

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ,
ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

УДК 616-002-053.2

Емельянова О.Н., Петрухина И.И.

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А

Резюме. Семейная средиземноморская лихорадка является аутовоспалительным заболеванием с разнообразной клинической симптоматикой, что затрудняет диагностику данной патологии. В статье представлен обзор данных литературы по этой проблеме и собственное клиническое наблюдение ребенка. У пациентки заболевание проявлялось суставным синдромом, лихорадкой и лимфоаденопатией, что послужило причиной дифференциальной диагностики ревматических болезней. Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило уточнить диагноз и назначить адекватное лечение. Представленный случай демонстрирует сложность диагностики периодической болезни у детей и обуславливает необходимость наличия настороженности врачей по редкой генетической патологии.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания? ген MEFV, дети, колхицин, семейная средиземноморская лихорадка

Emel'yanova O.N., Petrukhina I.I.

FAMILY MEDITERRANEAN FEVER IN CHILDREN

Chita State Medical Academy, 672000 Chita, Russia, 39A Gorky str.

Summary. Family Mediterranean fever is an auto-inflammatory disease with a variety of clinical symptoms, which complicates the diagnosis of this pathology. The article presents a review of the literature on this problem and the child's own clinical observation. The patient had joint syndrome, fever and lymphadenopathy, which caused differential diagnosis of rheumatic diseases. Molecular and genetic studies carried out have made it possible to clarify the diagnosis and prescribe adequate treatment. The presented case demonstrates the complexity of diagnostics of the periodic disease in children and causes the necessity to have physicians' alertness on rare genetic pathology.

Keywords: auto-inflammatory diseases, MEFV gene, children, colchicine, family Mediterranean fever

В педиатрической практике иногда приходится сталкиваться с аутовоспалительными заболеваниями, являющимися сложными для диагностики и лечения. Аутовоспалительные заболевания – это гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся приступами воспаления и проявляющихся лихорадкой и клиническими симптомами, схожими с ревматическими болезнями при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1-3].

Семейная средиземноморская лихорадка (ССМ), или периодическая болезнь – наиболее распространенный аутовоспалительный синдром гетерогенной группы редких наследственных периодических лихорадок [1-3].

Периодическая болезнь является моногенным наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, однако при этом часть пациентов составляют гетерозиготы (от 16,5% до 33,8%). ССМ чаще всего обусловлено мутацией гена MEFV (70-80% пациентов); реже встречаются мутации генов p.M68O1, p.V726A [3-6]. Ген MEFV кодирует белок пирин, который экспрессируется в нейтрофилах. Механизмы функционирования данного белка продолжают обсуждаться. Предполагается, что пирин активирует инфлассомазу – внутриклеточный белковый комплекс. Инфлассомаза активирует фермент каспазу, который превращает неактивную форму проинтерлейкин 1 в активную – интерлейкин 1 (ИЛ 1). Активная

молекула интерлейкин 1 взаимодействует со своим собственным рецептором и вновь активирует каспазу через систему внутриклеточных мессенджеров, что приводит вновь к выработке интерлейкина. При возникновении мутаций данный белок полностью или частично теряет эту способность [5, 7, 8]. Таким образом, к факторам, определяющим патогенез заболевания, относятся нейтрофилы, интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6.

Заболевание имеет этническую предрасположенность: мутации встречаются среди евреев, турок, коренных жителей средиземноморского региона (страны Закавказья, южная Европа, Ближний Восток, северная Африка) [3, 5].

Клиническая симптоматика заболевания описана в многочисленных научных публикациях. Как и большинство наследственных заболеваний, семейная средиземноморская лихорадка дебютирует преимущественно в детском возрасте. Периодическая болезнь характеризуется спонтанными возвратными приступами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек (полисерозитов) [9, 10].

К основным клиническим синдромам – проявлениям асептического воспаления относятся:

- абдоминальный (асептический перитонит) с клиникой острого живота;
- торакальный (асептический плеврит);
- суставной: чаще моно– или олигоартикулярный артрит с поражением коленных и голеностопных суставов;
- кожный: рожеподобная эритема, чаще на голенях, над голеностопным суставом.

Наиболее тяжелым осложнением периодической болезни является развитие системного АА-амилоидоза, приводящего к хронической почечной недостаточности и летальному исходу. Факторами риска развития амилоидоза являются этническое происхождение (чаще у евреев-сефардов – 75%, турок – 60%); мутации гена M694V, особенно в гомозиготном состоянии. Так же клиническим предиктором развития данного осложнения является наличие суставного синдрома. Другим осложнением, имеющим меньшее значение для прогноза болезни, является спаечная болезнь [10-13].

По течению можно выделить 3 фенотипа заболевания [8]. Для I фенотипа характерна следующая клиническая картина: эпизоды лихорадки, артрит, перитонит, плеврит, рожеподобная эритема или комбинация симптомов в сочетании с АА-амилоидозом. Фенотип II отличается наличием АА-амилоидоза без предшествующих симптомов семейной средиземноморской лихорадки. Особенность III фенотипа заключается в бессимптомном течении заболевания при наличии высокопенетрантных мутаций.

Учитывая разнообразную клиническую картину заболевания, диагностика данной патологии сложна, часто пациенты долгое время безуспешно «лечатся» от других болезней. Согласно современным представлениям, семейная средиземноморская лихорадка диагностируется клинически с учетом этнической принадлежности, молекулярно-генетического исследования [5, 8, 10].

В настоящее время наиболее надежными диагностическими критериями периодической болезни считаются критерии Tel-Hashomer (таблица 1) [5, 8, 10].

Таблица 1

Критерии диагностики Tel-Hashomer (1998 г.)

Большие критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом
2. АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину
3. Хороший ответ на терапию колхицином
Малые критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки
2. Рожеподобная экзантема
3. Семейная средиземноморская лихорадка у родственников первой линии родства
Соответствие критериям
Определенный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых
Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерии

Кроме этого, для диагностики данного заболевания могут использоваться критерии Livneh (таблица 2) [5, 8, 10].

Таблица 2

Критерии диагностики Livneh (1997)

Большие критерии
1-4. Типичные приступы: 1 – разлитой перитонит 2 – односторонний плеврит или перикардит 3 – моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы) 4 – изолированная лихорадка 5. Неполные абдоминальные приступы
Малые критерии
1-2. Неполные приступы с вовлечением 1 или более локализаций: 1 – боли в грудной клетке 2 – артрит/ артралгии 3. Боли напряжения в нижних конечностях 4. Хороший ответ на терапию колхицином
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен при наличии 1 большого или 2 малых критериев

F. Yalcinkaya и соавторы разработали набор педиатрических критериев для диагностики семейной средиземноморской лихорадки (таблица 3). Однако его применение считается дискуссионным в связи с тем, что он составлен только на основе популяции пациентов турецкого происхождения [8].

Таблица 3

Педиатрические критерии диагностики F. Yalcinkaya

Критерии
Лихорадка (<38 °С, акцилярная, продолжительность 6-72 часа, ≥3 эпизодов) Боли в животе (продолжительность 6-72 часа, ≥3 эпизодов) Боли в грудной клетке (продолжительность 6-72 часа, ≥3 эпизодов) Артрит (продолжительность 6-72 часа, ≥3 эпизодов, олигоартрит) Наследственность по семейной средиземноморской лихорадке
Соответствие критериям
Диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен на основании ≥2 критериев

Европейской противоревматической лигой разработаны рекомендации по ведению пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой [14, 15]. Базисной терапией для лечения периодической болезни является колхицин. Данный препарат предотвращает атаки заболевания, снижает их тяжесть и частоту, а также существенно снижает риск развития амилоидоза. Колхицин эффективен у большинства пациентов с ССМ, резистентность к препарату отмечается у 5-10% пациентов.

