

О.Б. Яременко¹
А.О. Сидорова²

¹Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

²Універсальна клініка
«Оберіг», Київ

СІМЕЙНА СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ЛИХОМАНКА: ОГЛЯД СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ТА ОПИСАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Ключові слова: сімейна середземноморська лихоманка, періодична хвороба, MEFV, колхіцин, аутозапальні захворювання, амілоїдоз.

Актуальність. Системні аутозапальні захворювання є групою запальних розладів, які викликані порушенням регуляції вродженої імунної системи. Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — найпоширеніше спадкове аутозапальне захворювання, що характеризується рецидивними короткотривалими нападами лихоманки та серозиту, і призводить до розвитку таких ускладнень, як амілоїдоз типу АА. **Мета дослідження.** Узагальнити сучасні дані літератури про патогенез, клінічні прояви, нові класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO, застосування молекулярно-генетичного тестування та підходи до лікування ССЛ, провести аналіз клінічного випадку в рамках оновлених рекомендацій. **Матеріали і методи.** Проведено огляд літератури, присвяченої ССЛ і аутозапальним захворюванням, наведено клінічний випадок із власної практики з його інтерпретацією. **Результати.** ССЛ є аутосомно-рецесивним захворюванням, розвиток якого пов'язаний з мутацією в гені MEFV, який кодує пірін — білок, який відіграє важливу роль у виникненні запальної реакції через неконтрольоване вивільнення інтерлейкіну (ІЛ)-1. Колхіцин залишається основою лікування ССЛ з 1972 р., оскільки він ефективно запобігає нападам та пригнічує субклінічне запалення у більшості пацієнтів. За відсутності клінічного ефекту альтернативним шляхом терапії є блокада ІЛ-1. Відносно нечаста наявність і широкий спектр клінічних проявів ССЛ часто ускладнюють проведення диференційного діагнозу та затримують початок лікування у значної частини пацієнтів. У статті описано клінічний випадок цього захворювання з дебютом у віці 30 років у хворого асирійського походження. Основними симптомами були короткотривалі напади моно- або олігоартриту, які супроводжувалися лихоманкою і завершувалися самостійно з тривалими безсимптомними періодами між ними. **Висновки.** Діагноз ССЛ має ґрунтуватися на клінічній картині захворювання, етнічній приналежності хворого та відповіді на терапію колхіцином. Генетичне тестування відіграє важливу, проте обмежену роль для встановлення діагнозу. Лікування колхіцином або біологічними препаратами дозволяє людям із ССЛ вести звичне життя без обмежень та суттєвого ризику виникнення ускладнень. Описаний клінічний випадок демонструє еволюцію симптоматики ССЛ протягом 5 років за відсутності адекватного лікування.

ВСТУП

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — це спадкове аутосомно-рецесивне аутозапальне захворювання, яке характеризується періодичними нападами лихоманки із запаленням очеревини, плеври, суглобів та шкіри, які завершуються самостійно (Kucuk A. et al., 2014; Gendelman O. et al., 2020). Найважливішим ускладненням ССЛ є вторинний амілоїдоз, який може призвести до розвитку ниркової недостатності (Nursal A.F. et al., 2018). У країнах пострадянського простору для визначення цього захворювання часто використовується термін «періодична хвороба», в англійській літературі переважає визначення «сімейна середземно-

морська лихоманка» (Familial Mediterranean Fever) (Арутюнян В.М., Акопян Г.С., 2000). Під цією назвою це захворювання закодировано в реєстрі «OrphaNet» з кодом 342, у МКБ-10 його можна знайти в підпункті «E85.0. Спадковий сімейний амілоїдоз без невропатії».

Найчастіше ССЛ виявляють серед осіб середземноморського походження (євреї-сефарди, араби, турки, вірмени), але може вражати будь-яку етнічну групу, включаючи країни Західної Європи. При цьому поширеність варіює від 100–400 випадків на 100 тис. жителів серед євреїв-сефардів до 2,5 випадка на 100 тис. жителів у західноєвропейських країнах (De Sanctis S. et al., 2010).

ССЛ — найпоширеніше моногенне аутозапальне захворювання (Seza Ö. et al., 2017). Останнє є групою розладів, які характеризуються рецидивними епізодами генералізованого запалення і лихоманки за відсутності інфекцій або аутоімунних причин (Migita K. et al., 2018). Серед інших аутозапальних захворювань групи періодичних лихоманок можна виокремити: криопіринасоційовані періодичні синдроми (CAPS), дефіцит мевалонат-кінази/синдром гіперімунноглобулінемії D, періодичний синдром, асоційований із рецептором фактора некрозу пухлин (ФНП) (TRAPS) (Ozen S., Bilginer Y., 2014). В основі розвитку цих захворювань — порушення регуляції вродженого імунітету. У цьому їх основна відмінність від аутоімунних захворювань, ключовою патогенетичною ланкою яких є порушення в роботі набутого (адаптивного) імунітету. Основними типами клітин, які беруть участь у формуванні вродженого імунітету, є моноцити, макрофаги і нейтрофіли (при цьому не виявляються високі титри аутоантитіл або антигенспецифічних Т-клітин), тоді як набутий імунітет переважно опосередковується Т- і В-клітинами. Відповідно, дещо відрізняються і спектри цитокинів, які продукуються різними клітинами та можуть бути терапевтичними мішенями (табл. 1) (Krainer J. et al., 2020).

