



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом

Гриневич В.Б.¹ • Губонина И.В.¹ • Шперлинг М.И.¹ • Лаптева С.И.¹ • Колодин Т.В.¹ • Полуэктов М.В.¹

Гриневич Владимир Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Шперлинг Максим Игоревич – клинический ординатор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3274-2290>

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация. Тел.: +7 (911) 817 00 34. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Лаптева Светлана Игоревна – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: isilme93@gmail.com

Колодин Тимур Викторович – заведующий клиникой 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: virionrock@yandex.ru

Полуэктов Максим Вячеславович – канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением клиники 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: max-poluektov@mail.ru

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – редкое генетическое заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу и характерное для особых этносов – арабов, греков, армян, евреев, турок и иных народов, населяющих побережье Средиземного моря. К типичным клиническим признакам заболевания относят периодически возникающие эпизоды фебрильной лихорадки, сопровождающиеся симптомами полисерозита, в частности доброкачественного (асептического) перитонита. В основе развития заболевания лежит мутация в гене *MEFV*, кодирующем синтез белка пирина, что приводит к неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов гранулоцитами. Критерием тяжелого течения ССЛ служит наличие АА-амилоидоза почек, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

В статье приведено клиническое наблюдение, представляющее собой пример классического течения ССЛ с выраженным повышением температуры и абдоминальным болевым синдромом. Пациент 26 лет армянской национальности отмечал внезапное повышение температуры тела и появление выраженной боли в правой подвздошной области за несколько месяцев до первой госпитализации. Прием нестероидных противовоспалительных средств, спазмолитиков не приводил к купированию симптомов, при этом приступ прекращался самопроизвольно спустя 3 дня от его начала. В течение года периодичность подобных приступов составляла 1–2 раза в месяц. Во время госпитализации на пике приступа были

выявлены при пальпации живота перитонеальные симптомы, в анализах крови отмечались нейтрофильный лейкоцитоз и значительное повышение острофазовых показателей воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, скорость оседания эритроцитов). Учитывая характер жалоб пациента, анамнез, данные лабораторных и инструментальных исследований, были исключены инфекционная, аутоиммунная и хирургическая патология и принято решение о проведении генетического тестирования на выявление мутации в гене *MEFV*. На основании выявленной мутации был установлен окончательный диагноз «семейная средиземноморская лихорадка». Особенностью данного клинического наблюдения является поздний дебют заболевания, что нехарактерно для ССЛ. По итогам госпитализации пациенту была назначена постоянная терапия препаратом колхицин, на фоне которой отмечается положительная динамика в виде отсутствия приступов в течение 6-месячного периода наблюдения.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, *MEFV*, АА-амилоидоз, колхицин

Для цитирования: Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Шперлинг МИ, Лаптева СИ, Колодин ТВ, Полуэктов МВ. Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):496–502. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052.

Поступила 17.06.2021; доработана 08.11.2021; принята к публикации 10.11.2021; опубликована онлайн 22.11.2021

¹ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация



Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; периодическая болезнь) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, характерное для особых этнических групп населения, проявляющееся рецидивирующими приступами в виде фебрильной лихорадки, выраженными болями в животе, грудной клетке или суставах с продолжительностью симптомов от 1 до 3 суток [1].

В подавляющем большинстве случаев ССЛ страдают представители арабской, армянской, турецкой, еврейской национальностей и других этнических групп Средиземноморского региона [2]. Как и большинство наследственных заболеваний, манифестация ССЛ приходится на детский возраст – по данным разных исследований, частота возникновения заболевания в возрасте до 20 лет колеблется в пределах от 75 до 89% [3]. При этом дебют заболевания в раннем возрасте ассоциирован с более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом [4].

Этиопатогенез ССЛ связан с наличием мутации в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин. В большинстве случаев (у 70–80% пациентов) встречаются пять наиболее частых высокопенетрантных мутаций гена *MEFV* – р.М694V, р.Е148Q, р.М680I, р.V726A, р.М694I [5]. Мутированный белок не способен оказывать подавляющее влияние на синтез провоспалительного интерлейкина-1β. Это приводит к появлению эпизодов рекуррентной лихорадки с наличием полисерозита. В основе приступов лежит реакция дегрануляции нейтрофилов с высвобождением провоспалительных цитокинов и развитием асептического воспаления, наиболее выраженного в серозных и синовиальных оболочках [6].