В настоящее время для лечения данной патологии в случаях резистентности или непереносимости колхицина применяется генно-инженерная биологическая терапия [16, 17]. В связи с тем, что ведущим медиатором воспаления при ССЛ является интерлейкин 1β, наиболее эффективными являются ингибиторы ИЛ-1. В Российской Федерации из генно-инженерных биологических препаратов для лечения ССМ используется канакинумаб. Данный препарат назначается комплаентным пациентам, у которых неэффективна максимально переносимая доза колхицина.

При ранней диагностике и адекватном лечении прогноз периодической болезни является относительно благоприятным. При наличии тяжелого течения заболевания, непереносимости или резистентности к колхицину у пациентов страдает качество жизни, возникает риск развития амилоидоза.

Клиническое наблюдение. С целью иллюстрации особенностей клиники, диагностики и лечения данной патологии приводим описание клинического случая семейной средиземноморской лихорадки.

Под нашим наблюдением в отделении кардиоревматологии ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» (КДКБ) Забайкальского края находится девочка 11 лет.

Клинический диагноз: Юношеский артрит с системным началом, активность 1-2 степени, рентгенологическая стадия I, функциональный класс 1. Аутовоспалительный синдром: Периодическая болезнь (патогенная мутация g.3293407T>C в гетерозиготном состоянии в гене MEFV). Дистальный катаральный эзофагит. Распространенный нодулярный гастрит. Бульбит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Этническая принадлежность – армяне.

Ребенок от 1 беременности 1 родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания на 9-10 неделе и 18-20 неделе. Роды срочные, физиологические на 39-40 неделе. Вес при рождении 3250 г., рост 49 см. Оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Во время родов наблюдалось обвитие пуповины. На естественном вскармливании до 3 месяцев, прикормы введены по возрасту. Физическое, нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту. Масса тела в 1 год - 12 кг, рост - 76 см. Вакцинирована согласно календарю профилактических прививок. Реакция Манту, Диаскин тест – отрицательные результаты. Аллергоanamнез не отягощен.

Наследственность: у бабушки по линии отца сахарный диабет. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Случаев семейной средиземноморской лихорадки среди родственников не отмечалось.

В 6 лет у девочки на фоне полного здоровья появились боли и припухлость в левом коленном суставе, боль в правом плечевом суставе, в шейном отделе позвоночника. В связи с данными жалобами обращались к хирургу, хирургическая патология исключена. Ребенок направлен к ревматологу. При обследовании в общем анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 26 мм/час, С-реактивный белок (СРБ) определялся в пределах нормы. Пациентке был выставлен диагноз – «Реактивный артрит». Девочка получала нестероидные противовоспалительные препараты, физиолечение. На фоне лечения отмечалась положительная динамика, суставной синдром купировался. Затем девочка перенесла острый ринофарингит, на фоне которого возникло ухудшение состояния за счет суставного синдрома, лихорадки. У ребенка отмечались припухлость, боли в правом коленном и правом голеностопном суставах. Также наблюдалось незначительное ограничение сгибания в правом коленном суставе, ограничение движений в правом голеностопном и правом коленном суставах. В вечернее время у девочки регистрировался субфебрилитет, кожных высыпаний не отмечалось.

Ребенок госпитализирован в краевую детскую клиническую больницу, где проводилась дифференциальная диагностика ревматических заболеваний. При обследовании в общем анализе крови отмечалось нормохромная анемия легкой степени, ускорение СОЭ до 46-49 мм/час, тромбоцитоз. Общий анализ мочи у ребенка соответствовал норме. В биохимическом анализе крови выявлено повышение СРБ до 8,524 мг/дл, повышение уровня ферритина до 241,90 нг/мл, повышение щелочной фосфатазы до 177,1 U/L. Показатели иммунограммы, ревматоидный фактор, антистрептолизин О, уровень антител к двуспиральной ДНК, антиядерных антител, ЦИК определялись в пределах референтных значений. Исследования крови на хламидийный бест-тест, иерсиниоз, псевдотуберкулез – отрицательно. При ультразвуковом исследовании суставов выявлены признаки хронического артрита коленных суставов, артрита правого голеностопного сустава. На ЭКГ отмечалась миграция водителя ритма, выраженная синусовая аритмия, при проведении эхокардиографии патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование брюшной полости, почек патологические изменения не выявило.

Ребенку выставлен диагноз – ювенильный хронический артрит, медленно прогрессирующее течение, активность II, рентгенологическая стадия I, ФК1 (не исключается дебют ревматоидного артрита). Девочка получила курс антибактериальной терапии, начата иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 10 мг/неделю, проведена пульс-терапия

метипредом 250 мг через день № 3. Терапию метотрексатом пациентка получала 2 года, затем отмечалась ремиссия заболевания.

В 9 лет у девочки отмечался подъем температуры тела до 38,3 °С, увеличение периферических лимфоузлов. Пациентка обращалась к педиатру, выставлен диагноз «Острый фарингит». При обследовании в общем анализе крови отмечался лейкоцитоз $25,5 \cdot 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 49 мм/час. Ребенку проводилась противовирусная терапия, назначен курс лечения антибиотиками (флемоксин солютаб, супракс). На фоне лечения лихорадка не купировалась.

Пациентка госпитализирована в кардиоревматологическое отделение КДКБ.

При поступлении у ребенка отмечались жалобы на периодические эпизоды повышения температуры тела до 38,5 °С.

При объективном осмотре рост девочки - 147 см., масса тела - 43 кг., индекс массы тела $19,9 \text{ кг}/\text{м}^2$. Состояние питания удовлетворительное. Кожные покровы розовые, чистые. Подкожная клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отмечалась микрополиадения периферических лимфоузлов. Костная система без видимой патологии. Форма суставов не изменена, движения в полном объеме, безболезненные во всех группах. Тонус и сила мышц удовлетворительные. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. На миндалинах налетов нет. Перкуторные границы легких в пределах возрастной нормы. При аускультации в легких дыхание везикулярное. ЧДД - 18 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС - 84 в минуту, артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Аппетит сохранен. Слизистая полости рта розовая, чистая. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, симметричный. Поверхностная и глубокая пальпация живота безболезненная. Печень пальпируется у края реберной дуги, край эластичный, ровный, пальпация безболезненная. Болезненности в точке проекции желчного пузыря не отмечается. Стул оформленный регулярный без патологических примесей. Мочеполовая система сформирована по женскому типу. Пальпация в области почек и мочевого пузыря безболезненная. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальной симптоматики нет. Слух достаточный, миопия легкой степени.

При обследовании у ребенка сохранялись воспалительные изменения в общем анализе крови, повышение уровня С-реактивного белка, показатели общего анализа мочи определялись в пределах нормы. Показатели иммунограммы, ревматоидный фактор, АСЛО, уровень антител к двуспиральной ДНК, антиядерных антител, ЦИК определялись в пределах референтных значений. Результаты исследования крови на хламидийный бест-тест, иерсиниоз, псевдотуберкулез – отрицательно.

Пациентке назначена терапия преднизолоном 20 мг 2 раза в день с постепенным снижением дозы до 10 мг 1 раз в сутки. Затем проведена терапия метилпреднизолоном 2 табл. 2 раза в день перорально с постепенным снижением дозы до полной отмены. В дальнейшем ребенку амбулаторно назначен метотрексат 15 мг 1 в/м раз в неделю и фолиевая кислота 1 таблетка в день перорально.

Для уточнения диагноза и назначения базисной терапии ребенку оформлена выписка в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, ревматологическое отделение.

Ребенку в данном учреждении проведено следующее обследование.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: ультразвуковые признаки периваскулярной реакции в печени, реактивных изменений поджелудочной железы. Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

Эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме.

Электрокардиография: синдром ранней реполяризации желудочков. Умеренные нарушения процесса реполяризации в миокарде.

Эзофагогастродуоденоскопия: дистальный катаральный эзофагит. Распространенный нодулярный гастрит. Бульбит. Катаральный дуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Колоноскопия с лестничной биопсией (7 фрагментов): катаральный ограниченный проктит. Воспаление слизистой оболочки анального канала.

Компьютерная томография грудной полости: признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Лимфатические узлы средостения не увеличены, однородны.

Магнитно-резонансная терапия органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

Проведены следующие лабораторные исследования:

Общий анализ крови: HGB - 110 г/л, WBC - $11,08 \cdot 10^9$ /л, RBC - $4,92 \cdot 10^{12}$ /л, HCT - 26,3%, MCV - 73,8 фл, MCH - 22,4 пг, MCHC - 303 г/л, PLT - $354 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы - 83,9%, лимфоциты - 10,3%, моноциты - 4,5%, эозинофилы - 1,1%, базофилы - 0,2%, СОЭ - 27 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачная, удельный вес - 1015, рН - 6,5, лейкоциты - отрицательно, эритроциты - 17,9/мкл (норма 0-17), плоский эпителий 1,6/мкл, цилиндры 0/мкл, бактерии - 40,1/мкл (норма 0-60), белок мочи - отрицательно, глюкоза мочи - отрицательно.

Коагулограмма: фибриноген - 6,21 г/л (норма 2,12-4,33), ТВ - 14,2 сек. (норма 14-21), АЧТВ - 41,3 сек (норма 28-37,9), ПТВ - 16,7 сек (норма 14-16), ПТИ - 71% (норма 70-120), МНО - 1,22 (норма 0,97-1,3).

Иммунохемилюминесцентный анализ на антинуклеарные антитела (CENP-A/B, Scl-70, SSB, Sm-RNP, PM-Scl, Sm, Jo-1, SSA/Ro60Kd, Dn-AT к двухцепочечной ДНК) отрицательно.

Иммунограмма: IgA - 0,74 г/л (норма 0,53-2,04), IgM - 1,01 г/л (норма 0,31-1,8), IgG - 9,73 г/л (6,98-15,6), С3-комplement - 1,86 г/л, С4-комplement - 0,48 г/л (норма 0,14-0,47).

Определение прокальцитонина (miniVidas) <0,05 (норма), СРБ - 117,62 мг/л (норма <5), ферритина - 350,7 нг/мл (норма 15-300), RF <20 (норма), ASO - 1342,6 Мед/мл (норма <250). Остальные параметры биохимического анализа крови (общий холестерин, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, калий, натрий, кальций, мочевины, креатинин) определялись в пределах референтных значений.

Определение IgA, IgM к *Yersinia enter/pseudo* - отрицательно, IgG - положительно.

Определение IgA к *Mycoplasma pneum.* - отрицательно, IgM и IgG - положительно.

Определение IgM: Anti-CMV, Anti-EBV, Anti-HSV - отрицательно.

Ребенок консультирован генетиком, выставлен диагноз «Периодическая болезнь?» Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена MEFV.

Девочке проведено молекулярно-генетическое исследование в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей: исследованы кодирующие и прилегающие интронные области генов ABCB1, ABCG2, ACP5, ADAM17, ADAR, AP1S3, AP3B1, ATG16L1, BLOC1S6, CARD14, CD27, CECR1, COPA, DDX58, EGFR, ELANE, GPBAR1, IFIH1, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL18, IL18BP, IL1RN, IL21, IL23A, IL23R, IL36RN, IL6, IRF5, IRGM, ISG15, ITK, LACC1, LPIN2, LYN, LYST, MEFV, MVK, NFAT5, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD1, NOD2, OTULIN, PLCG2, POMP, PRF1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSTPIP1, PSGER4, RAB27A, RBCK1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SAMHD1, SH2D1A, SH3BP2, SLC22A5, SLC29A3, SLC2A9, SLC7A7, STAT3, STAT4, STX11, STXBP2, TMEM173, TNF, TNFAIP3, TNFRSF1B, TNFSF14, TNFSF15, TREG1, TTC7A, UNC13D, XIAP (панель IRN_0200343437).