ССЛ асоційована з мутацією гена MEFV (з англ. **ME**diterranean **Fe**Ver), який розміщений на короткому плечі 16-ї хромосоми (Manna R., Rigante D., 2019). З моменту відкриття цього гена у 1997 р. було визначено близько 310 варіантів послідовностей MEFV. Останній кодує білок пірин, який знаходиться здебільшого в нейтрофілах і макрофагах, і у свою чергу, відіграє ключову роль в апоптозі та розвитку запальних процесів (Seza Ö. et al., 2017). У результаті мутації гена пірину утворюються інфламасоми — мультипротеїнові комплекси, які запускають автокаталітичну активацію каспази-1 та меншою мірою — каспази-11, що призводить до розщеплення проферменту до активних субодиниць p20 та p10. Гетеродимери активного ферменту каспази викликають неконтрольоване вивільнення прозапального цитокіну інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-18 та розщеплення гасдерміну D (Cantarini L. et al., 2015; Orning P. et al., 2019; Schnappauf O. et al., 2019). Це пояснює ефективність застосування при ССЛ препаратів, які блокують активність ІЛ-1, що призводить до стійкого зниження тяжкості захворювання (Bettiol A. et al., 2019).

Порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, спричинене пірином, також призводить до інактивації RhoA GTP-ази (Heilig R., Broz P., 2018). Остання

є цитоплазматичним білком, який регулює функціонування та диференціацію імунних клітин, а також активацію білків цитоскелета (Bros M. et al., 2019). Описані ланки патогенезу дають змогу краще зрозуміти механізм дії препаратів, які застосовуються в терапії ССЛ. Так, колхіцин є основним препаратом для лікування пацієнтів із ССЛ з 1972 р. Механізм його впливу пов'язаний із запобіганням міграції нейтрофілів, пригніченням полімеризації мікротрубочок, вивільненням з них гуанін-нуклеотид-обмінного фактора (GEF)-H1, що зрештою приводить до активації RhoA (Alghamdi M., 2017; Özen S. et al., 2017; Schnappauf O. et al., 2019).

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Характерними клінічними проявами ССЛ є нерегулярні повторні короткотривалі напади серозиту (головним чином перитоніту, плевриту чи синовіту), які супроводжуються лихоманкою і завершуються спонтанно. Захворювання найчастіше маніфестує в ранньому дитинстві: у 90% пацієнтів перший напад припадає на вік до 20 років і у 75% — на вік до 10 років (Gattorno M. (Ed.), 2015). Типовий напад ССЛ зазвичай триває близько 24–72 год з періодичністю виникнення рецидивів від 1 разу на тиждень до 1 разу на десятиріччя (Fauci A., Langford C. (Eds.), 2016; Maggio M.C., Corsello G., 2020).

Лихоманка є типовим симптомом більш ніж у 96% випадків, зазвичай сягає >38 °C, і у 25% пацієнтів супроводжується ознобом (Maggio M.C., Corsello G., 2020). Здебільшого вона виникає спонтанно, швидко наростає і так само швидко спадає (Sari İ. et al., 2014).

Біль у животі — один із найчастіших симптомів (90% хворих) — може бути локалізованим або дифузним, і в деяких випадках симулює гострий живот (Maggio M.C., Corsello G., 2020). У разі фізикального обстеження може виявлятися ригідність м'язів (дошкоподібний живот), позитивний симптом Щоткіна — Блюмберга, здуття живота та зникнення перистальтичних звуків (Shohat M., Halpern G.J., 2011). Труднощі у проведенні диференційної діагностики призводять до виконання у 30–40% випадків необґрунтованих хірургічних втручань, таких як апендектомія або холецистектомія.

Ураження суглобів виявляється у 75% пацієнтів і зазвичай проявляється як гострий моноартрит суглобів нижніх кінцівок. Проте інколи (у 5% пацієнтів) спостерігається хронічний артрит кульшових, колінних або гомілковостопних суглобів (Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R., 2013). У деяких випадках (до 10%) артрит є основним симптомом хвороби (Sari İ. et al., 2014).

Таблиця 1

Основні відмінності аутоімунних і аутозапальних захворювань (Krainer J. et al., 2020)

Показник	Аутозапалення	Аутоімунітет
Рівень імунної дисрегуляції	Вроджена імунна система	Адаптивна імунна система
Типи клітин, які переважають	Моноцити, макрофаги, нейтрофіли	Т-клітини, В-клітини
Цитокинові мішені, які використовуються в терапії	ІЛ-1, -2, -12, -23, -18; ФНП, інтерферон (ІФН)- α , - β	ІФН- γ , ФНП- α ; ІЛ-1, -2, -4, -6, -5, -9, -10, -12, -13, -17, -22, -23
Патогенез ураження органів	Опосередкований нейтрофілами і макрофагами	Опосередкований аутоантитілами або активацією Т-клітин

Плеврит виявляють приблизно у 45% пацієнтів і зазвичай односторонній (Petrushkin N. et al., 2016). Рентгенологічно виявляється випіт у плевральній порожнині, потовщення плеври, обмеження рухливості діафрагми (Арутюнян В.М., Акоюн Г.С., 2000).

Міалгії, що локалізуються в ділянці литок і стегон, є загальною ознакою ССЛ. Вони не пов'язані з лихоманкою і виникають на фоні фізичного навантаження, рідше — гострі епізоди затяжних фебрильних міалгій, які характеризуються інтенсивним больовим синдромом та високими гострофазовими показниками (Onen F., 2006; Ozdogan H., Ugurlu S., 2019).

Серед інших клінічних проявів ССЛ можна виділити бешихоподібну еритему (5–30% випадків), яка переважно локалізується в ділянці нижніх кінцівок, епізоди перикардиту (до 1% усіх випадків), болісний набряк мошонки, який виникає внаслідок запалення tunica vaginalis яєчка (Lidar M. et al., 2013; Portincasa P. et al., 2013).

ДІАГНОСТИКА

Згідно з опублікованими у 2015 р. рекомендаціями з генетичної діагностики ССЛ, це захворювання є клінічним діагнозом, який може бути підтверджений генетичним тестуванням, проте не може бути виключений за його допомогою. Існує близько 300 відомих варіантів послідовностей гена MEFV, проте лише 14 із них зазвичай трапляються при ССЛ (M694V — найчастіше, рідше — E148Q, E167D, T267I, P369S, F479L, I591T, M680I, I692del, M694I, K695R, V726A, A744S та R761H) (Giancane G. et al., 2015).

Однак інтерпретація результату завжди повинна враховувати чутливість молекулярно-генетич-

ного дослідження. Неможливість визначити мутацію в гені ніколи достовірно не виключає діагноз. Весь ген не секвенується в більшості рутинних досліджень, і навіть повне секвенування гена, засноване на технології ПЛР, може пропустити патогенний варіант (варіанти праймерів, інверсія екзонів, дублювання екзонів та інші причини) (Shinar Y. et al., 2012).

Існує декілька відомих клінічних класифікаційних критеріїв ССЛ, серед яких найчастіше застосовують критерії Tel-Hashomer та Yalcinkaya-Ozen. Обидва ці набори критеріїв не включають генетичних даних та етнічної приналежності. У 2019 р. група експертів з вивчення аутозапальних захворювань Eurofever запропонувала два нові варіанти класифікаційних критеріїв (Gattorno M. et al., 2019), які, згідно з даними розробників, мали вищу чутливість і специфічність (табл. 2). Втім, відповідно до результатів, отриманих іншими авторами (Sag E. et al., 2020) при аналізі трьох різних наборів класифікаційних критеріїв у 151 пацієнта з ССЛ, чутливість нових критеріїв Eurofever/PRINTO була найвищою — 96% (для критеріїв Tel — Hashomer — 88,4%, для критеріїв Yalcinkaya — Ozen — 93,4%). Специфічність цих критеріїв була помітно нижчою — 73,1% (Tel Hashomer — 92,6%, Yalcinkaya — Ozen — 84,1%). Поєднання клінічних проявів із генотипом підвищувало чутливість, але не специфічність критеріїв. Ймовірно, необхідні подальші дослідження на більших контингентах хворих для остаточної оцінки специфічності нових класифікаційних критеріїв ССЛ. Клінічні критерії застосовуються як показання для проведення генетичного тестування або як основні класифікаційні критерії

Таблиця 2

Класифікаційні критерії, запропоновані для діагностики ССЛ (Heshin-Bekenstein M., Hashkes P.J., 2015; Gattorno M. et al., 2019; Sag E. et al., 2020)

Критерії Tel — Hashomer (скорочений варіант)	Критерії Yalcinkaya — Ozen	Класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO (2019)	Клінічні класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO (2019)
<p>Великі критерії:</p> <p>1. Повторювані епізоди лихоманки та серозиту (перитоніту, плевриту або синовіту).</p> <p>2. Розвиток АА-амілоїдозу (за відсутності інших причин).</p> <p>3. Ефект застосування колхіцину.</p> <p>Малі критерії:</p> <p>1. Рецидивні епізоди лихоманки.</p> <p>2. Бешихоподібна еритема.</p> <p>3. ССЛ у родичів першого ступеня спорідненості.</p> <p>Остаточний діагноз: 2 великих або 1 великий і 2 малі критерії</p> <p>Ймовірний діагноз: 1 великий і 1 малий критерії</p>	<p>1. Лихоманка (температура >38 °С тривалістю 6–72 год >3 нападів).</p> <p>2. Біль у животі (тривалістю 6–72 год >3 нападів).</p> <p>3. Біль у грудях (тривалістю 6–72 год >3 нападів).</p> <p>4. Артрит (тривалістю 6–72 год >3 нападів), олігоартрит).</p> <p>5. Сімейний анамнез ССЛ.</p> <p>Діагноз: >2 критеріїв.</p>	<p>Наявність підтверджувального* MEFV-генотипу і щонайменше один критерій із наведених:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість епізодів 1–3 дні. • Артрит. • Біль у грудях. • Біль у животі. <p>АБО</p> <p>Не підтверджувальний** MEFV-генотип і щонайменше 2 із наведених:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість епізодів 1–3 дні. • Артрит. • Біль у грудях. • Біль у животі. <p>Чутливість: 0,94 Специфічність: 0,95</p>	<p>Щонайменше 6 критеріїв із 9:</p> <p>Наявні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Етнічна приналежність до народів групи Східного Середземномор'я. • Тривалість епізодів 1–3 дні. • Артрит. • Біль у грудях. • Біль у животі. <p>Відсутні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Афтозний стоматит. • Уртикарна висипка. • Макульопапuloзна висипка. • Болючі лімфатичні вузли. <p>Чутливість: 0,91 Специфічність: 0,92</p>

*Патогенні або ймовірно патогенні варіанти (гомозиготність або гетерозиготність із наявністю одночасно двох різних мутантних алелей у певному локусі гена).

** Гетерозиготність з наявністю одночасно одного патогенного варіанта MEFV та одного варіанта невизначеного значення, або біалельність із двома варіантами невизначеного значення, або гетерозиготність за одним патогенним MEFV-варіантом.

рії для встановлення діагнозу в разі неможливості провести обстеження на MEFV-ген (Gattorno M. et al., 2019; Sag E. et al., 2020).

У результатах лабораторних обстежень на фоні нападу ССЛ спостерігаються запальні зміни: помірний лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка та інших реактантів гострої фази (Open F., 2006).

ЛІКУВАННЯ

Метою лікування пацієнтів із ССЛ є запобігання гострим нападам, пригнічення субклінічного запалення між атаками і запобігання розвитку амілоїдозу (Alghamdi M., 2017). Згідно з чинними рекомендаціями EULAR, лікування колхіцином — основний напрям терапії всіх пацієнтів із ССЛ. Він значно знижує частоту та інтенсивність клінічних нападів, запобігає розвитку амілоїдозу нирок, тому є препаратом вибору при ССЛ. Початкова доза для дітей віком >10 років та дорослих становить 1,0–1,5 мг/добу (1,8 мг/добу, якщо таблетки містять 0,6 мг). У пацієнтів з амілоїдозом або високою активністю захворювання можна застосовувати колхіцин у вищих дозах (De Sanctis S. et al., 2010; Ozen S. et al., 2016).

Відмінна ефективність колхіцину підтверджує також його роль як діагностичного інструмента для встановлення діагнозу. Тому перші 3–6 міс від початку терапії необхідно проводити ретельний моніторинг загострень ССЛ, використовуючи щоденник, в якому пацієнт має фіксувати характер і частоту нападів. Клінічну відповідь, токсичність і комплаєнс слід контролювати кожні 6 міс. Рекомендовано проводити лабораторний контроль печінкових і ниркових проб, клінічного аналізу крові, креатинфосфокінази та протеїнурії. При визначенні реактантів гострої фази слід віддавати перевагу С-реактивному білку та білку сироваткового амілоїду А (SAA) (Ozen S. et al., 2016). Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту спостерігаються у приблизно 10% пацієнтів, особливо у перший місяць лікування. Прийом колхіцину є безпечним у період вагітності та годування грудьми (El Hasbani G. et al., 2019).

У разі виникнення нападу ССЛ завжди слід проводити диференційну діагностику з іншими причинами. Під час нападів рекомендовано продовжувати колхіцин у звичайному дозуванні та додатково використовувати нестероїдні протизапальні препарати.

Альтернативна терапія біологічними препаратами (наприклад антагоністи ІЛ-1, такі як анакінра, канакінумаб, рилонацепт, або інгібітори ФНП) має розглядатися у пацієнтів, у яких, незважаючи на максимальну дозу колхіцину (3 мг/добу — для дорослих, 2 мг/добу — для дітей) протягом ≥ 6 міс, не вдається досягти оптимального контролю над симптомами (Ozen S. et al., 2016).

Профілактичне лікування колхіцином дозволяє людям із ССЛ будь-якого віку вести нормальне життя без обмежень, істотного ризику виникнення нападів та ускладнень. Відсутність своєчасної діагно-

тики негативно впливає на якість життя пацієнтів, зумовлюючи часті госпіталізації, непрацездатність у період нападів, необґрунтовані хірургічні втручання, спричинені неправильною інтерпретацією клінічних ознак захворювання (Manna R., Rigante D., 2019).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Чоловік Г., 35 років, звернувся на амбулаторний прийом до ревматолога в січні 2020 р. З анамнезу відомо, що з 2015 р. його періодично турбують раптові, безпричинні епізоди розпухання і болю в колінних суглобах, які тривають близько доби і щоразу супроводжуються підвищенням температури тіла до 38–38,5 °С. При цьому напад зазвичай починається з одного колінного суглоба, дещо пізніше приєднується контрлатеральний суглоб. З часом стали залучатися і гомілковостопні суглоби: або самостійно, або одночасно з колінними. Частота таких нападів — близько 4–6 разів на рік, з різними проміжками часу між ними, точніше охарактеризувати тривалість міжнападних ремісійних інтервалів пацієнт не може. Напади завершувалися самостійно, чіткого ефекту від прийому нестероїдних протизапальних препаратів пацієнт не відзначав.

В останній рік спектр симптоматики лихоманкових епізодів розширився за рахунок появи перед суглобовим синдромом дискомфорту і печіння у шкірі передпліч, суглобові напади доповнилися розпуханням і почервонінням окремих пальців на кистях. У холодну пору року періодично відзначає свербіж передньої поверхні гомілок без висипу. Виразок на статевих органах і в ротовій порожнині не було. Інших значущих клінічних відхилень під час описаних епізодів та в міжнападний період не було.

При розпитуванні з'ясовано, що батько пацієнта — асирієць, мати — вірменка. Сімейний анамнез, у тому числі за ревматичними захворюваннями, не обтяжений.

У результатах лабораторних досліджень за травень–червень 2019 р. (у період між нападами): загальноклінічний аналіз крові та сечі, СРБ, РФ, ШОЕ, сечова кислота, анти-ССР, анти-MCV, анти-тіла IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi*, АНА — в нормі. HLA-B27 не виявлений. У білкових фракціях — підвищений рівень β-глобулінів — 19,4% (норма до 15,1%) і фракції глобулінів — 53,3% (норма до 47%). Дещо підвищений рівень АСЛ-О.

На МРТ колінних суглобів: ознаки остеоартриту І ст., вкрай незначний синовіт.

При об'єктивному огляді зі сторони всіх органів і систем — без діагностично значущих змін, зовнішній вигляд і функція суглобів не змінені, ознаки синовіту відсутні.

З огляду на виключення більшості ревматичних захворювань, періодичність, форма нападів (зокрема характерна температурна реакція, самолімітованість нападу артриту (синовіту) та періартриту без наслідків), національність (батько — асирієць, мати — вірменка), наявність 7 балів із 9 при оцінюванні за клінічними класифікаційними критеріями Eurofever/PRINTO, встановлено діагноз сімей-

ної середземноморської лихоманки, призначено аналіз крові на MEFV-ген, рекомендовано ведення щоденника для запису часу виникнення, тривалості та форми нападів з метою розроблення тактики упереджувальної терапії, зокрема із застосуванням колхіцину.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

У цьому клінічному випадку описано перебіг ССЛ у чоловіка молодого віку, основними симптомами якої були короткотривалі епізоди моно- або олігоартриту з підвищенням температури тіла до фебрильних цифр, які завершувалися спонтанно із тривалими безсимптомними періодами між ними. Незважаючи на те що ССЛ є спадковим захворюванням, дебют якого у 90% випадків припадає на вік до 20 років, захворювання може розпочинатися у будь-якому віці (Endo Y. et al., 2018) (в нашому випадку у віці 30 років). Описано випадок дебюту ССЛ у пацієнта віком 86 років, діти якого мали симптоми в молодшому віці й успішно лікувалися колхіцином (Ricci P. et al., 2020). При цьому зазначається, що пізніший дебют (старше 40 років) характеризується м'якшим клінічним перебігом та вищою частотою проявів з боку опорно-рухового апарату, меншою частотою розвитку плевриту і перитоніту під час нападу (Nobakht H. et al., 2011; Kishida D. et al., 2020).

Тривалість періоду лихоманки у пацієнта Г. сягала близько 24 год, що відповідає одному з класифікаційних критеріїв Yalcinkaaya — Ozen (тривалість нападу 6–72 год) (Sag E. et al., 2020). Для ССЛ не характерна чітка періодичність нападів, а їх кількість може варіювати від кількох на місяць до одного разу на декілька років. У пацієнта Г. напади виникали 4–6 разів на рік з довільними інтервалами між ними, що узгоджується зі спостереженнями інших авторів (Lidar M., Livneh, A., 2007).

Локалізація і тривалість артриту у пацієнта Г. (епізоди болю і припухання колінних або гомілковостопних суглобів тривали до 24 год, зникали без лікування) є типовими для атак ССЛ. Цьому захворюванню притаманний моноартикулярний характер ураження з переважним залученням суглобів нижніх кінцівок. Проте за даними R.A. Jarjour, R. Dodaki (2011), при аналізі 71 пацієнта з артритом на фоні ССЛ найчастіше спостерігалось симетричне ураження двох великих суглобів нижніх кінцівок (59%), моно- та поліартикулярні варіанти були значно рідше. Інколи спостерігалися випадки із залученням суглобів верхніх кінцівок: ліктьових (15%), променезап'ястних (17%), суглобів кисті (10%). У пацієнта Г., крім залучення колінних або гомілковостопних суглобів, виникали епізоди припухання і почервоніння окремих пальців на кистях.

Продромальний період перед нападами спостерігається приблизно у 50% пацієнтів і триває в середньому 20 год. Часто він проявляється неприємними відчуттями в місці майбутньої атаки, різними емоційними проявами, діареєю, запором, ознобом без підвищення температури тіла, зміною смакових відчуттів, втратою апетиту, задишкою та

іншими симптомами. У деяких пацієнтів перед нападом виникає біль у передпліччях, печіння шкіри, як і у пацієнта Г.). Характер продrome залежить від типу атаки, яка надалі розвинеться (Lidar M. et al., 2006; Babaoglu H. et al., 2020).

У результатах більшості лабораторних досліджень пацієнта Г. не спостерігалось характерних для ССЛ відхилень, адже вони були виконані в період між нападами. Практично єдиною лабораторною знахідкою було підвищення рівня глобулінів, зокрема їх β -фракції. Такі зміни добре співвідносяться з даними літератури: для ССЛ характерно підвищення рівня β_2 - та α_2 -глобулінів, загального рівня імуноглобулінів та гаптоглобіну. Інші лабораторні зміни, які можуть виявлятися при ССЛ: лейкоцитоз, зниження рівня альбуміну, підвищення рівня фібриногену, СРБ та концентрації SAA. Особливо виражені ці зміни під час і відразу після нападу, але інколи можуть виявлятися в інших фазах перебігу ССЛ (Wang D.Q.H. et al., 2014). У типових випадках ССЛ генетичний аналіз не є обов'язковим, оскільки негативний результат тестування не виключає наявності захворювання (Lidar M., Livneh, A., 2007). Адже у приблизно 10–20% пацієнтів із типовими проявами ССЛ не вдається виявити жодної з патогенних мутацій в гені MEFV (Ben-Zvi I. et al., 2015).

Згідно з поточними рекомендаціями EULAR, колхіцин слід призначати всім пацієнтам із ССЛ. Однак зазначено, що у деяких випадках затримка лікування колхіцином може бути інформативною як потенційна можливість реєстрації особливостей та часових характеристик нападу (Ozen S. et al., 2016). В описаному випадку, зважаючи на нетривалу клінічну маніфестацію захворювання, відносно доброякісність періодичних нападів, відсутність ураження нирок, виглядає виправданою спроба застосування колхіцину в режимі за вимогою (on demand) після отримання клінічного щоденника.

ВИСНОВКИ

Отже, найпоширеніше аутозапальне захворювання — ССЛ, часто асоційоване з мутацією гена MEFV, характеризується нерегулярними повторними короткотривалими нападами серозиту (зокрема синовіту), які супроводжуються лихоманкою і завершуються спонтанно. Найчастіше захворювання маніфестує в дитячому чи молодому віці. Нові класифікаційні критерії ССЛ дають можливість встановлювати діагноз як за наявності, так і за відсутності результатів дослідження MEFV генотипу. Терапією першої лінії ССЛ є колхіцин, у разі його недостатньої ефективності може розглядатися питання про застосування біологічної терапії. Описаний клінічний випадок демонструє еволюцію суглобовошкірної клінічної симптоматики ССЛ протягом 5 років за відсутності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Арутюнян В.М., Акопян Г.С.** (2000) Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). МИА, Москва, 304 с.
- Alghamdi M.** (2017) Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin. Rheumatol., 36(8): 1707–1713.