Типичный приступ ССЛ почти всегда сопровождается повышением острофазных показателей – С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена, а также нейтрофильным лейкоцитозом. Течение заболевания часто осложняется появлением АА-амилоидоза (преимущественно почек) с дальнейшим развитием стойкого нефротического синдрома и прогрессирующим повреждением почек, ввиду чего выявление у больного амилоидоза является неблагоприятным прогностическим критерием [7].

ССЛ подразделяется на 3 фенотипических варианта [8]. Для фенотипа I типична выраженная клиническая картина заболевания, характеризующаяся эпизодами лихорадки в сочетании с явлениями серозита, синовита или рожеподобной

эритемы либо комбинацией вышеперечисленного с АА-амилоидозом. При фенотипе II отсутствуют какие-либо клинические проявления, однако имеет место развитие АА-амилоидоза. Для фенотипа III характерно отсутствие признаков как ССЛ, так и АА-амилоидоза, но при этом выявляются не менее 2 мутаций в гене *MEFV* и имеется факт подтвержденного заболевания у родственников первой линии.

Диагноз устанавливается на основании критериев Tel-Nashomer (1997) [9], которые подразделяются на большие, малые и поддерживающие.

Большие критерии:

1. Перитонит.
2. Плеврит односторонний или перикардит.
3. Моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы).

4. Лихорадка.

Малые критерии:

- 1–3. Неполная атака (температура тела < 38 °С, атипичная длительность приступа (6–12 ч, 3–7 дней) с вовлечением одной или более локализаций:

- 1 – живот;
- 2 – грудная клетка;
- 3 – сустав.
4. Боли напряжения в нижних конечностях.
5. Хороший ответ на терапию колхицином.

Поддерживающие критерии:

1. Семейные случаи семейной средиземноморской лихорадки.
 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе.
 3. Возраст начала заболевания < 20 лет.
 - 4–7. Характеристики атаки:
 - 4 – тяжелая, приковывающая к постели;
 - 5 – спонтанное разрешение;
 - 6 – наличие промежутков отсутствия симптомов болезни;
 - 7 – транзиторное повышение уровня хотя бы одного лабораторного маркера воспаления: количества лейкоцитов в крови, СОЭ, сывороточного белка амилоида А (SAA) и/или фибриногена.
 8. Эпизоды протеинурии/гематурии.
 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса.
 10. Кровное родство родителей.
- Диагноз ССЛ может быть установлен на основании 1 большого / 2 малых критериев и 5 поддерживающих.

Дифференциальная диагностика ССЛ проводится прежде всего с другими аутовоспалительными заболеваниями, которые объединены



понятием «наследственные периодические лихорадки» (НПЛ). НПЛ представляют собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся эпизодами лихорадки с ревматической клинической симптоматикой и отсутствием явных аутоиммунных или инфекционных триггеров. Помимо ССЛ в данную группу отнесены еще ряд заболеваний – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS), криопирин-ассоциированные синдромы (синдром Макла – Уэллса, холодовой аутовоспалительный синдром и др.). Объединяющими характеристиками для всех НПЛ служат частое начало в детском и подростковом возрасте, эпизоды лихорадки со значительным возрастанием острофазовых показателей, серозиты (перитонит, плеврит, перикардит), артриты, кожная сыпь, отсутствие аутоантител [10].

В диагностический поиск также включаются заболевания, протекающие с клиникой «острого живота», торакалгией, артритами. При выраженной лихорадке и доминировании абдоминального болевого синдрома преимущественно в правой подвздошной области может потребоваться проведение визуализирующих методов исследований (эндоскопических и радиологических) для исключения воспалительных заболеваний кишечника, осложненного течения дивертикулита Меккеля.

В настоящее время общепринятым средством для лечения пациентов с ССЛ считается колхицин. В основе его противовоспалительного эффекта лежат способность подавлять митотическую активность гранулоцитов за счет разрушения веретена деления клеток, ингибирование дегрануляции нейтрофилов и снижение миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, препарат значительно уменьшает образование амилоидных фибрилл, что препятствует развитию АА-амилоидоза (у больных, принимающих колхицин, данное осложнение практически не встречается) [11]. Одно из основных ограничений для постоянного приема препарата – его способность вызывать азооспермию и хромосомные аномалии, что имеет особое значение с учетом молодого возраста большинства больных.

В период приступов альтернативой колхицину может быть нестероидное противовоспалительное средство [12]. При непереносимости, неэффективности или недоступности колхицина допустимо использование генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторы интерлейкина-1 (канакинумаб), фактора некроза

опухоли-α (инфликсимаб)), антиметаболитов фолиевой кислоты (метотрексат), фитопрепаратов (как в сочетании с колхицином, так и в качестве монотерапии) [13–15].

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 26 лет, слушатель клинической ординатуры Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, армянин по национальности, поступил в клинику 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова с жалобами на приступы выраженных болей в животе в правой подвздошной области с частотой 1–2 раза в месяц, сопровождавшиеся вздутием живота, напряженностью передней брюшной стенки, задержкой стула до 3–4 дней, повышением температуры тела (максимально до 39 °С), ознобом.

Считает себя больным с 25-летнего возраста (февраль 2020 г.), когда впервые появились жалобы на боль в правой подвздошной области, которая приобрела нестерпимый характер с перитонеальной симптоматикой в течение суток, задержку стула, напряженность мышц передней брюшной стенки, повышение температуры тела до 39 °С. С целью облегчения вышеперечисленной симптоматики самостоятельно принимал препараты из групп нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен), миотропных спазмолитиков (дротаверин, мебеверин), желчегонных (Аллохол), слабительных (Сенаде), однако положительного эффекта не отмечал. Приступ болей в животе самостоятельно купировался в течение 4 дней. Со слов пациента, после первого эпизода обострения подобные приступы появлялись регулярно с периодичностью 1–2 раза в месяц в течение года. Вне зависимости от проводимой симптоматической терапии приступы купировались в течение 3–4 дней. Учитывая наличие данной клинической симптоматики, пациент, будучи слушателем клинической ординатуры по хирургии, заподозрил у себя наличие аутовоспалительного синдрома. По этому поводу он самостоятельно принимал колхицин (препарат Колхикум-дисперт) по 1 таблетке (0,5 мг) 1 раз в день в течение месяца (курс в мае и в октябре 2020 г.). Отмечал слабоположительный эффект в виде увеличения периодов ремиссии между приступами. Во время очередного приступа выраженных болей в животе и лихорадки в июне 2020 г. обратился за медицинской помощью в филиал № 4 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского МО РФ» (г. Краснознаменск), где был установлен диагноз острого флегмонозного аппендицита и проведено лапароскопическое удаление червеобразного отростка. После аппендэктомии приступы болей в животе повторялись с прежней периодичностью вплоть до госпитализации в клинику 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова 2 марта 2021 г.



Из анамнеза жизни известно, что пациент рос и развивался нормально, материально-бытовые условия удовлетворительные, вредные привычки отрицает. Имеет брата-близнеца, который, со слов пациента, также однократно отмечал похожие симптомы. Наследственность по материнской и отцовской линиям не отягощена, кровное родство родителей отрицает. За последний год перенес новую коронавирусную инфекцию, прочими инфекционными заболеваниями не болел.

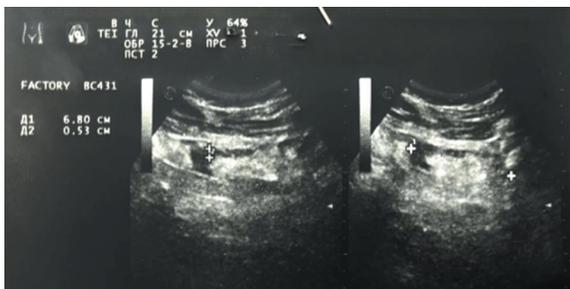
По данным физикального обследования, при поступлении выявлялись умеренная болезненность и мышечная защита в правой подвздошной области, где пальпаторно был заподозрен инфильтрат. Симптомы раздражения брюшины были отрицательные. Печень и селезенка не увеличены. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Учитывая характер болевого абдоминального синдрома, формирование инфильтрата в правой подвздошной области, лихорадку, планировалось исключение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона), инфекционной патологии, хирургической патологии (дивертикулит Меккеля).

Принимая во внимание национальность пациента, периодичность приступов, а также в связи с наличием во время приступа у пациента перитонеальной симптоматики, планировалось генетическое исследование на выявление НПЛ, в первую очередь семейной средиземноморской лихорадки, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, и гипер-IgD-синдрома.

На момент поступления в клинику по данным клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы и протеинограммы, общего анализа мочи и посева кала на кишечные инфекции патологии выявлено не было. Антиядерный фактор: менее 1:100; иммуноглобулины класса G к ASCA: 1,2 ОЕд/мл; антитела к бокаловидным клеткам кишечника: менее 1:10. Диаскин-тест – отрицательный, электрокардиограмма и эхокардиограмма – в пределах нормы.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости были выявлены умеренная гепатомегалия (правая доля 16,2×14,4 см; левая доля 11,7×5,7 см), селезенка не увеличена (11,2×4,1 см),



Пациент Г., ультразвуковое исследование: инфильтрат на протяжении 6,8 см с утолщенной стенкой подвздошной кишки до 0,53 см и признаками отека

диффузные изменения поджелудочной железы, инфильтрат в правой подвздошной области (на протяжении 6,8 см, с утолщенной стенкой подвздошной кишки до 0,53 см и признаками отека) (рисунок). По результатам компьютерно-томографической энтерографии было обнаружено уплотнение клетчатки вокруг терминального отдела подвздошной кишки. Патологических изменений стенки тонкой кишки и инфильтрата в брюшной полости не выявлено. Стенки слепой, восходящей и поперечно-ободочной кишок не утолщены. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены.

Пациенту была проведена видеокOLONOSКОПИЯ: осмотрена толстая кишка до купола слепой и 20 см терминального отдела подвздошной кишки. Слизистая прямой и ободочной кишки на всем протяжении розовая, чистая, с отчетливым рельефом складок и сосудистым рисунком. В нисходящей ободочной кишке на расстоянии 30 см от ануса имеется поверхностно-приподнятое эпителиальное образование до 0,3 см в диаметре, высотой до 0,2 см (тотальная биопсия). Слизистая терминального отдела подвздошной кишки на всем протяжении с умеренной диффузной гиперемией, сосудистый рисунок размыт, рельеф складок сглажен. Выполнена множественная диагностическая биопсия: терминальный катаральный илеит. Поверхностное эпителиальное образование нисходящей ободочной кишки (тип 0-1s по Парижской классификации) – удалено при биопсии.

По гистологическому исследованию биоптатов: фрагмент 1 слизистой тонкой кишки с диффузной умеренной моноядерной инфильтрацией собственной пластинки, гиперплазией лимфоидного фолликула; фрагменты 2–5 слизистой толстой кишки со слабо выраженной моноядерной инфильтрацией собственной пластинки. Снижения количества бокаловидных клеток не отмечается. Заключение: морфологические признаки хронического неспецифического илеита, колита со слабо выраженной активностью.

Во время госпитализации после выполненных последовательно видеокOLONOSКОПИИ и компьютерно-томографической энтерографии пациент отметил резкое ухудшение самочувствия в виде появления сильных болей в животе и повышения температуры тела до 38,5 °С, в связи с чем была проведена интенсивная инфузионная терапия, жаропонижающая (парацетамол), обезболивающая и спазмолитическая (анальгин, платифиллин, дротаверин) терапия. Выполнены также исследования коагулограммы, клинического и биохимического анализа крови – выявлено повышение концентрации фибриногена (7,09 г/л), С-реактивного белка (183,68 мг/л), нейтрофильный лейкоцитоз (12,3×10⁹/л), СОЭ (13 мм/ч). Приступ купировался в течение 2 дней, отмечена полная нормализация показателей крови (таблица).