В экзоне 10 гена MEFV (OMIM 608107) выявлена мутация с.2080A>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.М694V. По данным международной базы данных OMIM, мутации в гене MEFV описаны у пациентов с периодической болезнью (OMIM 1346100, 249100), наследуемой по аутосомно-доминантному и рецессивному типу.

В экзоне 10 гена NLRP12 (OMIM 609648) выявлена нуклеотидная замена с.2126C>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р. А709G. По данным ком-

пьютерной программы Alamut visual, версия 2.10, нуклеотидная замена может являться патогенной. Согласно базе данных OMIM мутации в гене NLRP12 описаны у пациентов с семейным холодным аутовоспалительным синдромом (OMIM 611762), наследуемым по аутосомно – доминантному типу.

Нуклеотидные замены подтверждены методом прямого автоматического секвенирования. Результаты исследования приведены в таблице 4.

Таблица 4

Нуклеотидные замены, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания

Ген, OMIM	MEFV	NLRP12
Референтная последовательность	NM_000243.2	NM_001277126.1
Экзон/интрон	10	04
Геномная координата (GRCh37)	3293407	54310869
Частота минорного аллеля, % (согласно базе gnomAD)	0,027	н/д
Нуклеотидная замена	с. 2080A>G	с. 2126C>G
Аминокислотная замена	p.M694V	p.A709G
Оценка	Патогенная	Вероятно патогенная

Молекулярно-генетическое исследование у родителей не проводилось (отказ от исследования).

Учитывая непрерывно рецидивирующее течение заболевания у ребенка младше 16 лет, характеризующееся эпизодами лихорадки, артритом, повышением островоспалительных маркеров крови, этническую принадлежность, а также выявленную патогенную мутацию g.3293407T>C в гетерозиготном состоянии в гене MEFV, пациентке установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом, активность 1-2 степени, рентгенологическая стадия I, функциональный класс 1. Аутовоспалительный синдром: Периодическая болезнь (патогенная мутация g.3293407T>C в гетерозиготном состоянии в гене MEFV)».

В отделении пациентке начата терапия колхицином (колхикум-дисперт) в дозе 0,5 мг 2 раза в день (1 мг/сутки). На фоне лечения у девочки эпизодов лихорадки не наблюдалось. В динамике в общем анализе крови отмечалось снижение уровня СОЭ до 2 мм/час, уменьшение уровня нейтрофилов до 53,3%; в биохимическом анализе крови регистрировалось снижение уровня СРБ до 23,27 мг/л, ферритина - до 120,27 нг/мл; показатели АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, креатинина сохранялись в пределах нормы.

Пациентке даны рекомендации по дальнейшему наблюдению. В качестве терапии назначен постоянный прием колхицина 0,5 мг 2 раза в сутки. Рекомендовано проведение регулярного контроля общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ).

В дальнейшем девочка наблюдалась в поликлинике по месту жительства, проводилась регулярная плановая госпитализация в отделение кардиоревматологии Краевой детской клинической больницы Забайкальского края. Терапия колхицином проводилась постоянно, отмечалась хорошая переносимость препарата. В анамнезе у ребенка на фоне лечения отмечалась положительная динамика, клинические проявления заболевания отсутствовали, показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи определялись в пределах референтных значений.

Обсуждение. Представленное клиническое наблюдение позволяет дополнить имеющиеся данные литературы по семейной средиземноморской лихорадке. Данная патология является моногенным заболеванием преимущественно с аутосомно–рецессивным типом наследования, обусловленным мутацией гена MEFV. У данного ребенка при молекулярно-генетическом исследовании выявлена патогенная мутация g.3293407T>C в гетерозиготном состоянии в гене MEFV.

