, et al. Neurological manifestations in familial mediterranean fever: A genotype-phenotype correlation study. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:15-9. DOI:10.2147/OARRR.S238649
18. Olbjørn C, Fjærli HO. En tre år gammel jente med magesmerter og feber. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening.* 2010;130(5):494-5. DOI:10.4045/tidsskr.09.0692
19. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol.* 1993;9(4):301-2. DOI:10.1016/0887-8994(93)90068-N
20. Mkrtchyan N, Amaryan G, Aghababyan N, et al. P01-045 – Epilepsy in Armenian children with FMF. *Pediatric Rheumatology.* 2013;11(S1):A48. DOI:10.1186/1546-0096-11-S1-A48
21. Ahmed MH, Ibrahim AM, Ragab SM, Mahros AM. Musculoskeletal and neurological manifestations in a cohort of Egyptian Familial Mediterranean fever patients: genotype-phenotype correlation. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.* 2022;49(1):1-8. DOI:10.1186/S43166-021-00106-W
22. Gullu UU, Balaban İ, Kara SS, et al. Frequency of Familial Mediterranean Fever Gene Mutation in Patients Presenting With Joint Pain and Diagnosed With Acute Rheumatic Fever. *Cureus.* 2023;15(8):6-13. DOI:10.7759/cureus.43001
23. Matsumoto H, Saito K, Sumichika Y, et al. Atypical Familial Mediterranean Fever Presenting with Recurrent Upper Back Pain: A Case Report. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2023;260(2):165-9. DOI:10.1620/tjem.2023.J030
24. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: Role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):836-8. DOI:10.1136/ard.59.10.836
25. Dimeas G, Dimeas IE, Papacharalampous K, et al. Familial Mediterranean Fever in a 28-Year-Old Male Presented as a Painless Massive Pleural Effusion. *Cureus.* 2023;15(7). DOI:10.7759/cureus.41776
26. Kumei S, Ishioh M, Murakami Y, et al. A patient with familial Mediterranean fever mimicking diarrhea-dominant irritable bowel syndrome who successfully responded to treatment with colchicine: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):1-5. DOI:10.1186/s13256-022-03446-z
27. Aydin O, Han EB, Ozdogan H, Ugurlu S. Late-Onset Familial Mediterranean Fever: Single-Center Experience And Literature Review. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1301-6. DOI:10.21203/rs.2.23028/v1
28. Moghaddas F, Llamas R, Nardo D De, et al. A novel Pypin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of Pypin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2085-94. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211473
29. Kiyota M, Oya M, Ayano M, et al. First case of pypin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis complicated by amyloidosis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2020;59(9):E41-3. DOI:10.1093/rheumatology/keaa005
30. Delplanque M, Ducharme-Bénard S, Moguelet P, et al. Is neutrophilic dermatosis a manifestation of familial Mediterranean fever? *Scand J Rheumatol.* 2022;51(1):42-9. DOI:10.1080/03009742.2021.1904588
31. Balçl-Peynircioglu B, Kaya-Akça Ü, Arıcl ZS, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1372-80. DOI:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ410
32. Keven K, Sengul S, Kutlay S, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2004;36(9):2632-4. DOI:10.1016/J.TRANSPROCEED.2004.09.065
33. Akar S, Yuksel F, Tunca M, et al. Familial mediterranean fever: Risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine.* 2012;91(3):131-6. DOI:10.1097/MD.0b013e3182561a45

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU