

55. Ishikawa T, Jou C.J, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel Mutation in the α -Myosin Heavy Chain Gene Is Associated With Sick Sinus Syndrome. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 400–408.

56. Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ, Packham EA, Honeyman L, Loughna S, Robinson TE, Dearlove AM, Ribas G, Bonser AJ, Thomas NR, Scotter AJ, Caves LS, Tyrrell GP, Newbury-Ecob RA, Munnich A, Bonnet D, Brook JD. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat. Genet.* 2005; 37 (4): 423–428.

57. Carniel E, Taylor MRG, Sinagra. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation.* 2005; 112: 54–59.

58. den Hoed M, Eijgelsheim M, Esko T, Brundel BJ, Peal DS, Evans DM, Nolte IM, Segre AV, Holm H, Handsaker RE, Westra HJ, Johnson T, Isaacs A, Yang J, Lundby A, Zhao JH, Kim YJ, Go MJ, Almgren P, Bochud M, Boucher G, Cornelis MC, Gudbjartsson D, Hadley D, van der Harst P, Hayward C, den Heijer M, Igl W, Jackson AU, Kutalik Z, Luan J, Kemp JP, Kristiansson K, Ladenvall C, Lorentzon M, Montasser ME, Njajou OT, O'Reilly PF, Padmanabhan S, St Pourcain B, Rankinen T, Salo P, Tanaka T, Timpson NJ, Vitart V, Waite L, Wheeler W, Zhang W, Draisma HH, Feitosa MF, Kerr KF, Lind PA, Mihailov E, Onland-Moret NC, Song C, Weedon MN, Xie W, Yengo L, Absher D, Albert CM, Alonso A, Arking DE, de Bakker PI, Balkau B, Barlassina C, Benaglio P, Bis JC, Bouatia-Naji N, Brage S, Chagnac SJ, Chines PS, Chung MC, Darbar D, Dina C, Dörr M, Elliott P, Felix SB, Fischer K, Fuchsberger C, de Geus EJ, Gojette P, Gudnason V, Harris TB, Hartikainen AL, Havulinna AS, Heckbert SR, Hicks AA, Hofman A, Holeyijn S, Hoogstra-Berends F, Hottenga JJ, Jensen MK, Johansson A, Junttila J, Kääb S, Kanon B, Kethkar S, Khaw KT, Knowles JW, Kooner AS, Kors JA, Kumari M, Milani L, Laiho P, Lakatta EG, Langenberg C, Leusink M, Liu Y, Luben RN, Lunetta KL, Lynch SN, Markus MR, Marques-Vidal P, Mateo Leach I, McArdle WL, McCarrroll SA, Medland SE, Miller KA, Montgomery GW, Morrison AC, Müller-Nurasyid M, Navarro P, Nelis M, O'Connell JR, O'Donnell CJ, Ong KK, Newman AB, Peters A, Polasek O, Pouta A, Pramstaller PP, Psaty BM, Rao DC, Ring SM, Rossin EJ, Rudan D, Sanna S, Scott RA, Sehmi JS, Sharp S, Shin JT, Singleton AB, Smith AV, Soranzo N, Spector TD, Stewart C, Stringham HM, Tarasov

KV, Uitterlinden AG, Vandenput L, Hwang SJ, Whitfield JB, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilson JF, Witteman JC, Wong A, Wong Q, Jamshidi Y, Zitting P, Boer JM, Boomsma DI, Borecki IB, van Duijn CM, Ekelund U, Forouhi NG, Froguel P, Hingorani A, Ingelsson E, Kivimaki M, Kronmal RA, Kuh D, Lind L, Martin NG, Oostra BA, Pedersen NL, Quertermous T, Rotter JI, van der Schouw YT, Verschuren WM, Walker M, Albanes D, Arnar DO, Assimes TL, Bandinelli S, Boehnke M, de Boer RA, Bouchard C, Caulfield WL, Chambers JC, Curhan G, Cusi D, Eriksson J, Ferrucci L, van Gilst WH, Glorioso N, de Graaf J, Groop L, Gyllenstein U, Hsu WC, Hu FB, Huikuri HV, Hunter DJ, Iribarren C, Isomaa B, Jarvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kiemeny LA, van der Klauw MM, Kooner JS, Kraft P, Iacoviello L, Lehtimäki T, Lokki ML, Mitchell BD, Nieminen MS, Ohlsson C, Poulter NR, Qi L, Raitakari OT, Rimm EB, Rioux JD, Rizzi F, Rudan I, Salomaa V, Sever PS, Shields DC, Shuldiner AR, Sinisalo J, Stanton AV, Stolk RP, Strachan DP, Tardif JC, Thorsteinsdottir U, Tuomilehto J, van Veldhuisen DJ, Virtamo J, Viikari WC, Vollenweider P, Waeber G, Widen E, Cho YS, Olsen JV, Visscher PM, Willer C, Franke L, Erdmann J, Thompson JR, Pfeuffer A, Sotoodehnia N, Newton-Cheh C, Ellinor PT, Stricker BH, Metspalu A, Perola M, Beckmann JS, Smith GD, Stefansson K, Wareham NJ, Munroe PB, Sibon OC, Milan DJ, Snieder H, Samani NJ, Loos RJ. Global BP gen Consortium; CARDIOGRAM Consortium; PR GWAS Consortium; QRS GWAS Consortium; QT-IGC Consortium; CHARGE-AF Consortium. Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nat. Genet.* 2013; 45: 621–631.

59. Mohler PJ, Bennett V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: a new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Current Opinion in Cardiology.* 2005; 20 (3): 189–193.

60. Robaei D, Ford T, Ooi SY. Ankyrin-B syndrome: a case of sinus node dysfunction, atrial fibrillation and prolonged QT in a young adult. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (2): 31–34.

61. Zhang HF, Li XL, Xie SF, Zhu J, Wang ZZ, Liang LR, Cao KJ, De W, Yuan L, Huang J. ADRA2B gene insertion/deletion polymorphism and artery compliance. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2005; 21 (118): 1797–1802.