Клинические проявления периодической болезни, согласно литературным данным, чаще дебютируют в детском возрасте. В представленном случае заболевание дебютировало в 6 лет в виде суставного синдрома (поражение коленного сустава, артралгии). В дальнейшем у девочки наблюдались лихорадка, суставной синдром, лимфоаденопатия, воспалительные изменения в крови, что послужило основанием для проведения дифференциальной диагностики ревматических заболеваний. При оценке имеющихся клиничко-анамнестических данных по диагностическим критериям периодической болезни Tel-Nashomer в представленном наблюдении определены 2 больших критерия: рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся синовитом, хороший ответ на терапию колхицином. При интерпретации клиничко-анамнестических данных по диагностическим критериям Livneh, у девочки наблюдаются 1 большой критерий (типичный приступ: изолированная лихорадка) и 2 малых критерия (артрит/ артралгии, хороший ответ на терапию колхицином). При оценке имеющихся данных согласно педиатрическим критериям F. Yalcinkaya, у данной пациентки определяются 2 критерия: лихорадка, артрит.

Таким образом, у данной пациентки диагноз «Периодическая болезнь» соответствует имеющимся диагностическим критериям. Также девочка по этнической принадлежности относится к «группе риска» по периодической болезни. Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило уточнить диагноз и назначить эффективную патогенетическую терапию колхицином.

Заключение. Данное клиническое наблюдение показывает сложный диагностический поиск у детей с периодической болезнью. Представленный случай имеет целью обратить внимание врачей на пациентов с «необычным» течением заболевания для своевременной диагностики семейной средиземноморской лихорадки и назначения эффективного лечения.

Список литературы:

1. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза. Вечная клиническая интрига : научное издание. 2-е изд. Москва. МЕДпресс-информ, 2017. 176 с.
2. Ревматические заболевания. В 3-х т. : руководство. Т.2 : Заболевания костей и суставов. под ред. Джона Х. Клиппела [и др.] ; пер.: Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. Москва, ГЭОТАР - Медиа, 2014. 520 с.
3. Авагян Т.А. Семейная средиземноморская лихорадка как социально-медицинская проблема в Армении. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2016. 5. 147-151.
4. Горбунова В.Н., Корженевская М.А. Генетика в клинической практике [Электронный ресурс] : руководство для врачей. СПб. СпецЛит, 2015. 329 с.
5. Амарян Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей. Медицинский совет. 2017. 19. 222-228. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-222-228
6. Tezcan M.E., Avcı M., Mercan R., Aliustaoglu M., Sargin M. MEFV gene testing may guide physicians for early diagnosis of familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis. 2018. 21(7). 452-457. DOI: 10.1111/1756-185X.13258.
7. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med. 2019 Feb. 48(1 Pt 2). 61-76. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.08.014.
8. Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. Вопросы современной педиатрии. 2018. 17(5). 371-380. DOI: 10.15690/vsp.v17i5.1953
9. Дубко М.Ф., Суспицын Е.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н., Лихачева Т.С., Казанцева А.Ю., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Костик М.М. NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы. Современная ревматология. 2017. 11(2). 41-46. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-41-46
10. Сайковский Р.С., Садовникова С.В. Семейная средиземноморская лихорадка: клинический случай. Клиническая практика. 2019. 10(1). 101-107. DOI: 10.17816/clinpract101101-107.

11. 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-34-40
12. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018. 12(3). 61-69. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
13. Эседов Э.М., Меджидова Р.А., Ахмедова Ф.Д. Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала). Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2019. 1(30). 61-66.
14. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Эль-Хатиб М.А. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR, 2016. Архивъ внутренней медицины. 2016. 6. 5-11. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-5-11
15. Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G., Ozdogan H., Abu I., Gattorno M., Hawkins P., Yuce S., Kallinich T., Bilginer Y., Kastner D., Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum. Dis. 2016. 75. 644-651. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
16. Жолобова Е.С., Сейланова Н.Г., Крутихина С.Б. Семейная средиземноморская лихорадка: новый взгляд на терапию древнего заболевания. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. 96(6). 165-172. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-165-172.
17. Лигостаева Е.А., Цурикова Н.А., Цыганок И.А., Кобзева Н.Н., Авдеенка В.Ю. Терапия канакинумабом сестер с колхицинрезистентной формой семейной средиземноморской лихорадки: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2019. 18(5). 362-368. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2060

References:

1. Dvoretzkiy L.I. Fever of unknown origin. Eternal clinical intrigue. 2nd ed. Moscow. MEDpress-inform. 2017. 176 p. in Russian.
2. Rheumatic diseases: manual: in 3 toms. T. 2. Diseases of bones and joints / edited by D.Kh. Klippela [et al.]; translation E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy, Yu.A. Olyunina. Moscow. GEOTAR-Media. 2014. 520 p. in Russian.
3. Avagyan T.A. Familial Mediterranean fever as a socio-medical problem in Armenia. Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva. 2016. 5. 147-151. in Russian.
4. Gorbunova V.N., Korzhenevskaya M.A. Genetics in clinical practice: a guide for doctors. St. Petersburg. SpetsLit. 2015. 329 p. in Russian.
5. Amaryan G.G. Periodic disease (Familial Mediterranean fever) in children. Meditsinskiy sovet. 2017. 19. 222-228. DOI 10.21518 / 2079-701X-2017-19-222-228. in Russian.
6. Tezcan M.E., Avci M., Mercan R., Aliustaoglu M., Sargin M. MEFV gene testing may guide physicians for early diagnosis of familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis. 2018 Jul. 21(7). 452-457. DOI: 10.1111/1756-185X.13258.
7. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med. 2019 Feb. 48(1 Pt 2). 61-76. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.08.014.
8. Kostik M.M., Zhogova O.V., Lagunova N.V., Ivanovskiy S.V., Kolobova O.L., Mel'nikova L.N. Familial Mediterranean fever: modern approaches to diagnosis and treatment. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2018. 17(5). 371-380. DOI: 10.15690/vsp.v17i5.1953. in Russian.
9. Dubko M.F., Suspitsyn E.N., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N., Likhacheva T.S., Kazantseva A.Yu., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G., Kostik M.M. NLRP12-associated periodic syndrome: a description of the observation and analysis of literature data. Sovremennaya revmatologiya. 2017. 11(2). 41-46. DOI 10.14412 / 1996-7012-2017-2-41-46. in Russian.
10. Saykovsky R.S., Sadovnikova S.V. Familial Mediterranean fever: a clinical case. Klinicheskaya praktika. 2019. 10(1). 101-107. DOI 10.17816 / clinpract101101-107. in Russian.

11. Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina.Familial N.N. Mediterranean fever in Russia (experience of the Federal Rheumatology Center). *Sovremennaya revmatologiya*. 2017. 11(2). 34-40. DOI 10.14412 / 1996-7012-2017-2-34-40 in Russian.
12. Fedorov E.S., Salugina S.O.Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or real problem. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018. 12(3). 61-69. DOI 10.14412 / 1996-7012-2018-3-61-69. in Russian.
13. Esedov E.M., Medzhidova R.A., Akhmedova F.D. The problem of diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever in Dagestan (literature review and analysis of the material). *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2019. 1(30). 61-66. in Russian.
14. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Al Khatib M.A. Familial Mediterranean fever: a review of the recommendations of EULAR, 2016. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016. 6. 5-11. DOI 10.20514 / 2226-6704-2016-6-6-5-11. in Russian.
15. Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G., Ozdogan H., Abu I., Gattorno M., Hawkins P., Yuce S., Kallinich T., Bilginer Y., Kastner D., Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum. Dis*. 2016. 75. 644-651. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
16. Zholobova E.S., Seilanova N.G., Krutikhina S.B. Familial Mediterranean fever: a new look at the treatment of an ancient disease. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2017. 96(6). 165-172. DOI 10.24110 / 0031-403X-2017-96-6-165-172m. in Russian.
17. Ligostaeva E.A., Tsurikova N.A., Tsyganok I.A., Kobzeva N.N., Avdeenka V.Yu. Canakinumab Therapy of sisters with a colchicine-resistant form of familial Mediterranean fever: a clinical observation. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019. 18(5). 362-368. DOI 10.15690 / vsp.v18i5.2060. in Russian.