- Almeida de Jesus A., Goldbach-Mansky R.** (2013) Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin. Immunol.*, 147(3): 155–174.
- Babaoglu H., Atas N., Varan O. et al.** (2020) Frequency, characteristics, and clinical determinants of 'prodrome' in familial Mediterranean fever patients. *Scand. J. Rheumatol.*, 49(2): 154–158. Epub 2019.
- Ben-Zvi I., Herskovich C., Kukuy O. et al.** (2015) Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10: 34.
- Bettiol A., Lopalco G., Emmi G. et al.** (2019) Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(8): 1898.
- Bros M., Haas K., Moll L., Grabbe S.** (2019) RhoA as a Key Regulator of Innate and Adaptive Immunity. *Cells*, 8(7): 733.
- Cantarini L., Vitale A., Lucherini O.M. et al.** (2015) The labyrinth of autoinflammatory disorders: a snapshot on the activity of a third-level center in Italy. *Clin. Rheumatol.*, 34(1): 17–28. Epub 2014.
- De Sanctis S., Nozzi M., Del Torto M. et al.** (2010) Auto-inflammatory syndromes: diagnosis and management. *Ital. J. Pediatr.*, 36: 57.
- El Hasbani G., Jawad A., Uthman I.** (2019) Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J. Rare Dis.*, 14(1): 224.
- Endo Y., Koga T., Ishida M. et al.** (2018) Musculoskeletal manifestations occur predominantly in patients with later-onset familial Mediterranean fever: Data from a multicenter, prospective national cohort study in Japan. *Arthritis Res. Ther.*, 20(1): 257.
- Fauci A., Langford C. (Eds.)** (2016) Harrison's Rheumatology, 4th edition. McGraw-Hill Education, New York, 368 p.
- Gattorno M. (Ed.)** (2015) Familial Mediterranean Fever. *Rare Diseases of the Immune System*, Springer, Cham, 166 p.
- Gattorno M., Hofer M., Federici S. et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)** (2019) Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.*, 78(8): 1025–1032.
- Gendelman O., Shapira R., Tiosano S. et al.** (2020) Familial Mediterranean fever is associated with increased risk for ischaemic heart disease and mortality-Perspective derived from a large database. *Int. J. Clin. Pract.*, 74(5): e13473.
- Giancane G., Ter Haar N.M., Wulffraat N. et al.** (2015) Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(4): 635–641.
- Heilig R., Broz P.** (2018) Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur. J. Immunol.*, 48(2): 230–238.
- Heshin-Bekenstein M., Hashkes P.J.** (2015) Intestinal malrotation as a misdiagnosis of pediatric colchicine resistant familial Mediterranean fever. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 13(1): 45.
- Jarjour R.A., Dodaki R.** (2011) Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. *Mol. Biol. Rep.*, 38(3): 2033–2036.
- Kishida D., Yazaki M., Nakamura A. et al.** (2020) Late-onset familial Mediterranean fever in Japan. *Mod. Rheumatol.*, 30(3): 564–567. Epub 2019.
- Krainer J., Siebenhandl S., Weinhäusel A.** (2020) Systemic autoinflammatory diseases. *J. Autoimmun.*, 109: 102421.
- Kucuk A., Gezer I.A., Ucar R., Karahan A.Y.** (2014) Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57(3): 97–104.
- Lidar M., Doron A., Barzilai A. et al.** (2013) Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 27(7): 912–915. Epub 2012.
- Lidar M., Livneh A.** (2007) Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth. J. Med.*, 65(9): 318–324.
- Lidar M., Yaqubov M., Zaks N. et al.** (2006) The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J. Rheumatol.*, 33(6): 1089–1092.
- Maggio M.C., Corsello G.** (2020) FMF is not always «fever»: from clinical presentation to «treat to target». *Ital. J. Pediatr.*, 46(1): 7.
- Manna R., Rigante D.** (2019) Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 11(1): e2019027.
- Migita K., Asano T., Sato S. et al.** (2018) Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunol. Med.*, 41(2): 55–61.
- Nobakht H., Zamani F., Ajdarkosh H. et al.** (2011) Adult-onset familial mediterranean fever in northwestern iran; clinical feature and treatment outcome. *Middle East J. Dig. Dis.*, 3(1): 50–55.
- Nursal A.F., Turkmen E., Uzun Kaya S. et al.** (2018) Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Variant and Familial Mediterranean Fever-related Amyloidosis. *Iran J. Kidney Dis.*, 12(3): 150–155.
- Onen F.** (2006) Familial Mediterranean fever. *Rheumatol. Int.*, 26(6): 489–496.
- Orning P., Lien E., Fitzgerald K.A.** (2019) Gasdermins and their role in immunity and inflammation. *J. Exp. Med.*, 216(11): 2453–2465.
- Ozdogan H., Ugurlu S.** (2019) Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.*, 48(1 Pt. 2): e61-e76.
- Özen S., Batu E.D., Demir S.** (2017) Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front. Immunol.*, 8: 253.
- Ozen S., Bilginer Y.** (2014) A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(3): 135–147. Epub 2013.
- Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al.** (2016) EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(4): 644–651.
- Petrushkin H., Stanford M., Fortune F., Jawad A.S.** (2016) Clinical Review: Familial Mediterranean Fever-An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 24(4): 422–430. Epub 2015.
- Portincasa P., Scaccianoce G., Palasciano G.** (2013) Familial mediterranean fever: a fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur. J. Clin. Invest.*, 43(12): 1314–1327.
- Ricci P., Stella A., Settimo E. et al.** (2020) The grandfather's fever. *Clin. Rheumatol.*, 39(2): 585–594. Epub 2019.
- Sag E., Demirel D., Demir S. et al.** (2020) Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 50(1): 172–175. Epub 2019.
- Sari İ., Birlik M., Kasifoğlu T.** (2014) Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur. J. Rheumatol.*, 1(1): 21–33.
- Seza Ö., Batu E.D., Demir S.** (2017) Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.*, 8: 253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253.
- Schnappauf O., Chae J.J., Kastner D.L., Aksentijevich I.** (2019) The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front. Immunol.*, 10: 1745.
- Shinar Y., Obici L., Aksentijevich I. et al.** (2012) European Molecular Genetics Quality Network. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.*, 71(10): 1599–1605.
- Shohat M., Halpern G.J.** (2011) Familial Mediterranean fever – a review. *Genet Med.*, 13(6): 487–498.
- Wang D.Q.H., Bonfrate L., de Bari O. et al.** (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J. Genet. Syndr. Gene Ther.*, 5: 248.