62. Friedrich C, Rinné S, Zuhagen S, Kiper AK, Silbernagel N, Netter MF, Stallmeyer B, Schulze-Bahr E, Decher N. Gain-of-function mutation in TASK-4 channels and severe cardiac conduction disorder. *EMBOMol. Med.* 2014; 6: 937–951.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-83-91

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-83-91>

Е.С. Федоров¹, С.О. Салугина¹, О.В. Желябина¹, М.С. Елусев¹, С.В. Ивановский²

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ): ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ДВУХ ПОКОЛЕНИЙ ОДНОЙ КРЫМСКО-ТАТАРСКОЙ СЕМЬИ

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва;

²Крымская медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского Федерального Университета, РФ

Контактная информация:

Федоров Евгений Станиславович – к.м.н.,
научный сотрудник лаборатории ревматических
заболеваний детского возраста ФГБНУ
Научно-исследовательский институт ревматологии
им. В.А. Насоновой
Адрес: Россия, 115522, г. Москва,
Каширское шоссе, 34А
Тел.: (916) 520-63-02, E-mail: evg2103@mail.ru
Статья поступила 21.03.18,
принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Fedorov Evgeny Stanislavovich – Ph.D., research
associate of the Laboratory of Pediatric Rheumatic
Diseases, V.A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology
Address: Russia, 115522, Moscow,
Kashirskoye shosse, 34A
Tel.: (916) 520-63-02, E-mail: evg2103@mail.ru
Received on Mar. 21, 2018,
submitted for publication on May 20, 2018.



В статье приводится описание семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) у двух поколений крымско-татарской семьи (родители и 6 детей). Это первое из известных нам описаний ССЛ у представителей крымско-татарского этноса. В семье имеется носительство двух мутаций гена *MEFV* – высокопенетрантной р.М694V и низкопенетрантной мутации/полиморфизма р.Р202Q. У большинства представителей семьи заболевание представлено абдоминальной формой, также у большинства пациентов в семье во время приступа отмечалась диарея. У 5 представителей семьи в патологический процесс вовлечен опорно-двигательный аппарат. У 2 пациентов имели место эритематозные высыпания, напоминающие рожеподобную эритему, располагавшуюся в нетипичных местах. Все сыновья в семье имели такое редкое проявление, как орхит. Среди представителей семьи отмечалось такое атипичное проявление болезни, как афтозный стоматит. Заболевание в семье отличалось тяжестью и колхицинорезистентностью. У 3 из 6 детей для контроля над болезнью потребовалось назначение ингибитора интерлейкина-1 канакинумаба.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, семейный случай, лечение, канакинумаб.

Цит.: Е.С. Федоров, С.О. Салугина, О.В. Желябина, М.С. Елисеев, С.В. Ивановский. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у представителей двух поколений одной крымско-татарской семьи. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 83–91.

E.S. Fedorov¹, S.O. Salugina¹, O.V. Zhelyabina¹, M.S. Eliseev¹, S.V. Ivanovskiy²

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (RECURRENT DISEASE): DISEASE COURSE IN TWO GENERATIONS OF A CRIMEAN TATAR FAMILY

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Crimean Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University, Russia

The article describes family Mediterranean fever (FMF) in two generations of the Crimean Tatar family (parents and 6 children). This is the first of the known FMF descriptions in representatives of the Crimean Tatar ethnos. In the family, there is a carriage of two *MEFV* gene mutations: highly penetrant of p.M694V and low penetrant mutation/polymorphism of p.R202Q. In most family members, the disease was in abdominal form, and most patients in the family had diarrhea during disease bout. In 5 family members, a musculoskeletal system is involved in the pathological process. 2 patients had erythematous eruptions resembling erythema, located atypically. All sons in the family had such a rare manifestation as orchitis. Among family members there was such an atypical disease manifestation as aphthous stomatitis. The disease in the family was characterized by severity and colchicine resistance. In 3 out of 6 children, an inhibitor of interleukin 1 canakinumab was required to control the disease.

Keywords: familial Mediterranean fever, recurrent disease, family case, treatment, canakinumab.

Quote: E.S. Fedorov, S.O. Salugina, O.V. Zhelyabina, M.S. Eliseev, S.V. Ivanovskiy. Familial Mediterranean fever (recurrent disease): disease course in two generations of a Crimean Tatar family. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 83–91.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) (Familial Mediterranean Fever) или периодическая болезнь – самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание (АВЗ), первая из описанных нозологий этой постоянно расширяющейся группы наследственных болезней и первая, для которой выявлен причинный ген [1–4]. ССЛ – наследственное моногенное заболевание, с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее аутовоспалительную природу, распространенное среди представителей определенных этносов и проявляющееся периодически возникающими немотивированными приступами лихорадки, сопровождающимися сильными («хирургическими») болями в животе и/или грудной клетке, а также

другой симптоматикой с продолжительностью приступов от 6 до 96 ч. Заболевание обусловлено мутациями гена *MEFV*, расположенного на 16-й паре хромосом и кодирующего белок пирин (маренострин). Частым осложнением ССЛ является развитие АА-амилоидоза [5, 6]. По сути, ССЛ является моделью для изучения и понимания АВЗ, на которой могут быть продемонстрированы многие особенности, присущие этой группе болезней. Среди всех АВЗ именно для ССЛ в особенности характерна этническая предрасположенность к развитию указанной патологии, что присуще многим моногенным наследственным заболеваниям. ССЛ с наибольшей частотой встречается среди представителей 4 народов: еврей-сефарды (североафриканские евреи) – рас-

пространенность 1/250, частота носительства мутаций гена *MEFV* – 1/5–1/8, арабы – распространенность 1/100, частота носительства мутаций – 1/5, турки – распространенность 1/395, частота носительства мутаций – 1/7, армяне – распространенность 1/100, частота носительства мутаций гена *MEFV* – 1/4–1/5 [7]. В то же время по мере изучения проблемы ССЛ стало понятно, что распространение указанной нозологии не ограничивается только 4 указанными этносами. В процессе исторического развития человечества происходили миграция народов и их смешение. Немалое для генетического заболевания число пациентов с ССЛ встречается в странах Южной Европы: в Греции [8], Италии, в особенности в ее южных районах – Апулия и Базиликата [9, 10], Испании [11]. Распространенность ССЛ в Европе не ограничивается только ее югом. Пациенты с этой болезнью описаны даже в Швеции [12]. Более того, пациенты с ССЛ выявлены в таком далеком от Средиземноморья регионе, как Дальний Восток – среди японцев и корейцев [13–15]. Даже в такой достаточно изолированной этнической популяции, как цыгане, выявлены пациенты с ССЛ [16]. Описания ССЛ среди крымских татар в доступной нам литературе не встретилось.

Безусловно, проблема ССЛ важна для России с ее многонациональным населением. В нашем опыте, основанном на наблюдении 23 пациентов с ССЛ в Федеральном ревматологическом центре, большинство из них (78%) принадлежало к армянской нации. Остальные пациенты были представителями народов Северного Кавказа (авары, даргинцы, ингуши/кабардинцы) – 3, один пациент был от смешанного брака греки/грузины и одна девочка – русской, имевшей в числе предков армян и евреев [17].

