

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.92/.93

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Мячикова В. Ю.¹, Аксенова К. А.¹, Ходот А. А.¹, Маслянский А. Л.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мячикова Валентина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: myachikova_vyu@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 03.06.2024
и принята к печати 23.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) представляет собой редкое моногенное аутовоспалительное заболевание, обычно возникающее в детстве. Заболеванию свойственна эндемичность — важная характеристика нозологии, которая нашла отражение в клинических критериях. Однако ССЛ может проявиться и в более позднем возрасте у лиц при наличии или без определенного этнического фона. В данной работе представлены два случая ССЛ, клиническая картина которых развернулась на третьем десятилетии жизни. Случаи подчеркивают необходимость учитывать моногенные аутовоспалительные заболевания при проведении дифференциального диагноза у взрослых пациентов с лихорадкой неясного генеза и типичными симптомами ССЛ.

Ключевые слова: аутовоспалительное заболевание, ген MEFV, лихорадка неясного генеза, периодическая болезнь, поздний дебют, семейная средиземноморская лихорадка.

Для цитирования: Мячикова В.Ю., Аксенова К.А., Ходот А.А., Маслянский А.Л. Семейная средиземноморская лихорадка с поздним дебютом: описание двух клинических случаев и обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024; 4(5):452-457. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-5-452-457. EDN: RMJMYU

ADULT-ONSET FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: CASE REPORTS WITH LITERATURE REVIEW

**Myachikova V. Yu.¹, Aksenova K. A.¹, Khodot A. A.¹,
Maslyanskiy A. L.^{1, 2}**

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Myachikova Valentina Yu.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: myachikova_vyu@almazovcentre.ru

Received 03 June 2024; accepted 23 June
2024.

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a rare monogenic autoinflammatory disease that typically manifests in early childhood. The disease is characterized by its prevalence within a specific ethnic group. Nevertheless, FMF can also manifest in later stages of life among individuals with or without an ethnic background. We present two case reports of FMF patients, where the onset of the disease occurred in the third decade of life. These cases emphasize the importance of including monogenic autoinflammatory diseases in the differential diagnosis of adults presenting with fever of unknown origin and exhibiting typical FMF symptoms regardless of ethnicity.

Key words: adult-onset, autoinflammatory disease, Familial Mediterranean Fever, fever of unknown origin, MEFV, periodic fever.

For citation: Myachikova VY, Aksenova KA, Khodot AA, Maslyanskiy AL. Adult-onset familial mediterranean fever: case reports with literature review. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(5):452-457. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-5-452-457. EDN: RMJMYU

Список сокращений: КПС — крестцово-подвздошное сочленение, ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка, EULAR — European Alliance of Associations for Rheumatology.

ВВЕДЕНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — это моногенное аутовоспалительное заболевание, связанное с патологией гена *MEFV*, кодирующего белок пирин одноименной инфлам-масы [1]. В большинстве случаев заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным механизмом передачи. Среди представителей определенных этносов (армяне, турки, арабы, евреи-сефарды и др.) заболевание имеет высокую распространенность, тогда как в других этнических группах оно считается поистине орфанным [2].

Особенностью патологии являются рецидивы стерильного воспаления, проявляющиеся немотивированными приступами лихорадки в сочетании с такими клиническими симптомами, как серозиты, артриты, нейтрофильные дерматозы (например, эризипелоид-подобные). Рецидивы лихорадки часто сопровождаются острофазовым ответом, нейтрофильным лейкоцитозом, тогда как в межприступный период лабораторные показатели находятся в пределах референтных значений [2].

Несмотря на то, что заболевание обычно проявляется в раннем детском возрасте, случаи его поздней манифестации освещены в международной литературе [3]. В качестве иллюстративного материала мы представляем описание двух клинических случаев генетически подтвержденной семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом у лиц различного этнического происхождения.

Эти клинические случаи акцентируют внимание на сложностях, связанных с распознаванием ССЛ у взрослых, и подчеркивают актуальность включения ССЛ в дифференциальный диагноз рецидивирующей формы лихорадки неясного генеза в различных этнических группах пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Случай № 1

Пациент женского пола, славянка 33 лет, обратилась в мае 2022 года с жалобами на рецидивирующие эпизоды лихорадки в течение более года до 39 °С, длительностью до 24–48 часов, сопровождающиеся дискомфортом в грудной клетке.

Росла и развивалась соответственно возрасту, подростком 10 лет профессионально занималась спортом, частых простудных явлений в детстве

и подростковом возрасте не отмечала. Семейный анамнез и анамнез жизни не отягощены, близкородственных браков в семье не было, родители — славяне, отец погиб на шестом десятилетии при выполнении профессиональных обязанностей, мать здорова.

Во время третьего триместра беременности отметила появление болевого синдрома в лобковом симфизе с уровнем боли по шкале ВАШ 6 баллов, в раннем послеродовом периоде болевой синдром в грудном отделе позвоночника с уровнем боли по шкале ВАШ 5 баллов, скованность в течение всего дня. Болевого синдрома в нижней части спины, крестцово-подвздошном суставе не отмечала. В течение последнего месяца до консультации отметила появление артралгического синдрома в межфаланговых суставах 2 и 3 пальцев кистей симметрично. При лабораторном обследовании не выявлено отклонений в показателях ревматоидного и антинуклеарного фактора.

В апреле 2021 года впервые эпизод 24-часовой лихорадки до 39 °С, сопровождающийся дискомфортом за грудиной, с положительным эффектом от приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Впоследствии суммарно детектировано 14 эпизодов рецидивирующей лихорадки без триггерных факторов, идентичных по длительности (не более 48 часов), с бессимптомными периодами в течение 3–4 недель. В декабре 2021 года отмечено 3 приступа продолжительностью 24 часа, рецидивирующие каждые 5 дней, последний эпизод лихорадки в январе 2022 года. В межприступный период выполнены инструментальные методы обследования (мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки, фиброколоноскопия, рентгенография придаточных пазух носа, рентгенография крестцово-подвздошного сочленения (КПС)), не выявившие патологических изменений.

Во время эпизода лихорадки отмечено повышение С-реактивного белка до 145 мг/л, в клиническом анализе крови — существенный нейтрофильный лейкоцитоз с общим числом лейкоцитов $19,62 \cdot 10^9/\text{л}$ и относительным числом нейтрофилов 79,1 %. В межприступном периоде лабораторных отклонений как в клиническом, так и в биохимическом анализе крови не выявлено. В связи с болевым синдромом в позвоночнике и суставным синдромом пациентке выполнено обследование для исключения спондилоартрита — ген HLAB27 отрицательный, по данным магнитно-резонансной томографии КПС выявлена одна зона отека костной ткани в левом КПС без эрозирования, жировой инфильтрации и склероза. Диагноз спондилоартрита не подтвержден.

После проведенного обследования на основании клинической картины заподозрена семейная средиземноморская лихорадка. Рекомендовано выполнение поиска патогенных нуклеотидных замен гена MEFV. Выявлены 2 нуклеотидные замены в гетерозиготном состоянии: одна из которых неизвестной значимости (E148Q), другая — вероятно патогенная (K695R). На основании классификационных критериев ССЛ (EULAR 2019) [4] был верифицирован диагноз ССЛ. С учетом «неподтверждающего генотипа» для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух симптомов, что присутствовало у пациентки — типичный эпизод лихорадки длительностью до 48 часов, сопровождающийся повышением белков острой фазы, болевой синдром в грудной клетке. Сакроилеит описан как проявление ССЛ и не противоречит диагнозу [5]. С июля 2022 года пациентке инициирована терапия колхицином в дозе 1 мг в сутки с полным клинико-лабораторным ответом. К публикации статьи у пациентки не зарегистрировано ни одного повторного случая лихорадки.

Случай № 2

Пациент мужского пола, армянин 27 лет, обратился в январе 2023 года с жалобами на рецидивирующие эпизоды болевого синдрома в животе.

Семейный анамнез и анамнез жизни не отягощены, близкородственных браков в семье не было, родители армянского происхождения, клинически здоровы.

До 24 лет считал себя здоровым. Дебют заболевания — в 2020 году после перенесенной респираторной вирусной инфекции с клиники острой хирургической патологии в брюшной полости. Госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в отделение общей хирургии, где с подозрением на острый аппендицит был прооперирован, гистологически аппендикс без признаков воспалительного процесса. В дальнейшем отмечались ежемесячные рецидивы абдоминалгий длительностью 48–72 часа, сопровождающиеся лихорадкой до 39 °С аксиально. В период одной из стереотипных атак выявлено значимое повышение С-реактивного белка, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. После купирования симптомов показатели снизились до референтных значений. С данными жалобами пациент обратился к гастроэнтерологу. Назначено дообследование (фиброколоноскопия — патологии не обнаружено, вероятный спаечный процесс в брюшной области; анализ кала на кальпротектин — в пределах референсных значений). С подозрением на ССЛ пациент был направлен гастроэнтерологом на исследование гена MEFV,

по результатам которого обнаружены нуклеотидные замены M694V/ V726A в компаунд-гетерозиготном состоянии.

На основании классификационных критериев ССЛ (EULAR 2019) [4] у пациента с «подтверждающим генотипом» в сочетании с двумя клиническими симптомами — типичный эпизод лихорадки, болевой синдром в брюшной полости, был верифицирован диагноз ССЛ. С января 2023 года была инициирована терапия колхицином в дозе 0,5 мг с достижением дозы 1,5 мг в сутки к февралю 2023 года, на которой больной достиг полного клинико-лабораторного ответа. К публикации статьи у пациента не зарегистрировано ни одного повторного случая лихорадки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Классификационные критерии последнего пересмотра для диагностики ССЛ опубликованы в 2019 году под эгидой EULAR [4]. Помимо клинических симптомов в них вошли генетические тесты с указанием варианта нуклеотидной замены. При наличии подтверждающего генотипа ССЛ необходимо наличие как минимум одного из следующих признаков: продолжительность приступов от 1 до 3 дней, артриты, болевой синдром в грудной клетке и абдоминальная боль. При отсутствии подтверждающего генотипа используются те же критерии, но необходимо наличие минимум двух признаков. Стоит подчеркнуть, что возраст и происхождение в критериях не учитываются. Хотя ССЛ свойственна повышенная распространенность (от 1 на 200 до 1 на 1000 человек) в этнических группах: евреи-сефарды, армяне, турки и арабы, пациенты с ССЛ встречаются повсеместно (Россия, Франция, Германия, США, Австралия и др.) [3, 6, 7].

У 90 % пациентов заболевание начинается в возрасте до 20 лет и лишь у 2 % после четвертого десятилетия жизни. Отмечено, что у лиц с началом заболевания после 40 лет оно чаще протекает в более легкой форме по сравнению с пациентами с ранним дебютом, о чем свидетельствует более низкая частота рецидивов, более низкая потребность в колхицине, низкий риск развития АА амилоидоза [3, 8, 9]. Считается, что на течение и возраст развития заболевания влияют два фактора — вариант нуклеотидной замены (генетический, внутренний фактор) и внешняя среда.

Генетический фактор. Большинство патогенных/вероятных патогенных вариантов нуклеотидной замены в гене MEFV локализованы в 10 экзоне на коротком плече 16-й хромосомы. Наиболее

распространенным вариантом является M694V, преимущественно встречающаяся в эндемичных группах. Другими частыми вариантами являются M694I, V726A и M680I [10]. Данные нуклеотидные замены представлены у почти 75 % всех пациентов с ССЛ. Носительство этих вариантов связано с типичным клиническим фенотипом ССЛ, с более ранним и более тяжелым течением заболевания. При этом нуклеотидные замены неизвестной значимости, как правило, не вызывают типичного фенотипа ССЛ и описаны у пациентов с поздним дебютом заболевания [3, 11].