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О.Б. Яременко¹, А.О. Сидорова²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

²Универсальная клиника «Обериг», Киев

Резюме. Актуальность. Системные аутово-спалительные заболевания являются груп-

пой воспалительных расстройств, вызванных нарушением регуляции врожденной иммунной системы. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — самое распространенное наследственное аутовоспалительное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими кратковременными приступами лихорадки и серозита, приводя к развитию осложнений в виде амилоидоза типа АА. **Цель исследования.** Обобщить современные данные литературы о патогенезе, клинических проявлениях, новых классификационных критериях Eurofever/PRINTO, применении молекулярно-генетического тестирования и подходов к лечению ССЛ, провести анализ клинического случая в рамках обновленных рекомендаций. **Материалы и методы.** Проведен обзор литературы, посвященной ССЛ и аутовоспалительным заболеваниям, описан клинический случай из собственной практики с его интерпретацией. **Результаты.** ССЛ является ауто-сомно-рецессивным заболеванием, развитие которого связано с мутацией в гене MEFV, который кодирует пирин — белок, играющий важную роль в возникновении воспалительной реакции из-за неконтролируемого высвобождения интерлейкина (ИЛ)-1. Колхицин остается основой лечения ССЛ с 1972 г., поскольку он эффективно предупреждает приступы и подавляет субклиническое воспаление у большинства пациентов. При отсутствии клинического эффекта альтернативным путем терапии является блокада ИЛ-1. Относительная редкость и широкий спектр клинических проявлений ССЛ часто затрудняют проведение дифференциального диагноза и задерживают начало лечения у значительной части пациентов. В статье описан клинический случай этого заболевания с дебютом в возрасте 30 лет у больного ассирийского происхождения. Основными симптомами были краткосрочные приступы моно- или олигоартрита, которые сопровождались лихорадкой и разрешались самостоятельно с длительными бессимптомными периодами между ними. **Выводы.** Диагноз ССЛ должен основываться на клинической картине заболевания, этнической принадлежности больного и ответе на терапию колхицином. Генетическое тестирование играет важную, но ограниченную роль для установления диагноза. Лечение колхицином или биологическими препаратами позволяет людям с ССЛ вести привычную жизнь без ограничений и существенного риска возникновения осложнений. Описанный клинический случай демонстрирует эволюцию симптоматики ССЛ в течение 5 лет при отсутствии адекватного лечения.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, MEFV, колхицин, аутовоспалительные заболевания, амилоидоз.

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: A REVIEW OF THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND CLINICAL CASE REPORT

O. B. Yaremenko¹, A. O. Sydorova²

¹National Medical University O. O. Bogomolets, Kyiv

²Universal Clinic «Oberig», Kyiv

Abstract. Relevance. Systemic autoinflammatory diseases are a group of inflammatory disorders caused by dysregulation of the innate immune system. Family Mediterranean fever (FMF) is the most common hereditary autoinflammatory disease, which is characterized by recurrent short-term attacks of fever and serositis, leading to the development of complications in the form of AA amyloidosis. **Purpose of the study.** To summarize the current literature data about pathogenesis, clinical manifestations, new Eurofever/PRINTO classification criteria, application of molecular genetic testing, and approaches to FMF treatment, to analyze the clinical case within the framework of the updated recommendations. **Materials and methods.** This article reviews the literature about FMF and autoinflammatory disease and describes a clinical case from our practice with its interpretation. **Results.** FMF is an autosomal recessive disease associated with a mutation in the MEFV gene, which encodes pyrin, a protein that plays an important role in the inflammatory response due to the uncontrolled release of interleukin 1 (IL-1). Colchicine has been the basis of FMF treatment since 1972, effectively preventing attacks and suppressing subclinical inflammation in most patients. In the absence of a clinical effect, IL-1 blockade may be an alternative therapy. The relative rarity and a wide range of clinical manifestations of FMF often complicate differential diagnosis and delay the initiation of treatment in a significant proportion of patients. A clinical case of this disease with a debut at the age of 30 in a patient of Assyrian origin is described in this article. Main symptoms were short-term attacks of mono- or oligoarthritis, which were accompanied by fever, resolved spontaneously, and had long asymptomatic periods between them. **Conclusions.** FMF diagnosis should be based on the clinical picture of the disease, ethnicity of patient, and response to colchicine therapy. Genetic testing plays an important, but limited role in making the diagnosis. Treatment with colchicine or biologic drugs allows patients with FMF to live a normal life without restrictions and a significant risk of complications. The described clinical case demonstrates the evolution of FMF symptoms for 5 years without appropriate treatment.

Key words: familial Mediterranean fever, periodic disease, MEFV, colchicine, autoinflammatory diseases, amyloidosis.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 3