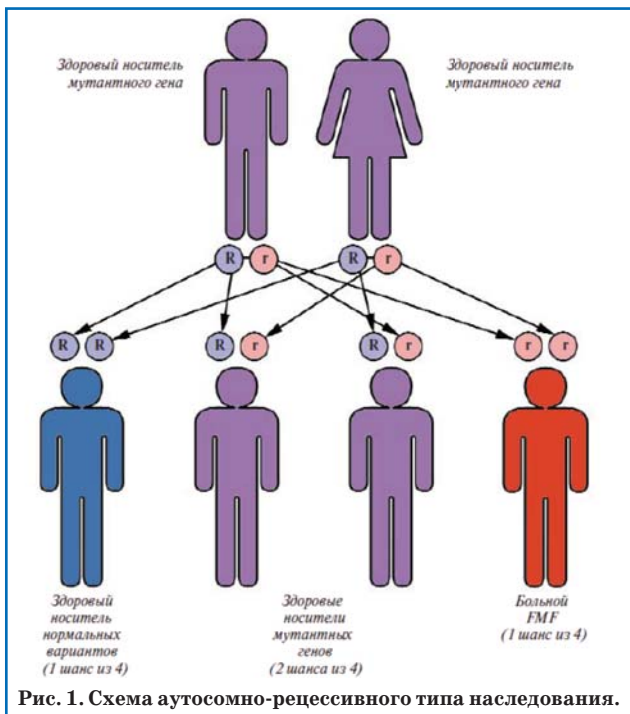
В этом сообщении мы хотели представить пациентов одной семьи, принадлежащей к еще одному этносу, проживающему на территории РФ – у крымских татар. Этногенез этой нации весьма сложен и до конца не уточнен. В формирование крымско-татарского этноса внесли вклад автохтонное население Крыма глубокой древности – тавры и киммерийцы, а также скифы, ираноязычные кочевники сарматы, готы, гунны, греки и римляне, колонизировавшие Крым в древности, хазары, тюркский народ кыпчаки (половцы), печенеги, болгары, итальянцы (генуэзцы), колонизировавшие Крым в Средние века, татаро-монголы [18]. В 1475 г. произошло завоевание Крыма Турцией. Крымское ханство оставалось вассалом Турции до 1783 г. [19]. Эти исторические события привели к значительному «вливанию» турецкого этнического элемента, для которого характерна высокая распространенность мутаций гена *MEFV*, в формирующий крымско-татарский этнос.

ССЛ – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, который представлен на рис. 1. Соответственно, для развития заболевания необходимо наличие двух мутантных

генов в идентичных локусах парных хромосом, а вероятность рождения больного ребенка у родителей – «здоровых» носителей мутантного гена составляет 25%. Однако необходимо помнить, что эта закономерность носит статистический, вероятностный характер: возможен вариант, что все дети у двух носителей патогенного гена будут здоровыми и наоборот – все дети будут страдать соответствующим заболеванием. Более того, для ССЛ характерна высокая частота развития заболевания у гетерозигот-носителей одной патогенной мутации. Такие пациенты составляют, по данным различных статистик, от 16,5 до 33,8% [20–23]. Чаще всего такая ситуация имеет место у носителей наиболее распространенной и наиболее патогенной мутации M694V, приводящей к замене метионина на валин в 694-м положении белкового продукта гена *MEFV* – пирине (маренострине). В качестве одной из гипотез допускается, что некоторые варианты мутаций гена *MEFV* могут иметь истинно доминантный характер наследования в определенных условиях окружающей среды [23].

ССЛ имеет ряд этнических особенностей клинических проявлений и течения, знание которых существенно помогает в диагностике этой болезни в реальной клинической практике данной страны [7, 10, 24]. Учитывая ранее сказанное, можно предполагать, что ССЛ у крымских татар должна быть ближе к турецкому варианту указанной нозологии.

Лечение ССЛ к настоящему времени хорошо разработано. Основой лечения таких пациентов является колхицин, эффективно предотвращающий рецидивирование заболевания у подавляющего большинства пациентов и, что самое главное, профилактирующий развитие потенциально смертельного осложнения ССЛ – амилоидоза почек с частотой, близкой к 100% [7, 26, 27]. Клеточной мишенью колхицина является нейтрофил, который играет роль основного клеточного фактора в развитии ССЛ. Связываясь с белком β -тубулином, формирующем микротрубочки нейтрофила, он нарушает миграцию нейтрофила в ткани, предотвращает его активацию и дегрануляцию [28]. Продемонстрирована способность колхицина подавлять продукцию фактора некроза опухоли α (ФНО α), простагландина E₂, и лейкотриена B₄, снижать экспрессию и ряд других эффектов, приводящих к подавлению активности воспаления [28]. Однако существуют колхицин-резистентные пациенты, истинная доля которых не превышает 10% [25]. Определенную проблему представляют случаи непереносимости колхицина. Для таких пациентов в качестве терапевтической опции рассматриваются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В силу того, что функции пирина связаны с активностью инфламмосомы – супрамолекулярного внутриклеточного мультибелкового комплекса, осуществляющего превращение неактивной формы проинтерлейкина 1 (ИЛ1) в активный ИЛ1, либо за счет подавле-



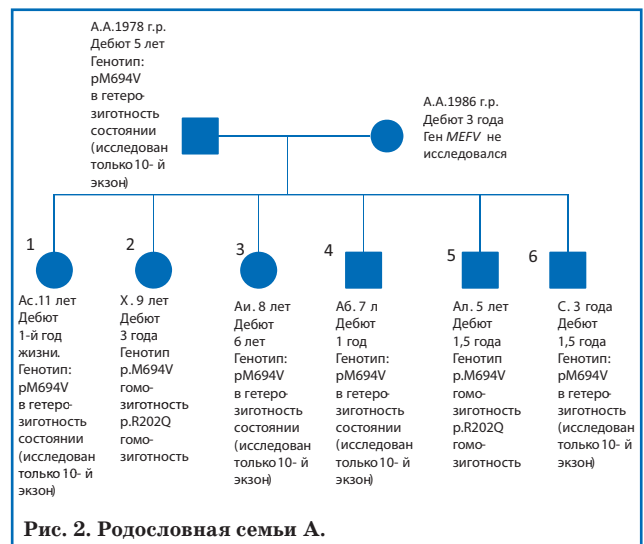
ния нормальным вариантом пирина активности инфламмосомы, либо путем формирования самостоятельной пириновой инфламмосомы, становится понятно, почему препаратами первого выбора у пациентов ССЛ в ряду ГИБП являются ингибиторы ИЛ1 [29]. В РФ среди этих препаратов доступен канакинумаб, показавший свою высокую эффективность у данных пациентов и зарегистрированный в России по показаниям ССЛ с 2016 г. [30, 31]. В качестве альтернативы, особенно у пациентов, имеющих в клинической картине в числе ведущих проявлений поражение суставов, могут рассматриваться ингибиторы ФНОα: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и др. [29, 32, 33].

Мы представляем свои наблюдения ССЛ у 8 представителей двух поколений крымско-татарской семьи, в которой отец, мать и их 6 детей больны ССЛ. Диагноз ССЛ у детей ставился с использованием критериев F. Yalcinkaya (2009) [34], а у взрослых – критериев A. Livnech (1997) [35]. Родословная этой семьи представлена на рис. 2. У 4 ее представителей отмечались резистентность к максимальным терапевтическим дозам колхицина, а также непереносимость максимальной дозы у одной из дочерей, что потребовало применения у 3 детей ГИБП. Эти пациенты были обследованы стационарно в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Приводим их историю болезни.

Девочка X., 2008 года рождения, 9 лет (ребенок № 2 на рис. 2). Госпитализировалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2018 г. Больна с возраста 3 лет. Заболевание протекает в виде периодических (3 раза в месяц) подъемов температуры тела до фебрильных цифр, продолжительностью от 1 до 4–5 дней, сопровождающихся сильными болями в животе и болями в грудной клетке при вдохе,

тошнотой, рвотой, опуханием и болями в коленных и голеностопных суставах, болями в пятках, эпизодически – появлением эритематозных пятен. В дебюте заболевания в 2011 г. была выполнена аппендэктомия в связи с предполагаемым диагнозом «острый аппендицит», что не привело к прекращению приступов. Периодически рецидивирующие язвы слизистой оболочки полости рта, совпадающие с эпизодами лихорадки. СОЭ в момент атаки 41–60 мм/ч, вне атаки – 4–7 мм/ч. При молекулярно-генетическом исследовании гена *MEFV* (исследованы все 10 экзонов) выявлены мутации p. M694V (10-й экзон) в гомозиготном состоянии и p.R202Q (2-й экзон) в гомозиготном состоянии. Диагноз был поставлен через 5 лет от начала болезни. С августа 2016 г. получает колхицин в стартовой дозе 1 мг в сутки, которая ступенчато была увеличена до 2 мг в сутки. Последнюю дозу получает 1,5 года. Несмотря на это, заболевание рецидивирует. При обследовании в стационаре обращено внимание на повышение АлАТ 50,4 Ед/л (норма 8–41 Ед/л) и АСТ – 56 Ед/л (норма 0–38 Ед/л), снижение сывороточного железа 5,3 мкмоль/л (норма 6,6–29 мкмоль/л) и ферритина 8 мкг/л (норма 20–150 мкг/л). Остальные показатели биохимического анализа крови в норме. Коагулограмма – без существенных отклонений. Показатели гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов нормальные. Ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ) отрицательные. Типирование HLA I класса: A3, A19(31), B15(62), B18, Cw3, Cw7, Bw6. ЭХОКГ, УЗИ внутренних органов, эзофагогастродуоденоскопия без патологических отклонений. УЗИ коленных и голеностопных суставов – в норме. Осмотр окулиста – без патологии. В связи с неэффективностью терапии колхицином 24.01.2018 начало лечение ингибитором ИЛ1 канакинумабом в дозе 3 мг/кг. В биохимическом анализе крови после введения канакинумаба произошла нормализация уровней АлАТ и АсАТ. В течение 1 месяца после инъекции рецидивов заболевания не отмечалось.

Девочка Аи., 2009 года рождения, 8 лет (ребенок № 3 на рис. 2). Госпитализировалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2018 г. Больна с возраста 6 лет. Дебют хронологически связан с



вакцинацией. Заболевание протекает в виде повторяющихся через каждые 1–2 недели подъемов температуры тела до 40 °С продолжительностью 2 дня, сопровождающихся сильными болями в животе, рвотой, болями в икроножных мышцах, существенным повышением СОЭ и СРБ. Из всех детей имеет самое тяжелое течение заболевания с минимальными интервалами между атаками. Молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* (исследован только 10-й экзон) выявило мутацию p.M694V в гетерозиготном состоянии. Диагноз поставлен в мае 2017 г. (через 2 года от начала заболевания). С мая 2017 г. получает колхицин в стартовой дозе 1 мг в сутки. В связи с отсутствием эффекта доза ступенчато увеличивалась каждые 3 мес на 0,5 мг в сутки и была доведена до 2 мг в сутки. На фоне указанной дозы выявлено повышение уровней АЛТ и АсАТ более 3 верхних границ нормы, что потребовало временной отмены колхицина с последующим возобновлением в дозе 1 мг в сутки. В стационар поступила вне обострения. При физикальном обследовании по внутренним органам без патологии. Все суставы сохранены. При обследовании в стационаре вне обострения СОЭ 25 мм/ч, СРБ 6,89 мг/л (норма 0–5 мг/л). В клиническом анализе крови показатели гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови АЛТ 45,2 ед/л (норма 8–41 ед/л). Остальные показатели биохимического анализа крови в норме. Электрофорез белков сыворотки крови: повышение α_1 -глобулинов 5,69% (норма 2–5,5%), альфа-2-глобулины 12,89% (норма 6–11,7%). Коагулограмма – повышение РКФМ до 9 (норма <4). РФ – отрицательный, АНФ 1/160 крапчатого свечения (норма до 1/160). В общем анализе мочи лейкоциты 12–15 в поле зрения, анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 21 600 в 1 мл (норма до 4000), эритроциты 1000 в 1 мл (норма до 1000). Протеинурии нет. ЭХОКГ без патологических отклонений. УЗИ внутренних органов: небольшое увеличение размеров селезенки 98x40 мм (норма: длина до 96,8 мм, ширина до 47,7 мм), перегибы желчного пузыря. Осмотр окулиста – без патологии. В связи с неэффективностью и плохой переносимостью терапии колхицином рекомендовано начать лечение ингибитором ИЛ1 канакинумабом в дозе 3 мг/кг.

Мальчик Ал., 2013 года рождения, 4 лет (ребенок № 5 на рис. 2). Госпитализировался в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2018 г. Болен с возраста примерно 6 месяцев, когда стали отмечаться повторяющиеся фебрильные эпизоды (2–3 дня), сопровождающиеся эритематозными высыпаниями, расценивавшиеся как повторные инфекции. С ноября 2015 г. (возраст 2 года) эпизоды участились, стали сопровождаться сильными болями в животе. В декабре 2015 г. при очередном эпизоде произведена лапароскопическая аппендэктомия, не приведшая к прекращению атак. Атаки сопровождались повышением острофазовых маркеров (СОЭ 40 мм/ч). С марта 2016 г. эпизоды участились. В июле 2016 г. фебрильный эпизод до 40 °С, сопровождавшийся крупными эритематозными пятнами с последующим появлением сильных болей в животе, отеком и болями в левом коленном

суставе, повышением СРБ на 5-й день атаки до 131 мг/л. Атаки стереотипны, повторяются 3–4 раза в месяц, проявляются подъемами температуры тела до фебрильных цифр, сопровождающимися интенсивными болями в животе, тошнотой, повторной рвотой, диареей, эритематозными пятнами на конечностях и ягодицах, покраснением и опуханием мошонки и полового члена, периодически сопровождающимися немногочисленными болезненными язвами во рту, при ряде приступов – опухание обоих коленных и правого голеностопного суставов. При молекулярно-генетическом исследовании гена *MEFV* (исследованы все 10 экзонов) выявлены мутации p.M694V (10-й экзон) в гомозиготном состоянии и p.R202Q (2-й экзон) в гомозиготном состоянии. Диагноз поставлен через 2 года от начала заболевания. С августа 2016 г. получает колхицин в стартовой дозе 0,5 мг в сутки, которая в связи с продолжающимся рецидивированием заболевания ступенчато повышалась каждые 3 месяца на 0,5 мг в сутки и доведена до 2 мг в сутки. Прием максимальной дозы колхицина не прекратил атак, но сократил их продолжительность до одного дня и уменьшил выраженность симптоматики. В стационар поступил вне обострения. При физикальном обследовании по внутренним органам без патологии. Все суставы сохранены. В клиническом анализе крови показатели гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови: АСТ 52,2 Ед/л (норма 0–38 Ед/л), АЛТ 47,5 Ед/л (норма 0–41 Ед/л), ферритин 10 мкг/л (норма 20–300 мкг/л). Остальные показатели биохимического анализа крови в норме. Электрофорез белков сыворотки крови, коагулограмма – без патологических отклонений. РФ и АНФ отрицательные. Типирование HLA I класса: A2, A9 (24), B12 (44), B35, Cw4, Cw5, Bw46. Общий анализ мочи без патологии. ЭХОКГ без патологии. УЗИ внутренних органов: небольшое увеличение размеров печени – правая доля 99 мм (норма 92–94,5 мм), левая доля – 43 мм; перегибы желчного пузыря. Осмотр окулиста – без патологии. В связи с неэффективностью терапии колхицином 24.01.2018 начато лечение ингибитором ИЛ1 канакинумабом в дозе 3 мг/кг.

Кроме трех вышеописанных детей, в семье есть еще 3 ребенка, у которых колхицинолечение в максимальных терапевтических дозах относительно контролирует заболевание. Кратко приводим их истории болезни.

Девочка Ас., 2006 года рождения, 12 лет (ребенок № 1 на рис. 2). Больна с первого года жизни. Стационарно не обследовалась. Атаки в виде фебрильной лихорадки, болей в животе, диареи, артралгий продолжительностью 2–4 дня. Частота атак до назначения колхицина – 1 раз в 2–3 месяца. Молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* (исследован только 10-й экзон) выявило мутацию p.M694V в гетерозиготном состоянии. Диагноз поставлен через 10 лет от начала болезни. Получает колхицин 2 мг в сутки.

Мальчик Аб., 2010 года рождения, 7 лет (ребенок № 4 на рис. 2). Стационарно не обследовался. Болен с возраста 1 год. Заболевание протекает в виде периодических (1 раз в 1–1,5 месяца) подъемов тем-

пературы тела до фебрильных цифр, сопровождающихся интенсивными болями в животе, тошнотой, повторной рвотой, диареей, эритематозными пятнами на конечностях и ягодицах, покраснением и опуханием мошонки и полового члена, сопровождающимися повышением СОЭ и СРБ. Молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* (исследован только 10-й экзон) выявило мутацию р.М694V в гетерозиготном состоянии. Диагноз поставлен в мае 2017 г. (через 6 лет от начала заболевания). С мая 2017 г. получает колхицин в стартовой дозе 1 мг в сутки, которая была ступенчато повышена до 2 мг в сутки. Частота рецидивов уменьшилась до 1 в 3–4 месяца.

Мальчик С., 2014 года рождения, 3 года (ребенок № 6 на рис. 2). Стационарно не обследовался. Болен с возраста 1,5 лет. Атаки 1 раз в 2 месяца, проявляются подъемами температуры тела до фебрильных цифр, сопровождающимися интенсивными болями в животе, тошнотой, рвотой, диареей, эритематозными пятнами на конечностях и ягодицах, покраснением и опуханием мошонки и полового члена, сопровождающийся повышением СОЭ и СРБ. Молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* (исследован только 10-й экзон) выявило мутацию р.М694V в гетерозиготном состоянии. Диагноз поставлен через 1,5 года от начала заболевания. С мая 2017 г. получает колхицин в стартовой дозе 0,5 мг в сутки, которая была доведена до 1 мг в сутки через 3 месяца после инициации терапии.

Также оба родителя в семье страдают ССЛ. Диагноз у родителей был установлен после того, как заболевание было диагностировано у детей. Отец обследован стационарно в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Отец А.А., 1978 года рождения (39 лет). Предъявляет жалобы на периодически повторяющиеся (1–2 раза в 1 месяц) эпизоды повышения температуры тела до 39 °С с ознобом, сопровождающиеся диареей до 10 раз в сутки, рвотой, эритематозной сыпью на коже туловища и конечностей, продолжительностью 3–4 дня. Также отмечаются жалобы на боли, припухание в суставах стоп, кистей, коленных, плечевых, лучезапястных суставах, тазобедренных суставах, боли в поясничной области, повышение артериального давления (АД), сердцебиение, давящие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой.

Болен с возраста 5 лет. В дебюте – повторные эпизоды фебрильной лихорадки с ознобом, болями в животе, диареей. С возраста 18 лет стали беспокоить давящие, периодически колющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой и сердцебиением. В 19 лет отмечалось развитие выраженного симметричного отека нижних конечностей до бедра, сопровождающегося повышением температуры тела, ознобом, сердцебиением. Лечение не получал. С этого возраста стали беспокоить боли в суставах: стоп, кистей, коленных суставах, плечевых, лучезапястных суставах, тазобедренных суставах, обострения 2–4 раза в год, не лечился, не обследовался. С 26 лет беспокоят жгучие боли в поясничной области с иррадиацией в бедро и ягодичную область, лечение не получал. С 27 лет при болях в суставах и повыше-

нии температуры тела самостоятельно начал курсовой прием мелоксикама внутримышечно с эффектом. Отмечалось два приступа выраженных болей в брюшной полости, сопровождающихся потерей сознания. Во время фебрильных атак при лабораторном обследовании отмечалось повышение СОЭ. Вне атаки показатели острофазового ответа (СОЭ, СРБ) нормализуются. Диагноз ССЛ был поставлен в 2016 г. (в 36 лет, через 31 год от начала болезни). С этого времени получает колхицин в дозе 2 мг/сут. Молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* (исследован только 10-й экзон) выявило мутацию р.М694V в гетерозиготном состоянии.

В мае 2017 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в межприступном периоде. В стационаре показатели общего анализа крови без патологических отклонений, СОЭ 3 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня глюкозы 9,96 ммоль/л (норма 3,9–6,4 ммоль/л), АлАТ 59,1 Ед/л (норма 8–41 Ед/л), гамма-ГТП 119 ед/л (норма 5–15 ед/л), значение показателей АсАТ, ЩФ, холестерина, триглицеридов, креатинина, мочевины, общего кальция, общего белка в норме. Показатели электрофореза белков сыворотки крови в норме. РФ и АНФ отрицательные. СРБ вне атаки 2,5 мг/л (норма до 5 мг/л), в момент атаки в стационаре – 6,1 мг/л. HLA I класса: A9 (24), 19 (31), B12 (44), 18, Cw 5, Cw 7; Bw 4, Bw 6. Рентгенограмма органов грудной клетки без патологических отклонений. ЭКГ: диффузные изменения в миокарде. ЭХОКГ: систолическая функция миокарда обоих желудочков незначительно снижена. Нарушение диастолической функции миокарда правого желудочка по I типу. Утолщение (гипертрофия) миокарда левого желудочка. Эзофагогастроуденоскопия: поверхностный антральный гастрит. УЗИ брюшной полости: гепатомегалия, признаки жирового гепатоза, узел регенерации, перегиб желчного пузыря, признаки калькулезного холецистита. Признаки диффузных изменений поджелудочной железы. УЗИ тазобедренных суставов: небольшой отек и утолщение в месте прикрепления сухожилий в проекции большого вертела, в остальном без значимых изменений. УЗИ стоп: правая стопа – небольшие дегенеративные изменения суставов свода стопы, небольшой остеофит пяточного бугра, небольшие тендовагиниты сгибателей стоп, левая стопа – формирующееся смещение оси сустава, небольшие дегенеративные изменения суставов свода стопы, небольшой остеофит пяточного бугра, незначительное количество жидкости в полости голеностопного сустава. Выставлен диагноз: семейная средиземноморская лихорадка. Артериальная гипертензия 2 стадии, I степени. Сахарный диабет 2-го типа. Желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит.

Мать 1986 года рождения (31 год), больна с 3-летнего возраста. Атаки проявляются лихорадкой и болями в животе продолжительностью 2–4 дня. Частота атак 3–4 раза в год. Отметила некоторое учащение атак после I беременности. Молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* не выполнялось. Стационарно не обследовалась. Диагноз поставлен после того, как заболевание было диагностировано у детей (через 27 лет от дебюта). С августа 2016 г. полу-

чает колхицин 2 мг/сут, что привело к значительному урежению приступов, которые стали протекать легче.

Обсуждение

Данное наблюдение, с нашей точки зрения, представляет интерес по следующим причинам. ССЛ является моногенным наследственным заболеванием с этнической предрасположенностью. Среди пациентов в России, в т.ч. по нашим данным, преобладают лица армянской национальности [17]. Также среди пациентов можно встретить представителей народов Северного Кавказа, греков, грузин [17]. Известна достаточно существенная распространенность ССЛ среди азербайджанцев [36]. Описания ССЛ у представителей крымско-татарского народа нам не встречалось. В то же время в этой популяции, с учетом ее этногенеза и связью с турецким этносом, по-видимому, можно ожидать существенной распространенности носительства мутаций гена *MEFV* и, стало быть, значительной частоты встречаемости указанной нозологии, что может представлять важную проблему для здравоохранения данного региона. Хотя уже само название заболевания предполагает, что семейные случаи для него типичны, в наших собственных наблюдениях, основанных на работе в Федеральном ревматологическом центре, показывают, что семейный анамнез по ССЛ был отягощен только у 21,7% наблюдавшихся пациентов [17]. Мы выявили одну армянскую семью, где указанным заболеванием страдали мать и двое ее сыновей. Данные Республиканского детского центра периодической болезни Республики Армения – региона с высокой распространенностью ССЛ, указывают на отягощенный семейный анамнез у 48,2% наблюдавшихся пациентов [7]. У членов описываемой нами семьи выявлена самая распространенная и высоко пенетрантная мутация р.М694V, предрасполагающая к более тяжелому течению, а также мутация/полиморфизм р.Р202Q. Значение последней неоднозначно: в исследовании, выполненном в Сербии на 100 условно здоровых индивидуумах, гетерозиготное носительство этой мутации встречается у 45%, а 10% исследуемой группы имели гомозиготное носительство данной мутации/полиморфизма. Однако этими же авторами показан провоспалительный характер р.Р202Q: пациенты, гомозиготные по данному полиморфизму, чаще развивали рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, диффузных болей в животе, перитонита, утомляемости по сравнению с индивидуумами, не имевшими изменений в гене *MEFV* [37]. Более того, у гомозиготных по р.Р202Q описано развитие провоспалительного фенотипа, соответствовавшего картине ССЛ, включавшего лихорадку, серозиты и моноартрит у 43% пациентов в Турции [38]. В нашем наблюдении из 7 представителей семьи, у которых выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV*, двое (дети № 2 и № 5) были гомозиготны по мутациям р.М694V и р.Р202Q, а 5 являлись гетерозиготами по мута-

ции р.М694V. Только у 2 детей был исследован весь ген, а у остальных пациентов по организационно-техническим причинам поиск мутаций ограничился только 10-м экзоном, где сосредоточено большинство наиболее распространенных мутаций. Можно предположить, что среди тех из них, у кого выявилась гетерозиготность по мутации р.М694V, во 2-м экзоне также присутствовала мутация/полиморфизм р.Р202Q, которая могла внести свой вклад в развитие клинического фенотипа заболевания. Следует отметить, что среди 3 наиболее тяжелых пациентов в семье, которым потребовалось назначение ГИБП (дети № 2, 3, 5 на рис. 2), двое были гомозиготны по обоим мутациям и один ребенок – гетерозигота по мутации р.М694V (ребенок № 3 на рис. 2), при том что 2-й экзон у нее не исследовался. Это является иллюстрацией того, что полной корреляции между генотипом и фенотипом нет.

Говоря о клинической картине заболевания у наших пациентов, следует обратить внимание на преобладание абдоминальной формы заболевания – у 7 из 8 представителей семейства, и только у одной девочки (ребенок № 2 на рис. 2) во время атак имелась также картина плеврита. Особенностью наблюдения явилось развитие у большинства представителей семьи во время атак наряду с болями в животе выраженной диареи, а также наличие такого нетипичного для ССЛ проявления, как афтозный стоматит у 2 пациентов (дети № 2, 5 на рис. 2), являвшихся гомозиготами по двум мутациям. Это проявление характерно для другой нозологии, распространенной среди восточных этносов – болезни Бехчета, которая может сочетаться с ССЛ. Но ни один из наших пациентов критериям этого заболевания не удовлетворял. Изменения в анализах мочи в виде лейкоцитурии у девочки Аи (ребенок № 3 на рис. 2) вероятнее всего обусловлены сопутствующей инфекцией мочевыводящих путей. Тем не менее, нельзя полностью исключить возможность неамилоидного поражения почек в рамках основного заболевания. Ответить окончательно на вопрос о генезе обнаруженных изменений позволит дальнейшее наблюдение за пациенткой с оценкой ответа на лечение канакинумабом. Следует отметить, что у большинства представителей семьи (отец, дети № 1, 2, 3, 5 на рис. 2) имели проявления со стороны опорно-двигательного аппарата в виде интенсивных артралгий, коротких эпизодов артритов суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных), миалгий. По данным крупного исследования ССЛ в турецкой популяции, частота указанных проявлений достаточно высока: так, артралгии отмечены у 49,7%, артриты – у 47,4% и миалгии – у 39,6% [25]. Обращено внимание на наличие у двух сыновей (дети № 4 и 5 на рис. 2) во время атак эритематозных сыпей, некоторым образом напоминающих рожеподобную эритему при ССЛ, но возникавших в нетипичных для нее местах (рис. 3). В уже упоминавшемся крупном турецком исследовании выяв-

лено достоверное преобладание этого проявления у лиц мужского пола (м/ж=23,1%/18,4%) [25]. Все дети мужского пола во время атак имели признаки такого нечастого проявления, как орхит (рис. 4), встречающийся в различных популяциях с частотой 3–25% [7].

В целом, течение заболевания у представителей этой семьи было достаточно тяжелым – даже максимальные дозы колхицина не контролировали заболевание полностью, а у 3 наиболее тяжелых пациентов (дети № 2, 3 и 5 на рис. 2) возникла необходимость в назначении ГИБП – ингибитора ИЛ1 канакинумаба с первоначально хорошим эффектом. По тяжести течения в назначении терапии ГИБП нуждается отец наших пациентов, у которого одним из основных препятствий к назначению ГИБП послужила выраженная коморбидность, которая отчасти может быть связана с имеющимся у него хроническим воспалением. Указанный препарат планируется назначить после оперативного излечения калькулезного холецистита.

Следует также обратить внимание, что у большинства членов семьи диагноз ССЛ был поставлен со значительной задержкой. Если у представителей старшего поколения задержка в постановке диагноза составила 31 и 27 лет, то у детей она составляла от 1,5 до 10 лет. При этом правильный диагноз родителям был поставлен только после того, как заболевание было диагностировано у детей. Такая же ситуация имела место и в другой наблюдаемой нами семье с ССЛ, когда матери диагноз был поставлен после того, как заболевание выявлено у сыновей. Это указывает на недостаточное знание ССЛ широким кругом врачей. Хотелось бы надеяться, что данная статья еще раз привлечет внимание к этой нозологии, будет способствовать более ранней диагностике заболевания, лечение которого на сегодняшний день хорошо разработано, в то время как без адекватного лечения прогноз ССЛ



Рис. 3. Эритематозная сыпь у пациента с ССЛ.



Рис. 4. Орхит у пациента с ССЛ.

крайне серьезен в связи с высоким риском развития амилоидоза почек и хронической почечной недостаточности.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Int. Med.* 1945; 23: 1–21.
2. Reimann HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA.* 1948; 136: 239–244.
3. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat. Genet.* 1997; 17: 25–31.
4. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997; 90: 797–807.
5. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2007; 65: 318–324.
6. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология.* 2013; 1: 24–30.
7. Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван: Медицинский комплекс «Арабкыр», 2012.
8. Konstantopoulos K, Kanta A, Deltas C, Atamian V, Mavrogianni D, Tzioufas AG, Kollainis I, Ritis K, Moutsopoulos HM. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 479–481.
9. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, Kone-Paut I, Touitou I, Manna R. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11 (1): 50–56.
10. Bonfrate L, Scaccianoce G, Palasciano G, Ben-Chetrit E, Portincasa P. A novel cluster of patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) in southern Italy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2017; 47 (9): 622–629. doi: 10.1111/eci.12783. E
11. Papandopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: meta-analysis study. *Ann. Hum. Genetic.* 2008; 72: 752–761.
12. Wekell P, Friman V, Balci-Peinircioglu B, Yilmaz E, Fasth A, Berg S. Familial Mediterranean Fever- an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatr.* 2013; 193–198.
13. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T, Baba E, Harada M, Azuma M, Yamashita T, Uehara K, Miyazato A, Hatta K, Ohya Y, Iseki K, Jinno Y, Takishita S. MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever in Japan. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26 (1): 13–17.
14. Kim S, Ikusaka M, Mikasa G, Basugi A, Ohira Y, Nishizawa S, Itoga S, Sunaga M, Nomura F. Clinical study of 7 cases of familial Mediterranean fever with MEFV gene mutation. *Intern. Med.* 2007; 46 (5): 221–225.
15. Lee JH, Kim JH, Shim JO, Song, YK, Song, W J, Woo, HJ, Kae SH, Lee J. Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea. *Korean J. Pediatr.* 2016; 59 (Suppl. 1): S53–S56. doi: 10.3345/kjp.2016.59.11.S53.

16. Kovács G, Tarján E, Magyar P Nagy E, Müzes G, Ben-Chetrit E. Identification of familial Mediterranean fever (FMF) in a Gypsy woman: a case report. Clin. Exp. Rheumatol. 2007; 25 (4) (Suppl. 45): S119.

17. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017; 11 (2): 34–40.

18. Тишков В.А., Чешко С.В., Миссанова Л.И., Мухамедьяров Ш.Ф., Рославцева Л.И., Сидоренко В.А., Ачкинази И.В., Васильев С.В., Ходжайлов Т.К. Тюркские народы Крыма. Караимы. Крымские татары. Крымчаки. М.: Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр РАН» Издательство «Наука», 2003: 459.

19. Якобсон А.Л. Крым в Средние века. М.: Издательство «Наука», 1973: 171.

20. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, Jorgensen C, Rodière M, Le Quellec A, Touitou I. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65: 1427–1432.

21. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. J. Rheumatol. 2003; 30: 185–190.

22. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, Pras M, Pras E. Clinical Disease Among Patients Heterozygous for Familial Mediterranean Fever. Arthr&Rheum. 2009; 60 (6): 1862–1866. DOI: 10.1002/art.24570

23. Kone-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Touitou I. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated *MEFV* allele. Rheumatology. 2009; 48: 840–842. doi:10.1093/rheumatology/kep121

24. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey. Medicine. 2005; 84: 1–11.

25. Kalinich T, Haffer D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann S, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever. Literature Review and Consensus Statement. Pediatr. 2007; 119: 474–483.

26. Рамеев В.В., Симолян А.Х., Саркисова И.А., Рамеева А.С., Козловская Л.В. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. Клиницист. 2008; 2: 6–15.

27. Batu ED, Arici ZS, Bilinger Y, Ozen S. Current the rapetic options for managing familial Mediterranean fever.

Exp. Opin. Orth. Drug. 2015; 3 (39): 1063–1073.

28. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalo M, Manna R. Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues: an Update. Current Drug Targets – Inflammation & Allergy. 2005; 4: 117–124.

29. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatment of Familial Mediterranean Fever. Am. J. Med. Sci. 2013; 346 (2): 137–141.

30. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. Expert Rev. Clin. Immunol. 2017; 13 (5): 393–404. doi: 10.1080/1744666X.2017.1313116.

31. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. J. Rheumatol. 2017; 44 (1): 102–109. doi: 10.3899/jrheum.160518

32. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. J. Clin. Rheum. 2004; 10: 134–137.

33. Yuksel S, Yalcinskaya F, Acar B, Ozcahar ZB, Ozturk B, Ekim M. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. Rheumatology. 2006; 45 (10): 1307–1308.

34. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcahar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, Kasapçopur O, Elhan AH, Doganay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloglu A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology. 2009; 48: 395–398.

35. Livneh A, Langevitz P, Zemer D Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthr. Rheum. 1997; 40: 1879–1885.

36. Mohammadnejad L, Farajnia S. Mediterranean fever gene analysis in the Azeri Turk population with familial Mediterranean fever: evidence for new mutations associated with disease. Cell J. 2013; 15 (2): 152–159.

37. Milenković J, Vojinović J, Debeljak M, Toplak N, Lazarević D, Avčin T, Jevtović-Stoimenov T, Pavlović D, Bojanić V, Milojković M, Kocić G, Veljković A. Distribution of *MEFV* gene mutations and R202Q polymorphism in the Serbian population and their influence on oxidative stress and clinical manifestations of inflammation. Pediatric Rheumatology. 2016; 14: 39. DOI: 10.1186/s12969-016-0097-1.

38. Ozturk A, Ozcahar B, Ekim M, Akar N. Is *MEFV* gene Arg202Gln (605G > A) A disease-causing mutation? Turk. J. Med. Sci. 2008; 38 (3): 205–208.

РЕФЕРАТЫ

СТЕНОТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ И МАКСИМАЛЬНЫЙ ДИАМЕТР АНЕВРИЗМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ

Задача исследования: определить распространенность последующих стенотических поражений на основе максимального диаметра самой большой аневризмы коронарной артерии у пациентов с болезнью Kawasaki и порогового значения диаметра коронарной артерии, связанного с риском развития стенотического поражения. **Материалы и методы исследования:** обследованы 214 пациентов (160 мужчин), у которых была по меньшей мере одна аневризма в селективной коронарной ангиограмме (КАГ), проведенной через 100 дней после начала болезни Kawasaki. Измерен максимальный диаметр аневризмы коронарной артерии в 3 основных ветвях в исходных КАГ. Ветви были разделены на 3 группы в соответствии с максимальным диаметром аневризмы коронарной артерии: большой, ≥ 8 мм; средний, ≥ 6 мм, но < 8 мм; и небольшой, < 6 мм. Последующие КАГ в ходе наблюдения. Исследованы стенотические поражения в контрольных КАГ и оценена распространенность стенотического поражения в каждой группе на основании площади поверхности тела (ППТ) методом Каплана-Мейера. В данном исследовании локализованный стеноз $\geq 25\%$ и полная окклюзия были включены

как стенотическое поражение. Также определены точки отсечения для стенотического поражения. **Результаты:** средний интервал от исходных КАГ до последней КАГ составлял 8 лет, максимум 32 года. Для ППТ $< 0,5$ м² 20-летняя распространенность больших и средних стенотических поражений составляла 78% (n=62, 95% ДИ, 63–89) и 81% (n=40; 95% ДИ, 63–89) соответственно. Для ППТ $\geq 0,5$ м² большие и средние стенотические поражения составляли 82% (n=75, 95% ДИ, 67–91) и 40% (n=56, 95% ДИ, 20–64) соответственно (p<0,0001). **Выводы:** точки отсечения диаметра коронарной артерии в течение первых 100 дней после начала болезни Kawasaki, приводящие к стенотическому поражению в позднем периоде, имели диаметр $\geq 6,1$ мм при ППТ $< 0,5$ м² и диаметром ≥ 8 мм при ППТ $\geq 0,5$ м². Эти точки отсечения соответствовали Z-score не менее 10 при двумерной эхокардиографии. Пациентам, попадающим под эти критерии, необходимы тщательное наблюдение и антитромботическая терапия.

Etsuko Tsuda, Nobuyuki Tsujii, Yohsuke Hayama. The Journal of Pediatrics. 2018; 194: 165–170.