Динамика лабораторных показателей воспаления у пациента во время госпитализации

Показатель*	03.03.2021 (при поступлении)	11.03.2021 (разгар приступа)	18.03.2021 (приступ купирован)	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3	12,3	7,3	4,0–10,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,1	10,9	4,8	1,8–7,7
СОЭ, мм/ч	3	13	10	1–10
СРБ, мг/л	–	183,68	5,08	0–5
Фибриноген, г/л	–	7,09	3,96	2–4

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

*Остальные показатели по данным клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи – в пределах нормы

В связи с отсутствием типичной клинической картины воспалительного заболевания кишечника, неубедительными признаками патологических изменений в терминальном отделе подвздошной кишки по данным видеокколоноскопии, морфологического исследования биоптатов и компьютерно-томографической энтерографии, несоответствием этих изменений выраженности лихорадки и болевого абдоминального синдрома, а также с учетом лейкоцитоза и повышением острофазовых показателей, окончательный диагноз болезни Крона представлялся маловероятным. Для исключения аутовоспалительных заболеваний, а именно ССЛ, было принято решение о проведении генетического исследования на мутацию в гене *MEFV*.

Генетическое тестирование от 19.03.2021: обнаружен патологический генотип *MEFV*: гетерозиготная мутация p.M694V (rs61752717), гетерозиготная мутация p.V726A (rs28940579).

Учитывая наличие у больного «типичного приступа» (боль, повышение температуры тела $> 38^\circ\text{C}$, количество рецидивов > 3 , продолжительность 12–72 ч), в соответствии с критериями Tel-Nashomer (2 больших критерия – генерализованный серозит (асептический перитонит), лихорадка; 1 малый критерий – эффект от применения колхицина; 6 поддерживающих критериев – принадлежность к соответствующей этнической группе, тяжелая иммобилизирующая атака, спонтанное разрешение атаки, наличие бессимптомных промежутков, повышение лабораторных маркеров воспаления в периоды приступа, непродуктивная аппендэктомия), а также положительный результат генетического анализа на мутацию гена *MEFV*, пациенту установлен окончательный диагноз: «Основное заболевание: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*+, смешанный вариант (лихорадочный и абдоминальный), фенотип I, рецидивирующее течение».

Принимая во внимание наличие в анамнезе умеренного положительного эффекта от пробного приема

колхицина, пациенту рекомендовано возобновить прием препарата в дозе 0,5 мг 3 раза в сутки на неопределенно долгое время. При наблюдении в течение 6 месяцев после начала терапии приступов болей в животе и лихорадки не было, переносимость терапии хорошая, в последующем будет решаться вопрос об установлении категории годности к военной службе.

Обсуждение и заключение

В приведенном клиническом наблюдении представлено классическое течение ССЛ с выраженной лихорадкой и абдоминальным синдромом, дебют которой пришелся на нетипично поздний возраст – 25 лет. В процессе диагностического поиска был проведен дифференциальный диагноз с заболеваниями, сопровождающимися сходным абдоминальным болевым синдромом с локализацией преимущественно в правой подвздошной области (острый аппендицит, болезнь Крона, дивертикулит Меккеля), и другими аутовоспалительными заболеваниями (НПЛ).

Диагноз острого аппендицита был установлен в дебюте заболевания, однако удаление червеобразного отростка не сопровождалось улучшением клинического состояния, что позволило исключить данный диагноз как основной. Поскольку неэффективная аппендэктомия – один из критериев установления диагноза ССЛ, подозрение на наличие такого варианта НПЛ появилось уже на данном этапе диагностического поиска у самого пациента, слушателя клинической ординатуры, который стал самостоятельно принимать курсы колхицина в недостаточных терапевтических дозах, получив неотчетливый положительный эффект.