Внешние факторы. Многие исследовательские группы склоняются к тому, что на степень тяжести заболевания может влиять страна проживания независимо от патогенности нуклеотидной замены и этнической принадлежности. Например, заболеваемость амилоидозом значительно выше у турок и армян, проживающих в стране их происхождения, по сравнению с пациентами той же этнической принадлежности, эмигрировавшими в Северную Европу или США. Эти наблюдения, вероятно, отражают влияние факторов окружающей среды как возможных триггеров для возникновения активной воспалительной реакции [2].

Представленные клинические случаи демонстрируют поздние дебюты заболевания ССЛ. В случае № 1 у славянской девушки 33 лет был генетический фактор как предпосылка развития позднего дебюта. В случае № 2 у мужчины 27 лет эндемичного происхождения (армянин) был фактор внешней среды — проживание не в стране происхождения, а в Северо-Западном регионе России (Санкт-Петербург).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальный диагноз ССЛ с поздним дебютом представляет собой комплексную проблему, обусловленную недостаточной осведомленностью медицинского сообщества относительно данного заболевания, умеренным характером его проявлений, а также ограниченностью имеющихся в глобальной научной литературе данных. Представлены клинические случаи с целью повышения настороженности врачей к моногенным аутовоспалительным заболеваниям среди взрослого населения.

Информированное согласие / The informed consent

Пациенты, включенные в описание, подписали информированное добровольное согласие и одобрили возможность публикации. / The patients included in the case report provided informed consent.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 date of agreement 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Association of Pediatric Rheumatologists, Association of Medical Geneticists. Clinical recommendations: Familial Mediterranean Fever, 2023. In Russian [Ассоциация детских ревматологов, ассоциация медицинских генетиков. Клинические рекомендации: Семейная средиземноморская лихорадка. 2023].
2. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 9584. <https://doi.org/10.3390/ijms24119584>
3. Aydin O, Egeli BH, Ozdogan H, et al. Late-onset familial mediterranean fever: single-center experience and literature review. *Intern Emerg Med.* 2022 Aug;17(5):1301–1306. DOI: 10.1007/s11739-021-02912-8. Epub 2022 Jan 21. Erratum in: *Intern Emerg Med.* 2022 Mar 4; PMID: 35061158.
4. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. For the Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1025–1032.
5. Aydin F, Özçakar ZB, Çakar N, et al. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Rheumatol.* 2019 Mar;25(2):69–73. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000770. PMID: 29596210.
6. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019 Feb;48(1 Pt 2): e61–e76. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.08.014. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30686512.
7. Fedorov EU, Salugina CO. Familial Mediterranean fever (periodic illness): a story or a real problem. *Modern rheumatology.* 2018;12(3):61–69. In Russian [Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. *Современная ревматология.* 2018;12(3):61–69].
8. Eliseeva LN, Bocharnikova MI. Three cases of late diagnosis of periodic illness. *The South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(2):94–99. dOi:

10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99 In Russian [Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И. Три случая поздней диагностики периодической болезни. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):94–99. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99>]

9. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:644–651.

10. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A Survey of 470 Cases and Review of the Literature. *Am. J. Med.* 1967; 43: 227–53.

11. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1591–1610. DOI: 10.3906/sag-2008-11. PMID: 32806879; PMCID: PMC7672358.

Информация об авторах:

Аксенова Ксения Андреевна, студент 6 курса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маслянский Алексей Леонидович, д.м.н., врач-ревматолог, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий НИЛ ревматологии и иммунопатологии; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Мячикова Валентина Юрьевна, к.м.н., врач-ревматолог, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ходот Анна Александровна, студент 6 курса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Myachikova Valentina Yu., PhD, Rheumatologist, Professor assistant of the Department of Faculty Therapy with the clinic of Medical Education; a researcher World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Rare and Genetically Determined Diseases, Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases;

Khodot Anna A., 6th year student of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

Authors information:

Aksenova Ksenia A., 6th year student of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Maslyanskiy Alexey L., PhD, MD, Rheumatologist, Professor of the Department of Faculty Therapy with the clinic of Medical Education; Head of the department “Research Laboratory of Rheumatology and immunopathology”, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University;