Боль в животе с преимущественной локализацией в правой подвздошной области, лихорадка, подозрение на формирование инфильтрата в области подвздошной кишки по данным ультразвукового исследования потребовали исключения дебюта воспалительного заболевания кишечника, в частности болезни Крона. По данным видеокколоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов подвздошной и толстой кишки выявлены признаки неспецифического илеита, колита со слабой воспалительной активностью. По данным компьютерно-томографической энтерографии не было отмечено патологии со стороны тонкой и толстой кишки, не подтвержден выявленный при ультразвуковом исследовании инфильтрат правой подвздошной области, отмечено лишь уплотнение клетчатки вокруг терминального отдела подвздошной кишки. Данные изменения недостаточны для установления диагноза болезни Крона (критерии Lennard-Jones [16]) и были



расценены как реактивные в рамках рецидивирующего доброкачественного воспаления серозной оболочки брюшной полости.

Обращает на себя внимание задержка стула в течение 3–4 дней во время приступа абдоминалгии, что объясняется вялой перистальтикой на фоне раздражения брюшины.

Учитывая национальность пациента, при проведении дифференциальной диагностики между различными вариантами НПЛ диагноз ССЛ представлялся наиболее вероятным, что было подтверждено полным соответствием критериям диагноза ССЛ по Tel-Hashomer, а также результатами генетического исследования

(патологический генотип *MEFV*: гетерозиготная мутация p.M694V (rs61752717), гетерозиготная мутация p.V726A (rs28940579)).

Примечательным представляется факт проявления первых симптомов у данного пациента уже во взрослом возрасте, что нетипично для дебюта ССЛ. Наиболее важным показателем в оценке прогноза при ССЛ является наличие АА-амилоидоза почек, в связи с чем пациенту рекомендовано плановое проведение биопсии почек с окрашиванием на АА-амилоид. Диспансерное наблюдение за пациентом включает контроль уровня белка в моче и, при возможности, сывороточного белка амилоида А (SAA). ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Авторы заявили о том, что внесли равный существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, получение, анализ данных и их интерпретацию;

написание статьи и/или существенную переработку ее научного и интеллектуального содержания. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24–30. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. [Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem]. Modern Rheumatology Journal. 2013;7(1):24–30. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363.]
2. Aksentjevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(8):469–478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
3. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. Genes Immun. 2002;3(1):43–45. doi: 10.1038/sj.gene.6363813.
4. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emungil H, Kilic L, Yilmaz Oner S, Yildiz F, Yilmaz S, Ersozlu Bozkirli D, Aydin Tufan M, Yilmaz S, Yazisiz V, Pehlivan Y, Bes C, Yildirim Cetin G, Erten S, Gonullu E, Sahin F, Akar S, Aksu K, Kalyoncu U, Direskeneli H, Erken E, Sayarlioglu M, Cinar M, Kasifoglu T. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis. 2018;21(4):880–884. doi: 10.1111/1756-185X.13259.
5. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. Clin Chem. 2003;49(11):1781–1782. doi: 10.1373/clinchem.2003.025791.
6. Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, Almeida da Silva CA, Ribeiro de Magalhães CM, Sacchetti SB, Ferriani VPL, Piotto DGP, de Souza Cavalcanti A, Pantoja de Moraes AJ, Sztajn-bok FR, Knupp Feitosa de Oliveira S, Arruda Campos LM, Bandeira M, Teixeira Santos FPS, Saad Magalhães C. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2016;56(1):52–57. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2015.09.004.
7. Лобанова ОС, Волошинова ЕВ. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза. Архивв внутренней медицины. 2015;(1):7–11. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-7-11. [Lobanova OS, Voloshinova EV. [Some peculiarities of familial Mediterranean fever complicated with AA-amyloidosis]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015;(1):7–11. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-7-11.]
8. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(2):105–112. doi: 10.1038/nrrheum.2010.181.
9. 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. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
10. Желябина ОВ, Елисеев МС, Чикина МН. Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога. Современная ревматология. 2018;12(1):78–84. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-78-84. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN. [Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice]. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):78–84. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-78-84.]
11. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Саркисова ИА, Рамеева АС, Козловская ЛВ. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. Клиницист. 2008;3(2):6–15. [Rameev AV, Simonyan AH, Sarkisova IA, Rameeva AS, Kozlovskaya LV. [Amyloidosis and hereditary periodical autoinflammatory diseases]. Clinician. 2008;3(2):6–15. Russian.]
12. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. Eur J Pediatr. 2003;162(7–8):449–454. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.



13. Yüksel S, Yalçinkaya F, Acar B, Özçakar ZB, Öztürk B, Ekim M. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1307–1308. doi: 10.1093/rheumatology/kel250.
14. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Con-

trolled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4): 854–862. doi: 10.1002/art.39995.

15. Абрамян РА, Авагян ГС, Абрамян ЛР. Особенности течения беременности и ведения беременных при периодической болезни. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011;(55): 164–170. [Abramyan RA, Avagyan GS, Abramyan LR. [Clinical particularities of pregnancy in the periodic disease and special considerations in the prenatal care]. *RUDN*

Journal of Medicine. 2011;(55):164–170. Russian.]

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2): 8–38. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.]

Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case

V.B. Grinevich¹ • I.V. Gubonina¹ • M.I. Shperling¹ • S.I. Lapteva¹ • T.V. Kolodin¹ • M.V. Poluektov¹

Familial Mediterranean fever (FMF) is a rare genetic autosomal recessive disease typical for special ethnic groups, such as Arabs, Greeks, Armenians, Jews, Turks and other ethnicities inhabiting the Mediterranean coast. The characteristic clinical signs and symptoms of the disease are recurrent episodes of fever, associated with polyserositis, in particular, with benign (aseptic) peritonitis. The disease is caused by mutation in the *MEFV* gene encoding the synthesis of the protein pyrin, which leads to an uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines by granulocytes. The criterion for the severe course of the disease is AA-renal amyloidosis associated with an unfavorable prognosis.

Here we present a clinical case of classic FMF with high fever and abdominal pain syndrome. A 26-year-old Armenian patient had a sudden attack of fever and severe pain in the right iliac area several months before his first hospital admission. Non-steroid anti-inflammatory drugs and antispasmodics were unable to relieve the symptoms, with the attack ceasing spontaneously after 3 days from the beginning. Thereafter, the attacks recurred 1 to 2 times per month within a year. During hospital stay at the peak of the attack, peritoneal symptoms at

abdominal palpation, together with neutrophilic leukocytosis and a significant increase in acute phase parameters of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate) were found. Based on the characteristics of the complaints, past history, laboratory and instrumental results, we excluded infections, autoimmune and surgical disorders and made a decision to perform genetic testing to detect the *MEFV* gene mutation. Confirmation of the mutation has led to the definitive diagnosis of FMF. This clinical case is remarkable for its late onset, which is not typical for FMF. As a result, the patient was prescribed continuous therapy with colchicine. Six months of the follow up have demonstrated a positive trend with no attacks during this period.

Key words: familial Mediterranean fever, *MEFV*, AA amyloidosis, colchicine

For citation: Grinevich VB, Gubonina IV, Shperling MI, Lapteva SI, Kolodin TV, Poluektov MV. Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):496–502. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052.

Received 17 June 2021; revised 8 November 2021; accepted 10 November 2021; published online 22 November 2021

Vladimir B. Grinevich – MD, PhD, Professor, Head of 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Maxim I. Shperling – MD, Resident Physician, 1st Therapy Chair of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3274-2290>
✉ 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 817 00 34. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Svetlana I. Lapteva – MD, Lecturer, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹. E-mail: isilme93@gmail.com

Timur V. Kolodin – MD, Head of Clinic, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹. E-mail: virionrock@yandex.ru

Maxim V. Poluektov – MD, PhD, Head of Therapy Department of Clinic, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹. E-mail: max-poluektov@mail.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

The authors have equally contributed to the study concept and design, collection of the results, data analysis and interpretation, text writing and/or significant processing of its research and intellectual contents. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation